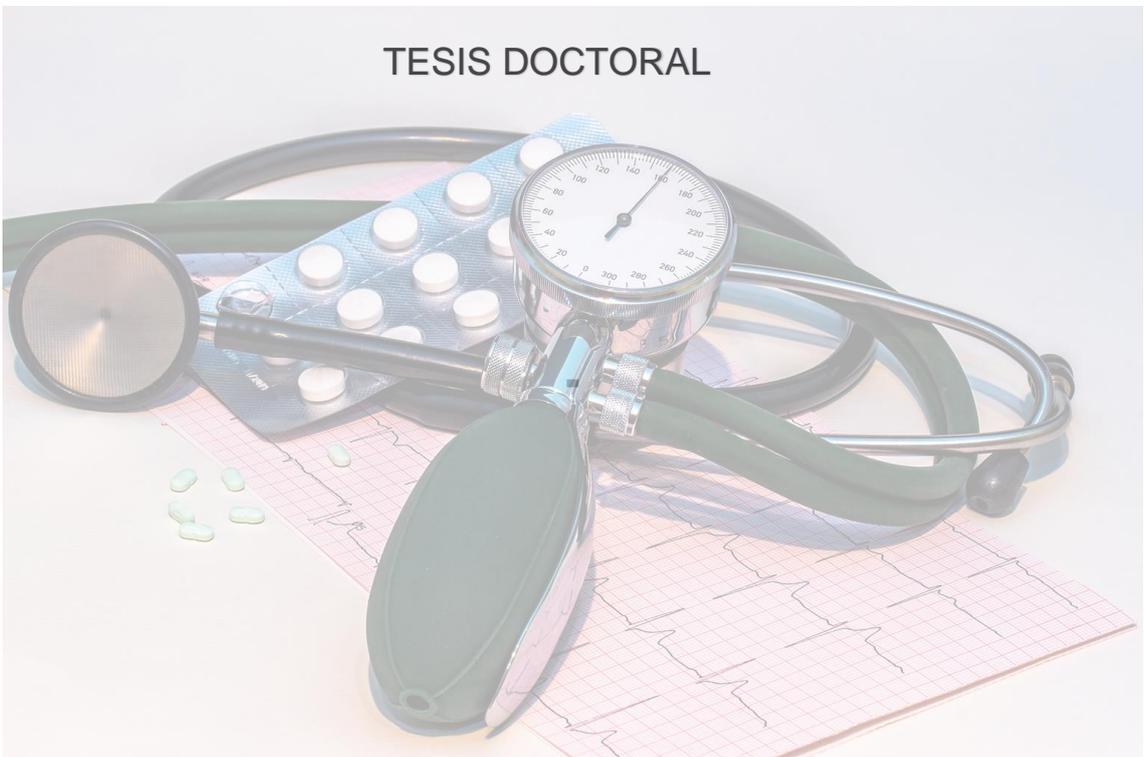




**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

**Una revisión sistemática de la adherencia al tratamiento  
antihipertensivo y de las intervenciones destinadas a mejorarla**

TESIS DOCTORAL



**Santiago López González**

**Santander, 2017**



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

**Una revisión sistemática  
de la adherencia al tratamiento antihipertensivo  
y de las intervenciones destinadas a mejorarla**

Memoria presentada por

**Santiago López González**

para optar al grado de Doctor en Ciencias de la Salud

Directoras:

M<sup>a</sup> del Carmen Ortego Maté

Tania B. Huedo Medina



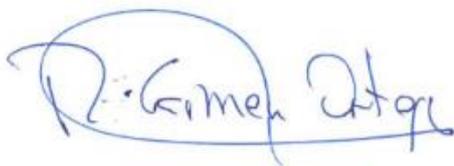
Las Dras. **Dña. María del Carmen Ortego Maté**, Profesora Titular de Universidad en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Cantabria, y **Dña. Tania B. Huedo Medina**, Assistant Professor of Biostatistics, Department of Allied Health Sciences University of Connecticut.

CERTIFICAN que:

La tesis titulada “*Una revisión sistemática de la adherencia al tratamiento antihipertensivo y de las intervenciones destinadas a mejorarla*”, realizada por **D. Santiago López González** bajo nuestra dirección, reúne los requisitos requeridos para optar al Grado de Doctor y, por tanto, para su presentación ante el tribunal correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en

Santander, a 1 de marzo de 2017



Dña. María del Carmen Ortego Maté



Dña. Tania B. Huedo Medina



# Agradecimientos

---

A mis directoras Tania Huedo Medina y Carmen Ortego Maté por su ímprobo trabajo, consejos y guía constante en este arduo, pero apasionante trabajo de investigación.

A todos mis compañeros de la la Universidad de Cantabria, especialmente a los de la Biblioteca y a los más cercanos, docentes y no docentes, de la Escuela de la Enfermería.

A María Jesús y a Esther, por su alegría, palabras de apoyo y soporte en cuestiones de intendencia.

A mi compañero y amigo, Elías Rodríguez, por la profunda lectura que ha realizado del proyecto de tesis y las sugerencias de mejora y correcciones válidas aportadas. Es un privilegio compartir espacio vital y de trabajo con alguien que te ayuda a crecer en conocimiento durante toda tu vida profesional.

A mis amigos y amigas, en especial a Ana y a Leonor por haberme amparado, orientado y soportado, sobre todo en los momentos de desánimo y enclaustramiento.

Por último, a mi familia por haber contribuido en gran manera, en ocasiones a su pesar, a ser la persona que soy.



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente/s cerebro vascular/es
AMPA	Auto-medición de la presión arterial
ANECA	Agencia Nacional Evaluadora de la Calidad y la Acreditación
ARAI	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AVAD	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
BB	Betabloqueante/s
CCB	Bloqueadores de los canales del calcio
CCI	Charlson Comorbidity Index (índice de comorbilidad de Charson)
CMA	Continuous Multiple-Interval Measure of Medication Availability (Medida continua de intervalo múltiple de disponibilidad de medicación)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSA	Continuous Single-Interval Measures of Medication Availability (Medica continua de intervalo simple de disponibilidad de medicación)
CV	Cardiovascular/es
DDD	Dosis diaria definida
DHD	Dosis por 1.000 habitantes y día
DM	Diabetes Mellitus
dt	Desviación típica
EC	Ensayo/s clínico/s
ECA	Ensayo/s clínico/s aleatorizado/s
ECV	Enfermedad/es cardio vascular/es
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
ESH	European Society of Hypertension (Sociedad Europea de Hipertensión)
EUA	Estados Unidos de América
fig	Figura
FRCV	Factor/es de riesgo cardio vascular
g	Respuesta múltiple
GC	Grupo control
GI	Grupo de intervención
HCTZ	Hidroclorotiazidas
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoproteínas de alta densidad)
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidor/es de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
ISPOR	International Society for Pharmacoconomics and Outcomes Research.
JNC-7	Séptimo informe de los Insitutos de Salud de Estados Unidos
k	Número de estimaciones
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoproteínas de baja densidad)
m	Media
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MEMS	Monitor Events Medication System (Monitores electrónicos de control de la medicación)
MeSH	Descriptor/Palabra clave (Medical Subject Headings)
MPR	Medication Possession Ratio (Ratio de posesión de medicación)
n	Número de estudios
NANDA	North America Nursing Diagnosis Association (Asociación americana de diagnósticos enfermeros)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p	Significación estadística
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PDC	Proportion of Days Covered (Proporción de días cubiertos)
Pers.	Persona/personas
RCV	Riesgo cardio vascular
REML	Restricted Maximum Likelihood (Máxima probabilidad restringida)
RR	Riesgo relativo
SD	Standard Deviation (Desviación típica)
SM	Síndrome metabólico
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TE	Tamaño de efecto
TZD	Diuréticos tiazídicos
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

*In an area where efficacious therapies exist or are being developed at a rapid rate, it is truly discouraging that one half of patients for whom appropriate therapy is prescribed fail to receive full benefit through inadequate adherence to treatment.*

R. Bryan Haynes

*Drugs don't work in patients who don't take them*

C. Everett Koop.



# Índice

## Índice de contenido

Introducción .....	1
1.1. Justificación.....	3
1.2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial .....	4
1.3. Epidemiología.....	5
1.4. Etiología .....	12
1.4.1. Componente genético .....	12
1.4.2. Edad y sexo .....	12
1.4.3. Origen étnico .....	12
1.4.4. Obesidad, ejercicio y sedentarismo.....	13
1.5. Evaluación diagnóstica.....	14
1.5.1. Determinación de la PA .....	16
1.5.1.1. Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) .....	16
1.5.1.2. Auto-medición de la PA (AMPA).....	17
1.5.1.3. Recomendaciones para realizar una correcta medida .....	18
1.5.2. Descartar causas secundarias de HTA .....	19
1.5.3. Valoración del RCV del paciente.....	20
1.6. Estrategia terapéutica.....	21
1.6.1. Adopción y modificación de conductas .....	21
1.6.2. Tratamiento farmacológico.....	24
1.7. Adherencia terapéutica.....	32
1.7.1. Definición y recuerdo histórico .....	32
1.7.2. Magnitud de la falta de adherencia terapéutica .....	39
1.7.3. Factores que contribuyen a la falta de adherencia .....	41
1.7.3.1. Factores relacionados con el paciente.....	43
1.7.3.2. Factores relacionados con la enfermedad .....	47
1.7.3.3. Factores relacionados con la terapia .....	48
1.7.3.4. Factores relacionados con el sistema sanitario .....	51

1.7.3.5. Factores socioeconómicos .....	53
1.7.4. Consecuencias de la falta de control de la PA y del incumplimiento .....	55
1.7.5. Medida de la adherencia terapéutica .....	59
1.7.5.1. Medidas más habituales utilizando bases de datos .....	61
1.7.5.1.1. Adherencia o cumplimiento .....	61
1.7.5.1.2. Persistencia .....	70
1.7.6. Intervenciones para mejorar la adherencia y el control de la PA .....	72
Objetivos.....	79
2.1. Objetivos .....	81
Métodos.....	83
3.1. Metaanálisis sobre la adherencia terapéutica.....	85
3.1.1. Estrategias de búsqueda y fuentes de información .....	85
3.1.2. Selección de los estudios.....	85
3.1.3. Extracción de los datos .....	86
3.1.4. Análisis estadísticos.....	87
3.2. Metaanálisis sobre intervenciones que mejoran la PA.....	89
3.2.1. Estrategias de búsqueda y fuentes de información .....	89
3.2.2. Selección de los estudios.....	90
3.2.3. Extracción de los datos .....	90
3.2.4. Análisis estadísticos.....	91
Resultados.....	93
4.1. Metaanálisis sobre adherencia .....	95
4.1.1. Análisis cuantitativo .....	95
4.2. Metaanálisis: intervenciones para mejorar la PA .....	134
4.2.1. Descripción de los estudios .....	134
4.2.2. Descripción de la muestra.....	140
4.2.3. Descripción de las intervenciones .....	140
4.2.4. Acuerdo intercodificadores.....	167
4.2.5. Sesgo de distribución.....	167
4.2.6. Análisis de sensibilidad .....	170
4.2.7. Estimación del tamaño del efecto global .....	173
4.2.8. Análisis bivariado .....	176
4.2.9. Análisis multivariante .....	194
Discusión .....	197
5.1. Metaanálisis: adherencia a fármacos antihipertensivos .....	199
5.2. Metaanálisis: intervenciones para el control de la PA.....	205
5.3. Limitaciones metodológicas.....	213
Conclusiones .....	217

Referencias bibliográficas.....	221
Anexos .....	271
8.1. Anexo 1. Ejemplos de términos de búsqueda. Adherencia.....	273
8.2. Anexo 2. Tabla calidad de los estudios. Metaanálisis adherencia .....	274
8.3. Anexo 3. Manual de codificación. Metaanálisis adherencia .....	275
8.4. Anexo 4. Tabla de registro para estudios que miden adherencia.....	284
8.5. Anexo 5. Ejemplo de términos de búsqueda. Intervenciones.....	289
8.6. Anexo 6. Tabla calidad de los estudios. Metaanálisis sobre intervenciones ...	290
8.7. Anexo 7. Manual de Codificación. Metaanálisis sobre intervenciones .....	291
8.8. Anexo 8. Tabla de codificación. Metaanálisis sobre intervenciones.....	300
8.9. Anexo 9. Metaanálisis Adherencia. Estudios excluidos .....	304
8.10. Anexo 10. Metaanálisis Intervenciones. Estudios excluidos .....	308

## Índice de figuras

### Capítulo 1.

Figura 1.1. Tasas ajustadas de mortalidad por 100.000 habitantes. ....	3
Figura 1.2. OMS: Prevalencia de la HTA en el mundo.....	5
Figura 1.3. Prevalencia de la HTA en EUA 2011-2014 .....	7
Figura 1.4. Prevalencia y tratamiento de la HTA en 6 países europeos, EUA.....	8
Figura 1.5. Prevalencia y tratamiento de la HTA en adultos en España.....	9
Figura 1.6. Tratamiento y control de la HTA (35-64 años) $\leq$ 140/90 mm Hg.....	10
Figura 1.7. Porcentaje de control de la HTA en población adulta.....	11
Figura 1.8. Algoritmo del diagnóstico de la HTA .....	15
Figura 1.9. Gráfico europeo de puntuación para países de bajo riesgo .....	21
Figura 1.10. Algoritmo del manejo de la HTA en pacientes caucásicos .....	28
Figura 1.11. Utilización de antihipertensivos en España .....	30
Figura 1.12. Terapia antihipertensiva basada en monoterapia.....	31
Figura 1.13. Proceso de adherencia y de manejo de la medicación.....	36
Figura 1.14. Modelo conceptual de adherencia.....	38
Figura 1.15. Modelo conceptual de persistencia .....	39
Figura 1.16. Tasas de Persistencia en diferentes estudios .....	41
Figura 1.17. Las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica .....	43
Figura 1.18. Teoría de la conducta planificada.....	47
Figura 1.19. Adherencia a la medicación en relación con la frecuencia de dosis .....	48
Figura 1.20. Impacto de la adherencia a la medicación sobre los costes sanitarios....	59
Figura 1.21. Comparación entre las medidas de MPR y PDC.....	63
Figura 1.22. Representación gráfica de la tabla 1.14 .....	68

## Capítulo 4.

Figura 4.1. Proceso de identificación de los estudios.....	96
Figura 4.2. Forest plot OR y HR adherencia y edad.....	108
Figura 4.3. Forest plot OR y HR adherencia y etnia.....	109
Figura 4.4. Forest plot OR y HR adherencia y diabetes .....	109
Figura 4.5. Forest plot OR y HR adherencia y depresión .....	110
Figura 4.6. Forest plot OR y HR adherencia y combinación fija .....	110
Figura 4.7. Forest plot OR y HR adherencia IECA vs. ARAII .....	111
Figura 4.8. Forest plot OR y HR adherencia CCB vs. ARAII .....	111
Figura 4.9. Forest plot OR y HR adherencia BB vs. ARAII .....	112
Figura 4.10. Forest plot OR y HR adherencia a los diuréticos vs. ARAII .....	112
Figura 4.11. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos BB vs. IECA ...	113
Figura 4.12. Forest plot OR y HR adherencia a los diuréticos vs. IECA .....	113
Figura 4.13. Forest plot OR y HR monoterapia vs. terapia combinada.....	114
Figura 4.14. Análisis de sensibilidad. Edad. OR .....	126
Figura 4.15. Análisis de sensibilidad. Hombre vs. mujer OR .....	126
Figura 4.16. Análisis de sensibilidad. Mujer vs. hombre. OR.....	126
Figura 4.17. Análisis de sensibilidad. Residencia. OR .....	126
Figura 4.18. Análisis de sensibilidad. Diabetes. OR.....	127
Figura 4.19. Análisis de sensibilidad. Depresión. OR.....	127
Figura 4.20. Análisis de sensibilidad. CCI. OR.....	127
Figura 4.21. Análisis de sensibilidad. Monoterapia. OR .....	127
Figura 4.22. Análisis de sensibilidad. Combinación. OR.....	128
Figura 4.23. Análisis de sensibilidad. IECA vs. ARAII. OR.....	128
Figura 4.24. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. ARAII. OR.....	128
Figura 4.25. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. IECA. OR .....	128
Figura 4.26. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. CCB. OR.....	129
Figura 4.27. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. BB. OR.....	129
Figura 4.28. Análisis de sensibilidad. Hombre vs. mujer. HR.....	129
Figura 4.29. Análisis de sensibilidad. Mujer vs. hombre. HR.....	129
Figura 4.30. Análisis de sensibilidad. Diabetes. HR.....	130
Figura 4.31. Análisis de sensibilidad. Monoterapia. HR .....	130
Figura 4.32. Análisis de sensibilidad. IECA vs. ARAII. HR.....	130
Figura 4.33. Análisis de sensibilidad. CCB vs. ARAII. HR .....	130
Figura 4.34. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. ARAII. HR.....	131
Figura 4.35. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. IECA. HR .....	131

Figura 4.36. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. CCB. HR.....	131
Figura 4.37. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. BB. HR .....	131
Figura 4.38. Análisis acumulativo. Diurético vs. ARAII .....	132
Figura 4.39. Análisis acumulativo. Diurético vs. IECA. ....	132
Figura 4.40. Análisis acumulativo. Diurético vs. CCB.....	133
Figura 4.41. Análisis acumulativo. Diurético vs. BB .....	133
Figura 4.42. Proceso de selección .....	135
Figura 4.43. Diagrama de embudo. Presión arterial sistólica .....	167
Figura 4.44. Diagrama de regresión de Egger. Presión arterial sistólica .....	168
Figura 4.45. Funnel plot con pseudo 95% CI. Presión arterial sistólica .....	168
Figura 4.46. Diagrama de embudo. Presión arterial diastólica .....	169
Figura 4.47. Diagrama de regresión de Egger. Presión arterial diastólica .....	169
Figura 4.48. Funnel plot con pseudo 95% CI. Presión arterial diastólica .....	170
Figura 4.49. Diagrama de caja. Índices TE: PAS (k=103) .....	171
Figura 4.50. Evaluación de la influencia de cada estudio. PAS.....	171
Figura 4.51. Diagrama de caja. Índices TE: PAD (k=90) .....	172
Figura 4.52. Evaluación de la influencia de cada estudio. PAD.....	173
Figura 4.53. Forest plot. Efecto de la intervención sobre la PAS (k=103).....	174
Figura 4.54. Forest plot. Efecto de la intervención sobre la PAD (k=90) .....	175
Figura 4.55. Forest plot Tipos de intervención. PAS .....	184
Figura 4.56. Forest Plot. Tipo de intervención. PAD .....	193

## Índice de tablas

### Capítulo 1.

Tabla 1.1. Definiciones y clasificación de las cifras de PA en consulta .....	5
Tabla 1.2. Definiciones de HTA valores de la PA medidos en consulta o MAPA.....	16
Tabla 1.3. Definiciones de HTA valores de la PA medidos en consulta o AMPA.....	17
Tabla 1.4. Técnica estándar de medida de la PA.....	19
Tabla 1.5. Recomendaciones de la JNC-7 y de la ESH/ESC .....	22
Tabla 1.6. Evolución de los antihipertensivos .....	25
Tabla 1.7. Clasificación de los fármacos antihipertensivos .....	26
Tabla 1.8. Fármacos preferidos en situaciones específicas .....	29
Tabla 1.9. Evolución de los conceptos relacionados con la toma de medicación .....	35
Tabla 1.10. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de medidas .....	60
Tabla 1.11. Ejemplo de toma de medicación. 1ª situación .....	64
Tabla 1.12. Ejemplo de toma de medicación. 2ª situación .....	65

Tabla 1.13. Ejemplo de toma de medicación. 3ª situación .....	65
Tabla 1.14. Ejemplo de recogida de recetas. Cálculo de la CSA y de la CMA .....	68
Tabla 1.15. Resultado de las medidas encontradas para calcular la adherencia .....	69
Tabla 1.16. Ejemplo de medición de adherencia y persistencia .....	71
Tabla 1.17. Ejemplo de medición de adherencia y persistencia .....	71
Tabla 1.18. Veintiséis técnicas de cambio conductual y marcos conceptuales .....	73

#### **Capítulo 4.**

Tabla 4.1. Descripción de los estudios. Adherencia.....	97
Tabla 4.2. Descripción de la muestra. Adherencia.....	99
Tabla 4.3. Características de la adherencia .....	101
Tabla 4.4. Definiciones de adherencia .....	102
Tabla 4.5. Número de estimaciones.....	104
Tabla 4.6. Sesgo de publicación. ....	106
Tabla 4.7. Índice de tamaño de efecto global y homogeneidad.....	107
Tabla 4.8. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Edad .....	116
Tabla 4.9. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Hombres vs. mujeres .....	117
Tabla 4.10. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Mujeres vs. hombres.....	118
Tabla 4.11. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARAII .....	119
Tabla 4.12. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARA II (HR).....	120
Tabla 4.13. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Diuréticos vs. IECA .....	121
Tabla 4.14. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Diuréticos vs. CCB.....	122
Tabla 4.15. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Diuréticos vs. BB .....	123
Tabla 4.16. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Edad .....	124
Tabla 4.17. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARAII. ....	124
Tabla 4.18. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARAII (HR).....	125
Tabla 4.19. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. BB.....	125
Tabla 4.20. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. BB.....	125
Tabla 4.21. Descripción de los estudios. Intervenciones.....	136
Tabla 4.22. Datos sociodemográficos y de salud más frecuentes.....	140
Tabla 4.23. Descripción de las intervenciones .....	142
Tabla 4.24. Descripción de los estudios por tipo de intervención .....	151
Tabla 4.25. Componentes utilizados en las intervenciones. PAS.....	163
Tabla 4.26. Componentes utilizados en las intervenciones. PAD.....	163
Tabla 4.27. Número de componentes en las intervenciones. PAS.....	164
Tabla 4.28. Número de asociaciones entre componentes. PAS.....	164
Tabla 4.29. Número de componentes en las intervenciones. PAD.....	165

Tabla 4.30. Número de asociaciones entre componentes. PAD .....	165
Tabla 4.31. Profesionales. Intervenciones para el control de la PAS .....	166
Tabla 4.32. Profesionales. Intervenciones para el control de la PAD .....	166
Tabla 4.33. Tipos de intervención. PAS .....	166
Tabla 4.34. Tipos de intervención. PAD.....	167
Tabla 4.35. Análisis de sensibilidad. Puntuaciones atípicas. PS. (k=103) .....	171
Tabla 4.36. Análisis de sensibilidad. Puntuaciones atípicas. PD. (k=90).....	172
Tabla 4.37. Análisis bivariado por variables cuantitativas. Efectos mixtos. PAS.....	177
Tabla 4.38. Análisis bivariado por variables categóricas PS. (k=103) .....	179
Tabla 4.39. Análisis bivariados. Tipos de componentes. Presión sistólica (k=103) ...	181
Tabla 4.40. Análisis bivariados. Tipos de intervención. Presión sistólica (k=103) ....	182
Tabla 4.41. Análisis bivariados. Tipos de intervención. Presión sistólica (k=103) ....	183
Tabla 4.42. Análisis bivariados. Profesionales. Presión sistólica (k=103).....	183
Tabla 4.43. Análisis bivariado por variables cuantitativas. Efectos mixtos. PAD .....	186
Tabla 4.44. Análisis bivariado por variables categóricas Presión diastólica (k=90) ...	188
Tabla 4.45. Análisis bivariado. Componentes. Presión diastólica (k=90).....	190
Tabla 4.46. Tipos de intervención. Presión diastólica (k=90) .....	191
Tabla 4.47. Tipos de intervención. Presión diastólica (k=90) .....	192
Tabla 4.48. Análisis bivariado. Profesionales. Presión diastólica (k=103) .....	192
Tabla 4.49. Análisis regresión multivariantes. Efectos mixtos. Presión sistólica.....	194
Tabla 4.50. Análisis regresión multivariantes. Efectos mixtos. Presión diastólica.....	195



**1.**

# **Introducción**

---



## 1.1. Justificación

En la actualidad, la hipertensión arterial (HTA) se considera uno de los mayores problemas de salud pública debido a su contribución como factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

En el reciente informe “Resumen Mundial sobre la HTA”, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la HTA es responsable de, al menos, el 45% de las muertes debidas a enfermedades del sistema circulatorio y del 51% de las muertes causadas por accidentes cerebro vasculares (ACV). En el mundo, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de unos 17 millones de muertes al año, casi un tercio del total de muertes (1).

En España, 1 de cada 4 muertes totales y 1 de cada 2,5 muertes por ECV está relacionada con la HTA. Entre 2001 y 2010, la HTA fue una de las 3 causas de muerte que tuvo una tendencia ascendente en la tasa de mortalidad ajustada por edad. Asimismo, entre 2009 y 2012, la enfermedad hipertensiva mostró un aumento en la tasa de mortalidad ajustada por edad y en 2013 experimentó un descenso (figura 1.1) (2).

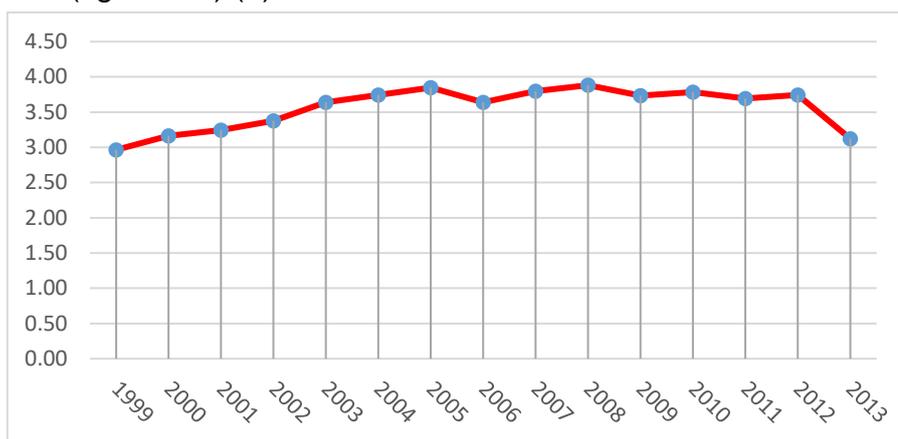


Figura 1.1. Tasas ajustadas de Mortalidad por 100.000 habitantes.  
Causa de muerte CIE 10 (3)

A pesar de la mejora en los últimos años en los tratamientos farmacológicos para la enfermedad hipertensiva, uno de los aspectos que contribuyen a la mortalidad por HTA y ECV es la falta de control sobre las cifras de presión arterial (PA) debido, en parte, al incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

Varios estudios recientes sobre el control de la HTA en Atención Primaria en España (CONTROLPRES (4), PRESCAP (5), PREVENCAT (6)) ponen de relieve el deficiente control de la PA en los pacientes y los múltiples factores que intervienen en el grado de control. Las cuatro ediciones de la encuesta CONTROLPRES, realizadas en 1995, 1998, 2001 y 2003, han evidenciado un progresivo aumento en el grado de control desde el 13% hasta el 38,8%. Las encuestas PRESCAP de 2002 y 2006 ofrecieron resultados consistentes con los de los estudios CONTROLPRES al señalar un grado de control creciente del 36,1% al 41,4%. Sin embargo, ese porcentaje se reduce al 33,5% en el caso de

pacientes mayores de 65 años (sub-estudio del PRESCAP) (7). El estudio PREVENCAT concluye que apenas 1 de cada 2 pacientes con HTA, diabetes mellitus tipo 2 o hipercolesterolemia mantiene estos factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) en el intervalo de normalidad y la situación en el caso de sobrepeso y sedentarismo es aún peor. El estudio realizado por González-Juanatey (8) también demuestra el bajo control de la HTA cuando se asocia a otros FRCV. En ese estudio, de un total de 5.849 pacientes, un 87% obtenía cifras de PA elevada, un 79% tenía sobrepeso y un 61%, hipercolesterolemia.

La situación en Atención Especializada es similar. El estudio CLUE (9) informó de un grado de control del 42% de los hipertensos (<140/90 mm Hg) en el año 2001, y el estudio CORIVA (10) obtiene un grado de control del 47 % en el año 2003.

Por otro lado, una revisión sistemática de artículos publicados sobre cumplimiento del tratamiento desde 1975 hasta 2011, refiere que el porcentaje de personas no adherentes al tratamiento farmacológico es elevado en todo el mundo, con una media ponderada del 37,6% (11). En España, la situación parece ser ligeramente peor. Un estudio descriptivo de una revisión bibliográfica, que abarca todos los estudios publicados en España durante 17 años (de 1984 a 2001), obtiene una media ponderada de incumplidores del 44,91% en 2.313 hipertensos incluidos en 19 estudios (12,13).

Aunque hay varios metaanálisis publicados (14-19) que abordan tanto la adherencia al tratamiento antihipertensivo como las intervenciones destinadas a incrementar esta adherencia y el control de la PA, los resultados siguen siendo débiles y, a veces, contradictorios. No existe una clara evidencia de cuáles son métodos e intervenciones más efectivos para mejorar la adherencia y el control de la PA.

Esta revisión sistemática incluirá dos metaanálisis, el primero destinado a cuantificar la asociación de la adherencia terapéutica con el grupo farmacológico antihipertensivo, y el segundo dirigido a sintetizar las estrategias más efectivas empleadas para incrementar el control de la PA. Se tratará de incrementar el número de estudios ampliando los idiomas de búsqueda a tres: inglés, español y portugués.

## **1.2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial**

La Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en la Guía 2013 para el manejo de la HTA la definen como una PA  $\geq 140/90$  mmHg (20). Estos valores se han establecido por consenso y están basados en los resultados de múltiples estudios epidemiológicos, sobre todo de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que evidencian los beneficios obtenidos por los pacientes cuando se reducen estas cifras debido al tratamiento farmacológico.

La tabla 1.1 muestra las diferentes categorías en las que se pueden clasificar las cifras de PA de los pacientes, obtenidas en la consulta.

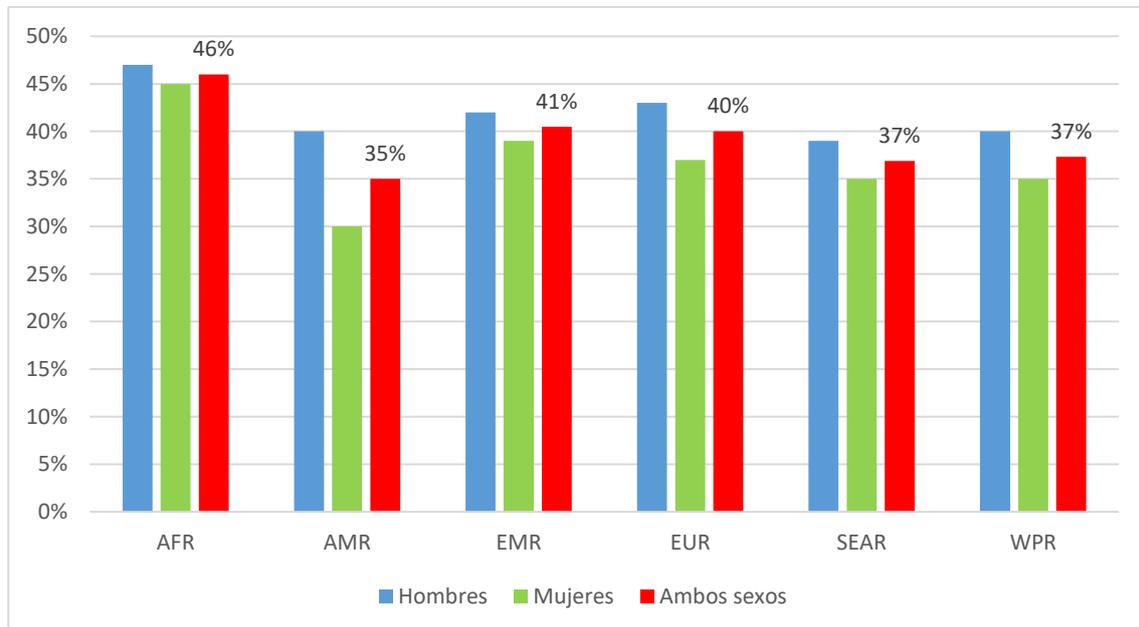
Tabla 1.1. Definiciones y clasificación de las cifras de PA en consulta

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

Adaptado de Mancia et al. (20)

### 1.3. Epidemiología

La prevalencia mundial de la HTA (definida como presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) igual o superior a 140/90 mm Hg) en adultos de 18 años o más fue de un 22% en 2014. En adultos mayores de 25 años el número de personas hipertensas aumentó de 600 a 1.000 millones en el periodo 1980-2008. Por regiones de la OMS, la región de África tiene la prevalencia más elevada con un 46% en contraste con la región de las Américas que ostenta las cifras más bajas, un 35% (fig. 1.2) (21).



AFR: Región de África/AMR: Región de Las Américas/EMR: Región del Mediterráneo Oriental/Pacífico. EUR: Región de Europa/SEAR: Región de Asia Sudoriental /WPR: Región del Pacífico

Figura 1.2. OMS: Prevalencia de la HTA en el mundo (adultos de 25 años o más, normalizada por edades) (21)

A las cifras tan elevadas de prevalencia de la HTA en el mundo contribuyen factores de riesgo modificables, como: una inadecuada alimentación (consumo excesivo de sal y grasa, ingesta escasa de verduras y frutas, etc.), sedentarismo, cuya consecuencia inmediata es el sobrepeso o la obesidad. Otros factores personales y sociales, como: el estrés psicológico, el exceso de alcohol, los determinantes socioeconómicos y el aumento progresivo de la población, especialmente la envejecida, también favorecen la elevación de las cifras tensionales. Aproximadamente, una de cada cinco personas en el mundo tiene la PA elevada, circunstancia que provoca cerca de la mitad de todas las muertes por enfermedad cardíaca y cerebrovascular. Según la estimación de la OMS, en el año 2010, la HTA en el mundo causó 9,4 millones de muertes (13% aproximadamente de todas las muertes) y un 7% de la carga de morbilidad expresada en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). En el año 2012, la HTA fue la causa de aproximadamente el 50% de las muertes por cardiopatía y ACV ocurridas en el mundo, formando parte además del grupo de las 10 primeras causas de muerte. La primera causa de muerte en 2012 fue la ECV con 17.5 millones de muertes, un 46,2% de todas las muertes por enfermedades no transmisibles (22). Por tanto, la HTA es una de las causas más importantes de muerte prematura en todo el mundo. Además, una HTA no controlada contribuye de manera sustancial a las muertes por otras causas debido a la relación existente entre los valores de la PA y las complicaciones cardiovasculares y renales.

La reciente publicación del NCD-Risk, (red de científicos de todo el mundo que proporciona datos rigurosos y oportunos sobre los principales factores de riesgo de enfermedades no transmisibles para 200 países y territorios) que analiza las tendencias mundiales de la PA de 1975 a 2015 incluyó 1.479 estudios que habían medido la PA de 19,1 millones de adultos. Los resultados muestran que la presión arterial media ha aumentado en el este, sur y sureste de Asia, en Oceanía y en África subsahariana. En 2015, Europa central y oriental, África subsahariana y Asia meridional tenían los niveles más altos de presión arterial. La prevalencia de la presión arterial elevada disminuyó en los países de ingresos altos y en algunos de ingresos medios (23).

En África, Schutte (24) refiere que la transición de las poblaciones de los estilos de vida tradicionales a los ambientes urbanizados parece haber contribuido a la escalada significativa de la hipertensión y los eventos cardiovasculares en las poblaciones negras. Investigaciones realizadas en Sudáfrica en la década pasada han demostrado que determinados factores ambientales, como la accesibilidad a las bebidas azucaradas, han contribuido a la epidemia de obesidad. La obesidad y el uso excesivo de alcohol han jugado un papel importante en la incidencia de hipertensión.

Fezeu et al. (25), en un estudio realizado sobre los cambios en los niveles de presión arterial en Camerún durante diez años (1994-2003), informaron de que se habían incrementado hasta 2 mm Hg y 1 mm Hg al año, en una escala lineal, para la PAS y la PAD respectivamente, de manera más pronunciada en el área rural. Esto se debió principalmente al aumento de la adiposidad de los cameruneses entre 1994 y 2003. La edad, seguido del índice de masa corporal fueron los principales factores de riesgo asociados con la hipertensión. Además, la prevalencia del consumo de alcohol, otro factor de riesgo asociado con la hipertensión, aumentó entre los dos períodos de estudio, independientemente del lugar de residencia y el sexo. También informaron de que pudo haber una disminución en los niveles de actividad física, particularmente en el área rural, contribuyendo al incremento de los niveles de la PA. Una revisión realizada por Bosu (26), que evaluaba los factores asociados causalmente con la HTA en trabajadores mayores de 15 años de 15 países de África occidental, encontró que los mayores determinantes resultaron ser la obesidad, el consumo de alcohol y los niveles de glucemia y sodio en orina.

En Estados Unidos de América (EUA), según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la prevalencia global de la HTA en adultos mayores de 18 años es del 29% en el periodo 2011-2014 (27), siendo muy similar por sexos (28,1% mujeres y 30% hombres). Eso significa que 70 millones de personas, es decir, una de cada tres tiene HTA y la prevalencia se incrementa con la edad, pasando de un 7,3 % en adultos de 18 a 39 años a un 32,2% en aquellos que tienen entre 40 y 59. Para adultos de 60 o más años, la cifra se eleva hasta el 64,9% (fig. 1.3).

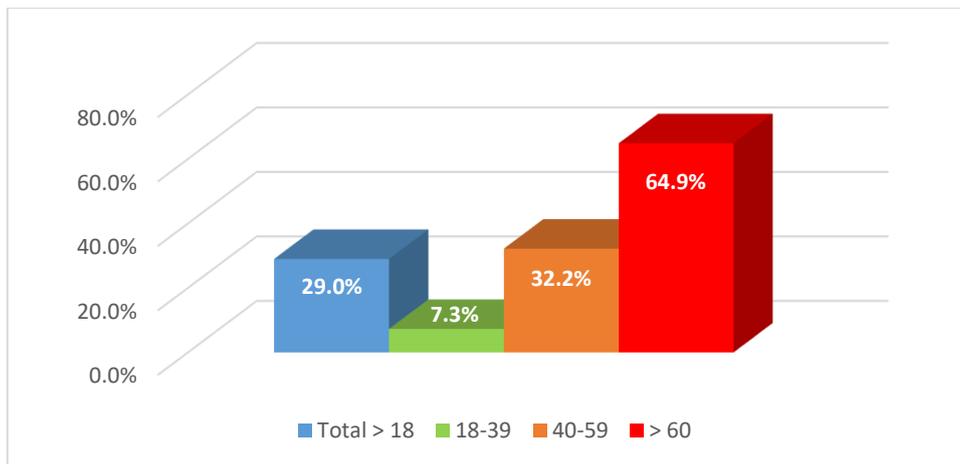


Figura 1.3. Prevalencia de la HTA en EUA 2011-2014 (27)

Por etnias, los porcentajes más elevados se corresponden con los afroamericanos (negros no hispanos), con un 42%, seguidos de los caucásicos no hispanos, con un 28%. Las cifras más bajas, con un 24,9%, las ostentan los asiáticos no hispanos.

Con respecto a la tendencia a lo largo de los años, la prevalencia no ha sufrido ningún cambio significativo entre los años 1999 y 2014 (rango 28,4%-29,3%). El número de muertes relacionadas con la HTA se incrementó en un 61,8% desde el año 2000 al 2013 (27).

En un estudio realizado por Wolf-Maier et al. (28) en el que comparaban las tasas de prevalencia de 6 países europeos con EUA y Canadá se constataron cifras más elevadas en los países europeos. Los porcentajes más elevados en Europa fueron para Alemania (55%), seguido de Finlandia (49%), España (47%), Inglaterra (42%), Suecia (38%) e Italia (38%) (fig. 1.4).

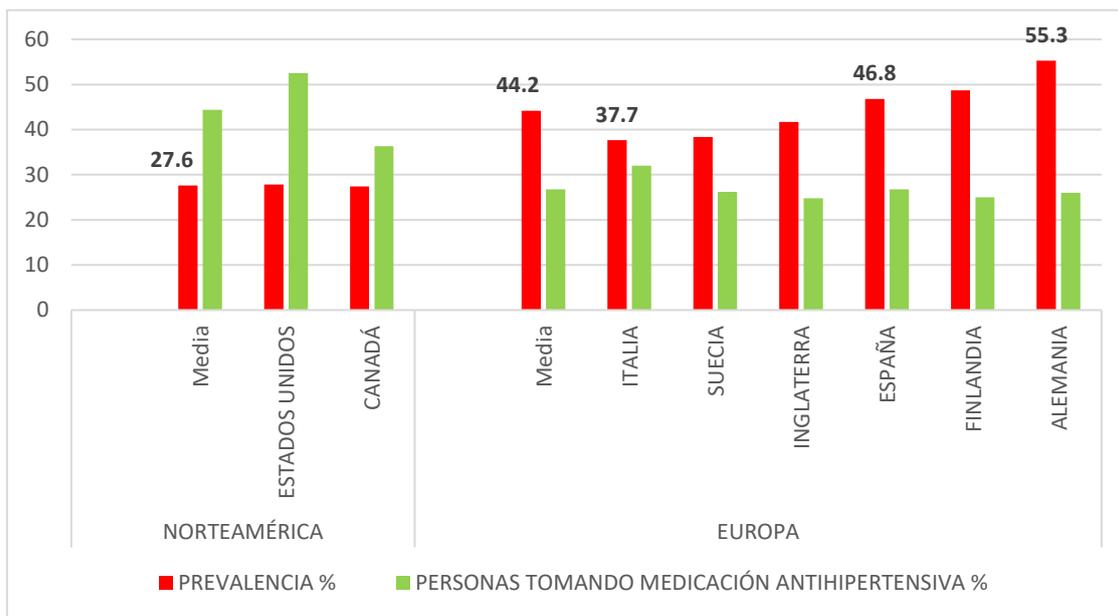


Figura 1.4. Prevalencia y Tratamiento de la HTA en 6 países europeos, EUA y Canadá (35-64 años). Adaptado de Wolf-Maier et al. (28)

La media de la prevalencia de la HTA en Europa fue del 44,2% comparada con el 27,6% en Norteamérica. Con respecto al tratamiento y al control de la enfermedad, la media de porcentaje de personas tratadas fue menor en los países europeos que en los norteamericanos. Sólo un 8% de los pacientes europeos de 35 a 64 años de edad tenía su enfermedad controlada frente al 23% en Canadá y en EUA.

La prevalencia de la HTA en España es de aproximadamente el 30-45% en la población de 35-64 años, superando el 65% en los mayores de 65 años (7). Esta prevalencia no parece haber variado demasiado en los últimos años, aunque las cifras de su evolución temporal sean tentativas. Sin embargo, se estima que se va a producir un repunte de la prevalencia de la HTA debido al progresivo envejecimiento poblacional y a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad (29).

El estudio SUN (30), iniciado en 1999 por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra incluye una cohorte de más de 20.000 graduados universitarios a los que cada 2 años se les envía un cuestionario para estudiar la asociación entre factores dietéticos y la HTA, la

obesidad y las enfermedades cardiovasculares. En un reciente artículo, con datos del estudio SUN, sobre la incidencia de la HTA en personas de 25 a 65 años (6.795 individuos) se encontró que la probabilidad acumulada de ser diagnosticado de HTA era del 70% en hombres y del 50% en mujeres (a la edad de 65 años). Las tasas de incidencia se incrementan con la edad y son mayores en los hombres en todos los grupos de edad. Según los autores, el estudio proporciona por primera vez tasas de incidencia de HTA por edad y sexo en España (31). El otro estudio español que facilita cifras de incidencia, aunque no por grupos, realiza un seguimiento de 1.800 personas procedentes del estudio Dieta y Riesgo Cardiovascular en España (DRECE I) con riesgo cardiovascular o sin él seguidos durante 5 años. El porcentaje de casos nuevos que desarrollan HTA en todo el período de seguimiento (incidencia acumulada) es del 14,2% para los pacientes con riesgo inicial y del 8,7% para los pacientes sin riesgo inicial. La prevalencia de la HTA en el grupo de riesgo es del 35% con cifras de PA absolutas muy elevadas (32).

En una muestra de la población española con 5.048 adultos >18 años, la prevalencia de hipertensos era del 42,6% con valores más elevados para los hombres (49,9%) frente a las mujeres (37,1%). La prevalencia resultó mayor entre los pre-diabéticos (67,9%) y los diabéticos (79,4%). Asimismo, el 37,4% de los hipertensos estaban sin diagnosticar (33).

Otro estudio, realizado también en España, por Banegas informa de cifras de prevalencia un poco más moderadas (fig. 1.5) (29).

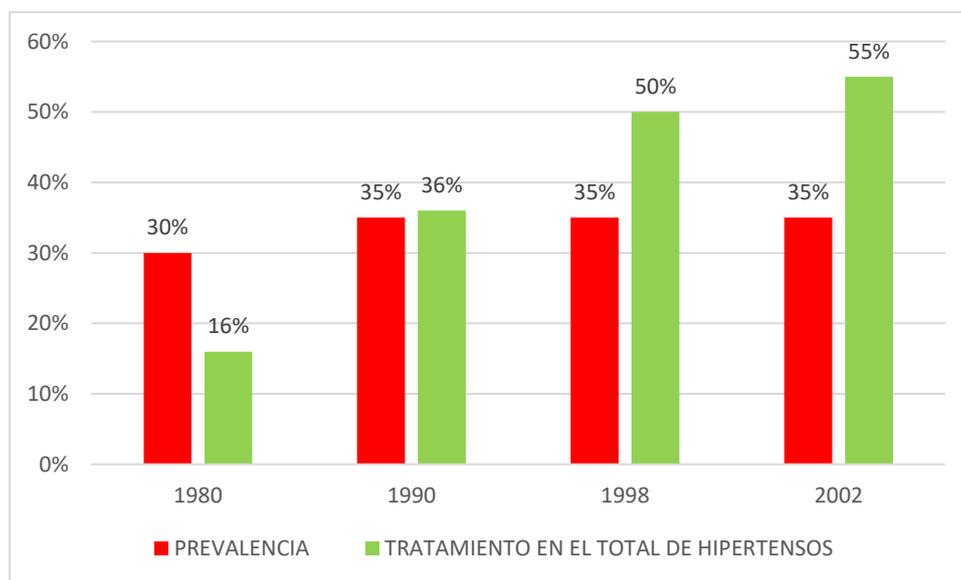


Figura 1.5. Prevalencia y tratamiento de la HTA en adultos en España. Modificado de Banegas (29)

A la elevada prevalencia e incidencia de la HTA hay que añadir el escaso control de la PA en los pacientes.

En un estudio comparativo, publicado en 2004, entre 5 países europeos y EUA y Canadá, Wolf-Maier et al. (34), obtienen porcentajes, para una población de 35-64 años y unas cifras de control de la PA  $\leq 140/90$  mmHg, que oscilan entre el 19% y el 40,3% para hipertensos tratados en Europa (fig. 1.6).

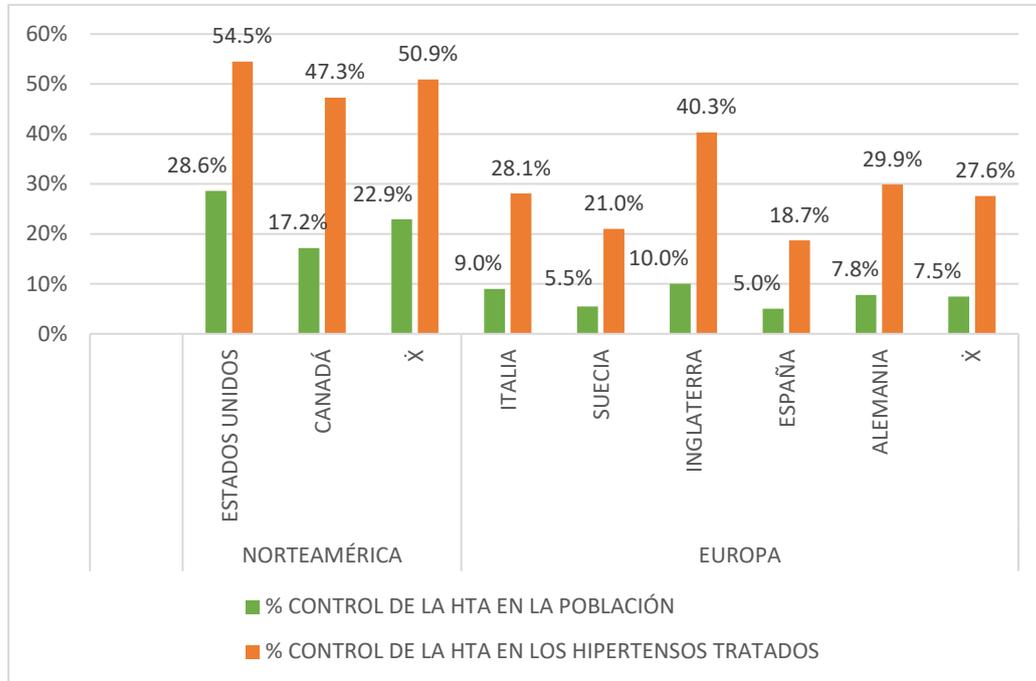


Figura 1.6. Tratamiento y control de la HTA (35-64 años)  $\leq 140/90$  mm Hg, ajustadas por edad. Adaptado de Wolf-Maier et al. (34)

Gu et al. informan de que, en EUA, en el periodo entre 2001 y 2010 la tasa de hipertensos controlados se elevó del 28.7% al 47.2% prácticamente en todos los grupos de edad excepto en las personas más jóvenes. La tasa en los hipertensos que toman medicación también se incrementó del 44,6% al 60,3%. Aun así, la tasa de hipertensos no controlados sigue siendo muy elevada: 53% de todos los hipertensos y 40% de los que toman medicación (35).

En España, según Banegas (29), el porcentaje de control en el total de hipertensos ha mejorado en las últimas décadas, aunque las cifras aún son muy bajas (2% en 1980 y 14% en 2002, aunque se eleva hasta el 21% en hipertensos conocidos y hasta el 25% en hipertensos tratados).

El estudio PRESCAP (Presión arterial en la población española en los Centros de Atención Primaria) (36) es uno de los más recientes estudios transversales y multicéntricos realizados en España sobre población hipertensa conocida. La prevalencia de hipertensos no controlados en este estudio fue del 64,4% en pacientes  $>79$  años y del 50,2% en  $<55$  años. Las Comunidades Autónomas con mejor porcentaje de control eran Baleares y Cantabria (54,4% y 52% respectivamente) y las peores el Principado de Asturias y Castilla La Mancha (36,2% y 36,3% respectivamente). El estudio concluye diciendo que el control de la HTA ha mejorado en los últimos años, pero que aún se está lejos de conseguir

un óptimo control de los pacientes hipertensos, teniendo en cuenta, además, que estos pacientes tienen comorbilidad añadida que aumenta el riesgo cardiovascular.

En la figura 1.7 se puede ver la evolución del control de la PA en España analizada según diferentes estudios poblacionales (36).

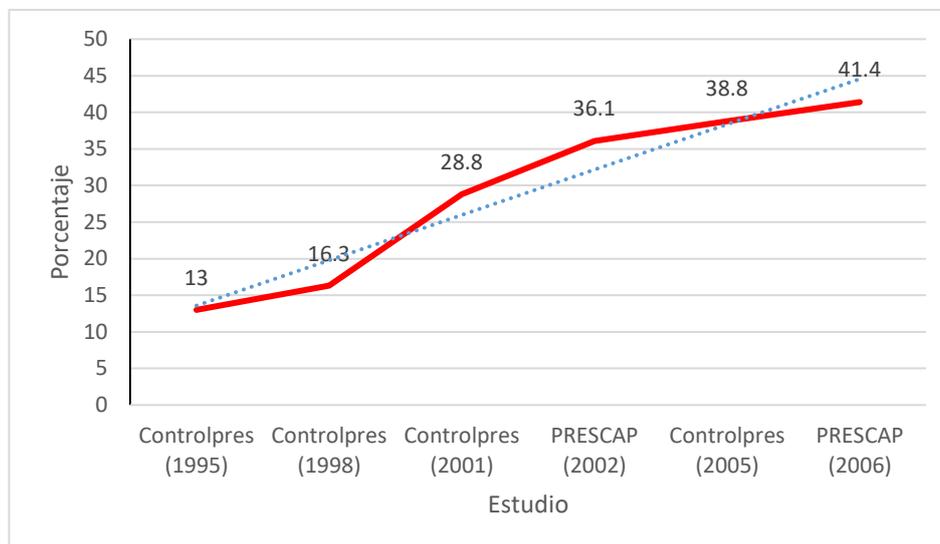


Figura 1.7. Porcentaje de control de la HTA en población adulta analizado en los principales estudios de ámbito nacional. Modificado de Llisterri et al. (36)

Los resultados del estudio Di@bet.es publicados en 2015, son los más recientes que analizan la prevalencia de la HTA en España, así como el porcentaje de HTA no identificada, tratada y controlada. La fortaleza de este estudio es que utiliza una muestra representativa de la población española extraída del registro de financiación del Sistema Nacional de Salud. La prevalencia de la HTA en el estudio es del 46,2% de la muestra, lo que implica casi 17 millones de hipertensos entre la población >18 años. Al igual que en otros estudios poblacionales la prevalencia se incrementa con la edad. El porcentaje menor de prevalencia en mujeres se iguala al de los hombres al alcanzar los 70 años de edad. Se encontró HTA no diagnosticada en un 37,4% del total (más frecuente en hombres que en mujeres: 43,3% frente a 31,5%). La PA controlada en los hipertensos conocidos se encontró sólo en el 30% de la muestra, siendo las mujeres las que presentaban un mejor control (33).

Estos datos de prevalencia son un poco más elevados que los encontrados por Banegas et al. en una muestra de individuos >18 años, representativos de la población española. En ese caso, la prevalencia alcanzó la cifra del 33,3% con un 48,5% de control entre los hipertensos conocidos y tratados (37).

Sin embargo, un metaanálisis de 76 estudios realizados desde el año 2000, evaluando 341.632 pacientes, arrojó cifras del 23% de hipertensos controlados. No obstante, aplicando criterios más restrictivos para pacientes con riesgo

cardiovascular (PA  $\geq$ 130/80-85 mm Hg), el porcentaje de pacientes controlados bajaba al 12,4% (38).

Estas discrepancias en prevalencia y control, que son habituales en la literatura científica, pueden explicarse por diferencias tanto en las muestras poblacionales como en las metodologías utilizadas en los diferentes estudios. Lo que es indudable es que la prevalencia de la HTA en España es muy elevada y que el control dista mucho de ser óptimo en un país europeo con un buen desarrollo y libre acceso a la sanidad pública.

## **1.4. Etiología**

La HTA, atendiendo a su etiopatogenia, se puede clasificar en hipertensión esencial (aproximadamente el 90-95% de todos los casos), cuya causa es desconocida e hipertensión secundaria, es decir, con causas diversas y conocidas. Esta última es más común a edades tempranas.

Entre los factores modificables y no modificables que influyen en la génesis de la HTA esencial se pueden incluir los siguientes:

### **1.4.1. Componente genético**

La predisposición a padecer HTA se hereda. Las primeras evidencias se encontraron en Alemania, en 1923, usando datos familiares de unos 94.000 individuos. Más recientemente, en estudios de gemelos, se ha calculado que entre el 50 y el 70% de la HTA esencial puede deberse a factores genéticos (39,40). Son varios los mecanismos hereditarios descritos, entre otros: la herencia poligénica, la interacción entre genes, etc.

### **1.4.2. Edad y sexo**

Tanto la presión arterial sistólica (PAS) como la diastólica (PAD) tienden a aumentar con la edad (41). En la década de los 70-80 años, la PAS alcanza un valor de 140 mm Hg. Por tanto, el envejecimiento aumenta el riesgo de HTA en ambos sexos. Sin embargo, las mujeres tienen cifras más bajas de PA que los hombres en la juventud y en la edad media, aunque a partir de los 50 años se van incrementando progresivamente hasta la década de los 80 años, momento en el que la prevalencia de la HTA se iguala entre sexos (42).

### **1.4.3. Origen étnico**

En los estudios realizados en EUA, las personas afroamericanas tienen una prevalencia mucho más elevada que los caucásicos. ¿Existe algún factor específico en la raza negra? Hace años, la HTA era rara en África. Un estudio realizado en 1997 demostró que estas diferencias no se encontraban en los sujetos de etnia africana que residían en sus países de origen. Se comparó la prevalencia de la HTA de sujetos africanos, caribeños y estadounidenses y se encontró que los porcentajes más elevados se daban en los afroamericanos

(33%), seguidos de los negros de Jamaica (26%), mientras que los porcentajes más bajos se daban en las áreas rurales de Nigeria (7%) (43). Sin embargo, África ostenta hoy en día la prevalencia más elevada de todas las regiones de la OMS. Parece que los individuos de raza negra tienen más sensibilidad a la sal, es decir, retienen más Na y sufren un mayor aumento de la PA (44,45). Tanto en normotensos como en hipertensos, la respuesta a una carga de sal se traduce en una habilidad reducida para excretar el Na en comparación con los individuos caucásicos (46). Algunos autores han sugerido que esa retención de Na podría ser un mecanismo adaptativo en personas que originalmente provenían de un clima cálido donde la sal era un recurso escaso (47). Parece que los datos actuales apoyan que la HTA en los afroamericanos surge de la interacción de factores ambientales con una fisiología susceptible que está determinada en parte por factores genéticos, aunque el debate sigue abierto y se necesitan más estudios para confirmarlo (48).

#### **1.4.4. Obesidad, ejercicio y sedentarismo**

La relación existente de la HTA con el sobrepeso y la obesidad está claramente establecida desde hace años mediante estudios clínicos (49). Igualmente, el aumento de la grasa corporal con distribución central se asocia con peores consecuencias metabólicas y se relaciona también con el desarrollo de diabetes mellitus (DM) tipo 2 y con la HTA. Sin embargo, no se conoce muy bien el mecanismo por el cual tanto la obesidad como la distribución de grasa abdominal incrementan el riesgo de padecer HTA (50).

El estudio Framingham, mediante el análisis y seguimiento durante 12 años de 5.127 pacientes de entre 30 y 62 años, encontró que la HTA es dos veces más prevalente en obesos de ambos sexos y que, por cada 5 Kg de aumento de peso corporal, hay una elevación promedio de la PAS de unos 4,5 mm Hg. Este estudio concluye afirmando que alrededor del 65% de la HTA se podría atribuir a la obesidad. Otros autores también han confirmado cifras parecidas (51).

Los mecanismos por los cuales el ejercicio reduce los niveles de PA no se conocen con certeza. Se han propuesto explicaciones relacionadas con la disminución de las catecolaminas, la resistencia periférica total, la mejora a la sensibilidad a la insulina, y alteraciones en los vasodilatadores y vasoconstrictores. El ejercicio aeróbico reduce la PA en reposo entre 3 y 5 mm Hg, mientras que el entrenamiento con ejercicios de resistente la disminuye entre 2 y 3 mm Hg en personas hipertensas (52). Estos efectos de reducción de la PA comienzan tan sólo después de tres sesiones de ejercicio, persisten con el ejercicio continuado y vuelven a los niveles previos al inicio del entrenamiento unas dos semanas después de haber cesado el ejercicio (53,54).

Haapanen et al. (55) estudiaron durante 10 años el efecto de la cantidad total y la intensidad de la actividad física durante el tiempo de ocio en el riesgo de padecer HTA. La cohorte de 1.340 hombres y 1.500 mujeres de entre 35 y 63

años se dividió en tres grupos: alta, moderada y baja actividad física. Encontraron un RR de 1,73 IC= [1,13 2,65], ajustado por edad, para el grupo de baja intensidad comparándolo con el de alta intensidad. La actividad vigorosa, una o varias veces a la semana, se asoció inversamente con el riesgo de HTA (55).

### **1.5. Evaluación diagnóstica**

La PA es un fenómeno hemodinámico que está influenciado por muchos factores como la respiración, la ingesta de comida, la emoción, el ejercicio, el uso de tabaco y alcohol, la temperatura, el dolor, la distensión de la vejiga, etc. Además, otros factores como la edad, la etnia y la variación a lo largo del día también influyen en las cifras de PA (56,57). Todos estos factores han de tenerse en cuenta para minimizar su efecto y poder tomar las mejores decisiones clínicas.

Además, la medida de la PA es esencial para la epidemiología, el tratamiento, el seguimiento, y la investigación en el campo de la HTA. Por ese motivo, es importante realizar una correcta medición de las cifras de PA. Incluso utilizando un procedimiento correcto para medir la PA y teniendo en cuenta los factores anteriores, existen sesgos de medida derivados de la validez y precisión del instrumento de medida. Para ello es necesario utilizar instrumentos de medida que hayan sido validados. La validación de los instrumentos comenzó en los años 80 y los primeros protocolos más estructurados se publicaron en los años 90 por la Sociedad Británica de Hipertensión y la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI). En el año 2002, el grupo de trabajo para la monitorización de la PA de la ESH publicó el protocolo internacional que es aplicable a la mayoría de los instrumentos de medida del mercado. La revisión del protocolo internacional ha sido publicada en 2010 (58).

El diagnóstico de la HTA esencial en consulta se determina después de comprobar la presencia mantenida de las cifras de PAS y PAD por encima de los valores establecidos por los criterios diagnósticos. La presencia mantenida está basada en una media de dos o más medidas de la PA en cada una de, al menos, dos tomas efectuadas en la consulta clínica, separadas varias semanas. En el caso de que en una visita inicial la PA  $\geq 180/120$  mm Hg o la PAD  $\geq 130$  mm Hg se diagnostica una HTA y se comienza su tratamiento de manera inmediata (20,59,60). A pesar de que la determinación de la PA en consulta sigue siendo habitual tiene limitaciones como la imposibilidad de realizar medidas en horarios de descanso del paciente o cuando los fármacos tienen el efecto valle farmacológico. Es por eso que en los últimos años se han propuesto una serie de medidas como la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) y la auto-medición de la PA (AMPA) que permiten obtener un gran número de medidas fuera del entorno clínico. En la figura 1.8 se puede ver el algoritmo diagnóstico propuesto por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en 2011 (61).

## Introducción

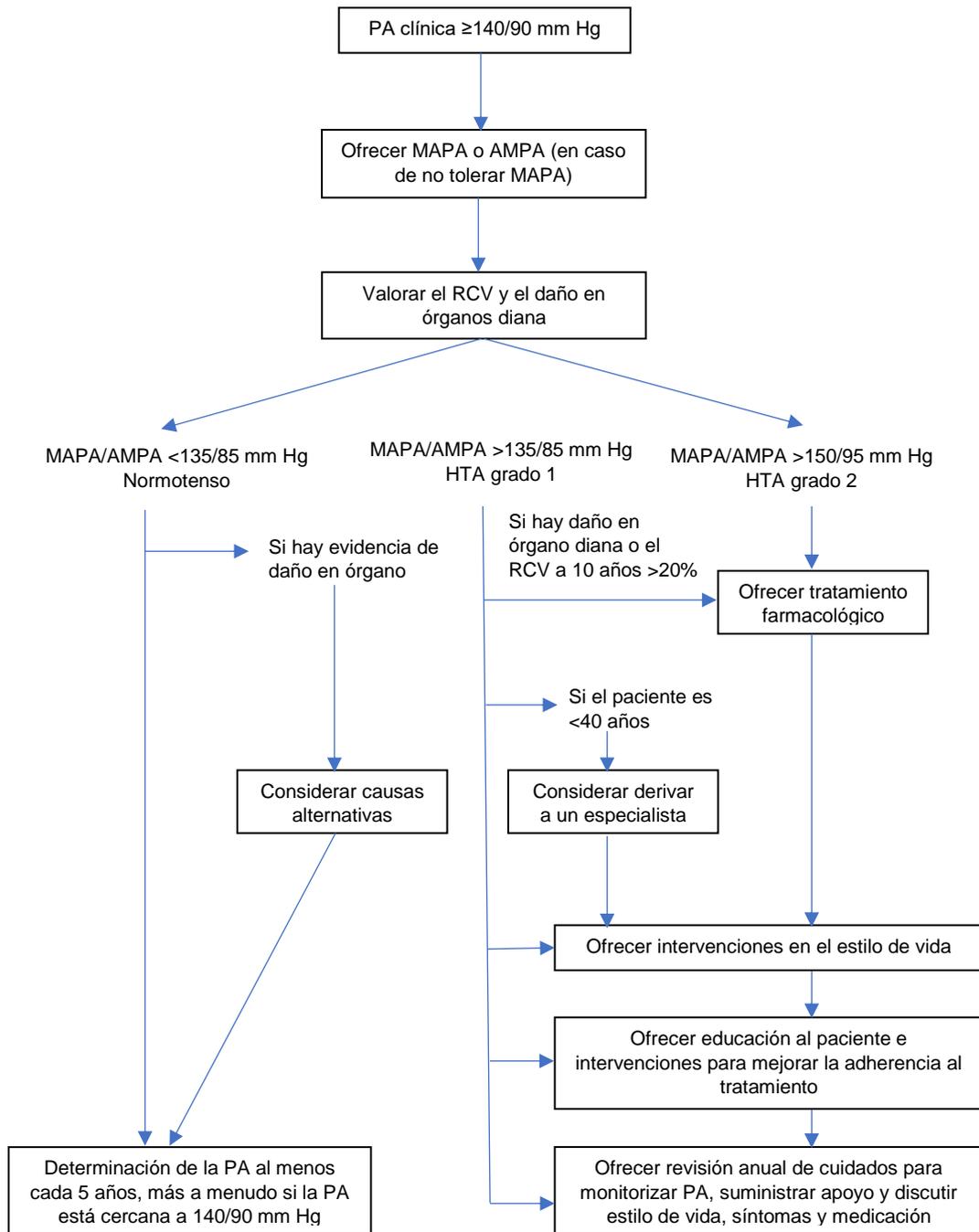


Figura 1.8. Algoritmo del Diagnóstico de la HTA. Adaptado de la Guía Clínica: Hypertension in adults: diagnosis and management (61).

Los objetivos fundamentales en la evaluación de una persona con sospecha de hipertensión son los siguientes (62) :

1. Confirmar si la PA está elevada o no.
2. Documentar la presencia o ausencia de daños en órganos diana relacionados con la PA (por ejemplo, hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva, etc.).

3. Evaluar el riesgo cardio vascula (RCV) ya sea por ECV establecida o por riesgo de ECV.
4. Considerar si puede haber causas secundarias de la hipertensión.

### 1.5.1. Determinación de la PA

#### 1.5.1.1. Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)

La MAPA obtiene medidas, generalmente cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos por la noche, en un periodo de 24 horas. Para ello, el paciente lleva un tensiómetro portátil en el brazo no dominante y se le instruye para que realice sus actividades normales diarias. Además, no debe realizar ejercicios extenuantes y tiene que seguir una serie de recomendaciones cada vez que se infla el manguito (no moverse, dejar de hablar, permanecer con el brazo inmóvil y el manguito a la altura del corazón) así como recoger información relacionada con las horas de la medicación, la hora de acostarse y levantarse, las horas de las comidas y cualquier otro síntoma o acontecimiento que pudiera influir en la PA.

Las variables más utilizadas de la MAPA son los promedios de la PA de 24 horas, de la PA diurna y de la PA nocturna. Los valores que definen la HTA según las cifras de la PA en consulta medida mediante MAPA se pueden ver en la tabla 1.2.

Tabla 1.2. Definiciones de HTA según los valores de la PA medidos en consulta o mediante MAPA (63).

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
<b>PA en consulta</b>	≥ 140	y/o	≥ 90
<b>PA ambulatoria:</b>			
- Diurna	≥ 135	y/o	≥ 85
- Nocturna	≥ 120	y/o	≥ 70
- PA de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80

Conen & Bamberg (64), en un metaanálisis realizado sobre 20 estudios, concluyen que la MAPA es un potente predictor de los eventos CV. Otros autores también concluyen que la MAPA es más sensible que la PA medida en consulta, prediciendo eventos CV, como complicaciones coronarias mórbidas o mortales e ictus (65,66).

La MAPA está indicada para la confirmación diagnóstica en pacientes con una PA elevada en la consulta. Además, es útil cuando se sospecha de normotensión enmascarada, sospecha de HTA enmascarada, HTA resistente al tratamiento farmacológico y cuando existe una gran variabilidad entre la PA tomada por el paciente en el domicilio y la PA tomada en la consulta (58,59,62). Con respecto al costo, Lovibond et al. (67) recomiendan su uso para la mayoría de los

pacientes ya que el coste adicional es contrarrestado por el ahorro en los costes de un diagnóstico más certero y un tratamiento mejor orientado.

Krakoff (68) realiza un estudio del costo-efectividad de uso de la MAPA basándose en las estimaciones del coste de las pruebas, del tratamiento, de la prevalencia de la hipertensión de bata blanca al inicio del estudio y de la variación de la incidencia de nuevos diagnósticos de HTA después del cribado inicial. Concluye que cuando la MAPA se incorpora al proceso diagnóstico se produce un potencial ahorro de entre un 3% y un 14% para el costo de la atención a la HTA y una reducción de entre el 10% y el 23% en los días de tratamiento.

### 1.5.1.2. Auto-medición de la PA (AMPA)

La AMPA es la toma de la PA por el propio paciente o un familiar fuera de la consulta, generalmente en el domicilio. Para utilizar los valores como evaluación diagnóstica es preferible que se tome diariamente durante 7 días consecutivos por la mañana y por la noche. En este caso también hay que instruir al paciente sobre el modo correcto de realizar la toma de la PA (paciente sentado con la espalda y brazos apoyados, después de 5 minutos de reposo, 2 mediciones cada vez separadas por un intervalo de 1 o 2 minutos, y en un entorno tranquilo). Además, debe hacerse con instrumentos validados, evitando los dispositivos de muñeca y preferiblemente que dispongan de memoria para evitar la falta de fiabilidad de los valores anotados por el paciente.

La variable utilizada como diagnóstico es la media de las lecturas de la PA en el domicilio, excluyendo las que se realizan el primer día. El valor que define la HTA mediante determinaciones tomadas en el domicilio, comparándolo con las determinaciones en consulta, se puede ver en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Definiciones de HTA según los valores de la PA medidos en consulta o mediante AMPA (63).

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
PA en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
AMPA en el domicilio	≥ 135	y/o	≥ 85

Gaborieau et al. (69) demostraron que la medida de la PA en el domicilio está más estrechamente relacionada con el daño orgánico provocado por la HTA que la que se mide en la consulta y al menos igual de relacionada que la medida por la MAPA, principalmente en la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Niieranen et al. (70), en un estudio llevado a cabo en Finlandia con 2.120 sujetos, también concluyó que tanto la PA tomada en la clínica como en casa son predictores de eventos CV. Sin embargo, los valores de la PA tomada en el domicilio proporcionaban mejor información pronóstica sobre los eventos CV y la mortalidad total que la PA tomada en la clínica, incluso con un número bajo de mediciones.

La toma de la PA en el domicilio es el método preferido por los pacientes, pudiendo conseguir un mejor control de la PA porque genera un aumento de la conciencia de enfermedad y promueve un mayor cumplimiento con el tratamiento farmacológico (71-73).

### **1.5.1.3. Recomendaciones para realizar una correcta medida**

#### **Condiciones del aparato de medición**

Se deben de utilizar dispositivos de brazo, automáticos o semiautomáticos, clínicamente validados, y a poder ser, calibrados en el último año. No se recomienda utilizar aparatos de muñeca o de dedo a no ser que sean indicados por los sanitarios. La página web de la Sociedad Española de Hipertensión (74) dispone de un apartado con información sobre aparatos validados para la práctica clínica. Hay que seleccionar un tamaño de manguito adecuado al perímetro del brazo del paciente. La anchura ideal es el perímetro de la extremidad en centímetros x 0,4.

#### **Aspectos a tener en cuenta antes de realizar la medición**

Antes de tomar la PA es recomendable que no se haya tomado alcohol, café o té durante los 30 minutos previos. Es importante no haber comido, ni fumado o realizado ejercicio, así como vaciar la vejiga antes de comenzar la medición. En caso de que sea el paciente el que haga la auto-medida también hay que recordarle que la realice antes de tomar la medicación. Una vez seguidas estas recomendaciones, hay que elegir un sitio tranquilo y agradable. El paciente tiene que estar sentado, sin cruzar las piernas, con la espalda apoyada en la silla, y el brazo descubierto debe reposar sobre la mesa. Si hubiera prendas que compriman la circulación sería necesario retirarlas.

#### **Proceso de medición**

Es importante colocar el manguito unos 2 cm por encima del codo, aproximadamente a la altura del corazón, y ajustarlo sin que comprima demasiado. La técnica y el número de medidas que se deben tomar pueden verse en la tabla 1.4.

De cara al diagnóstico, en caso de discrepancias entre las medidas obtenidas en la consulta o mediante MAPA o AMPA, es preferible tomar decisiones para el inicio del tratamiento basándose en los dos últimos métodos.

Tabla 1.4. Técnica estándar de medida de la PA

<b>Técnica</b>	<p>Establecer primero la PAS por palpación de la arterial radial</p> <p>Inflar el manguito 20 mm Hg por encima de la PAS estimada</p> <p>Desinflar a ritmo de 2-3 mm Hg/s</p> <p>Usar la fase I de Korotkoff para la PAS y la V (desaparición) para la PAD; si no es clara (niños, embarazadas), la fase IV (amortiguación)</p> <p>Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo y que abra y cierre la mano 5-10 veces; después insuflar el manguito rápidamente</p> <p>Ajustar a 2 mm Hg, no redondear la cifra a 0 ó 5 mm Hg</p>
<b>Medidas</b>	<p>Dos medidas como mínimo, promediadas; realizar tomas adicionales si hay cambios &gt;5 mm Hg (hasta 4 tomas que deben promediarse juntas)</p> <p>Para diagnóstico: 3 series de medidas en semanas diferentes</p> <p>Medir en ambos brazos la primera vez; series alternativas si hay diferencias</p> <p>En ancianos, hacer una toma en ortostatismo tras 1 min en bipedestación</p> <p>En jóvenes, hacer una medida en la pierna para excluir coartación</p> <p>En el domicilio, la PA se medirá por la mañana (entre las 6 y las 9 horas) y por la tarde (entre las 18 y las 21 horas), realizando en cada sesión 3 medidas, separadas 1-2 minutos entre sí, en el brazo control.</p>

Adaptado de la Sierra et al. (75) y Sabater-Hernández et al. (76)

### 1.5.2. Descartar causas secundarias de HTA

La HTA secundaria es una PA elevada provocada por una causa subyacente identificable y reversible en muchos casos. Aproximadamente, el 10% de los casos de HTA se deben a una HTA secundaria. Dada la elevada prevalencia de la HTA, es esencial estar alerta a los signos y síntomas de la HTA secundaria ya que podrían afectar a un número muy elevado de personas (63).

Se puede sospechar de una HTA secundaria: en pacientes menores de 40 años; cuando las cifras tienen una subida marcada de la PA (>180/110 mm Hg con signos de papiledema o hemorragia retiniana); cuando la HTA empeora repentinamente, responde mal al tratamiento y cuando existe un daño orgánico desproporcionado durante la evolución de la enfermedad. Aparte de estos signos de alerta hay que estar pendiente de las posibles formas secundarias de HTA realizando una historia de salud completa, incluyendo el examen físico y las pruebas estandarizadas de laboratorio (62,63).

La causa más común de HTA secundaria es la enfermedad renal crónica. Otras causas comunes identificables son: la hipertensión renovascular, el feocromocitoma, el síndrome de Cushing y el aldosteronismo primario. La creatinina elevada o un receptor del factor de crecimiento reducido indican enfermedad renal. La hipocalcemia, o un aumento significativo de la creatinina sérica al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARAI) pueden indicar hipertensión renovascular. Una hipotensión lábil o postural, así como dolor de cabeza, palpitaciones, palidez y diaforesis son signos potenciales de feocromocitoma. Los signos potenciales del síndrome de Cushing incluyen: osteoporosis, obesidad troncular, cara de luna llena, estrías púrpuras,

debilidad muscular, fragilidad capilar con hematomas frecuentes, hirsutismo, hiperglucemia, hipocalcemia e hiperlipidemia. Por último, la debilidad muscular, los calambres y la hipocalcemia aislada pueden deberse al hiperaldosteronismo (62).

### **1.5.3. Valoración del RCV del paciente**

La mayor parte de los pacientes con HTA tienen otros factores adicionales que pueden potenciar el RCV total. El riesgo de eventos clínicos no sólo está determinado por la PA elevada, sino también por la presencia de daño en órganos diana, la presencia de una ECV establecida (enfermedad isquémica del corazón, enfermedad vascular periférica, etc.) o una enfermedad concomitante asociada a un alto RCV (diabetes, enfermedad renal crónica), y por un RCV calculado (estimando factores como la edad, el sexo, el uso de tabaco, etc.). Por tanto, el tratamiento puede diferir dependiendo de si se trata de un paciente hipertenso de alto o bajo riesgo. En individuos de alto riesgo el control de la PA es más difícil y puede requerir combinaciones de fármacos antihipertensivos con otro tipo de tratamientos como el hipolipemiante o la terapia antiplaquetaria.

Existen diferentes modelos de cálculo del riesgo (gráficos o programas informáticos) para permitir a los profesionales sanitarios predecir la probabilidad de que los pacientes desarrollen enfermedades coronarias o cardiovasculares usando marcadores clínicos y del estilo de vida. Estos modelos varían en detalle, pero permiten estimar el riesgo individual de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en los diez años siguientes al cálculo del riesgo, usando variables como: el sexo, la edad, la enfermedad diabética, el uso de tabaco, el colesterol sérico total, el colesterol de lipoproteína de alta densidad y la PA. Al utilizar estos modelos, los clínicos pueden abordar el tratamiento de manera global en vez de tratar un factor de riesgo de manera aislada.

El *Framingham Risk Score* se ha desarrollado basándose en datos obtenidos del estudio Framingham, iniciado en los años 50 del siglo pasado en Massachusetts. En este estudio se reclutaron 5.209 pacientes de 30 a 62 años para hacer un seguimiento a largo plazo con el objetivo de identificar los factores comunes y las características que contribuyen a la aparición de ECV (77,78).

El *QRISK2* es otro instrumento para la predicción de la enfermedad cardiovascular a 10 años, que se evaluó en una cohorte independiente de pacientes del Reino Unido y se comparó con la versión *NICE* del Framingham. Demostró estar mejor calibrado para la población del Reino Unido que el Framingham (79,80).

El proyecto *Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)* se desarrolló en el año 2003, basándose en extensas cohortes de 12 estudios europeos (205.178 pers.). Los datos *SCORE* contienen cerca de 3 millones de observaciones persona-año y 7.934 eventos cardiovasculares fatales. Este modelo permite estimar el riesgo de muerte por ECV (no sólo por enfermedad coronaria) en 10

años según sexo, edad, consumo de tabaco, colesterol total y PAS. Existen dos grupos de tablas, uno para países de alto riesgo y otro para países de bajo riesgo. En España se utiliza la tabla de bajo riesgo (figura 1.9) (63,81).

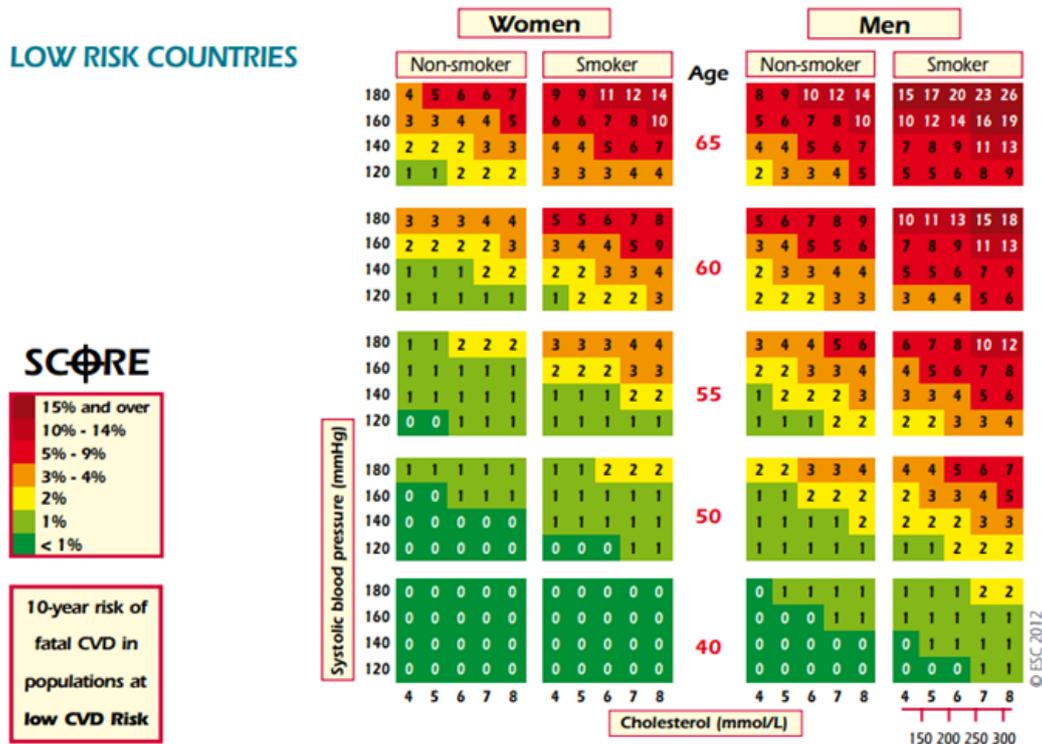


Figura 1.9. Gráfico Europeo de puntuación para países de bajo riesgo. Tomado de European Society of Cardiology (82).

## 1.6. Estrategia terapéutica

El objetivo a corto plazo de las estrategias terapéuticas es el de reducir y controlar la PAS y la PAD con el fin de disminuir las complicaciones, fundamentalmente los problemas CV y ACV.

### 1.6.1. Adopción y modificación de conductas

La adopción de conductas saludables y la modificación de conductas no saludables, sobre todo aquellas que tienen relación causal con la aparición de la HTA, es esencial para la prevención primaria de la HTA. Incluso cuando la HTA está ya instaurada, reducir los factores de riesgo mediante la adopción de conductas saludables sigue siendo fundamental para el control de la enfermedad y la prevención de las complicaciones posteriores.

Las conductas que han demostrado capacidad para disminuir la PA son: la reducción y el control del peso corporal, la reducción de la ingesta de sodio en la dieta, la moderación en el consumo de bebidas alcohólicas, los cambios en la dieta (consumo abundante de frutas, verduras y alimentos bajos en grasa) y la práctica de ejercicio físico. También es recomendable el abandono del tabaco

por su efecto vasopresor agudo y para evitar aumentar el riesgo CV. Un resumen de las recomendaciones se puede ver en la tabla 1.5.

Tabla 1.5. Recomendaciones de la JNC-7 y de la ESH/ESC.

Recomendaciones		Rango aproximado de reducción de la PAS*
JNC-7	ESH/ESC	JNC-7
Reducir la ingesta de sodio a no más de 100 mmol por día (2,4 gr de sodio o 6 gr de cloruro sódico).	Restringir la ingesta de sal a 5-6 gr al día.	2,8 mm Hg (83,84)
Consumir una dieta rica en frutas, vegetales y productos lácteos bajos en grasa con contenido reducido en grasas saturadas y grasas totales.	Mayor consumo de frutas, hortalizas y productos lácteos bajos en grasa.	8-14 mm Hg (84,85)
Mantener un peso corporal (IMC entre 18.5 y 24.9).	Excepto cuando esté contraindicado, reducir el IMC a 25 y la circunferencia de la cintura a menos de 102 cm los varones y menos de 88 cm las mujeres.	5-20 mm Hg/10 Kg (86)
Realizar ejercicio aeróbico regular como caminar a paso ligero (como mínimo 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana).	Práctica regular de ejercicio, al menos 30 minutos de ejercicio dinámico moderado 5 o 7 días por semana.	4-9 mm/Hg (87,88)
Limitar el consumo de alcohol a no más de 2 bebidas (por ejemplo, 710 ml de cerveza, 295 ml de vino y/o 88 ml de whisky u otro licor $\geq$ 80 grados) por día en la mayoría de los hombres, y no más de 1 bebida por día en mujeres y personas de poco peso.	Moderación en el consumo de alcohol, no más de 20-30 gr de etanol al día los varones y no más de 10-20 gr las mujeres.	2,4 mm Hg (89-91)
	Aconsejar dejar de fumar y ofrecer asistencia para conseguirlo (92,93).	

\* Los efectos de adoptar estas medidas son dependientes de la cantidad y la frecuencia y pueden ser mayores para algunas personas.

Adaptado del 7º Informe de la JNC-7 (94) y de la Guía de práctica clínica para el manejo de la HTA 2013 de la ESH/ESC (20).

Pescatello et al. (95) , en un ECA con 49 varones hipertensos de grado 1 asignó a los voluntarios a tres grupos: control e intervención con dos tipos de series de ejercicios, uno con un 40% de consumo máximo de oxígeno y otro con un 60%. Pasadas 9 horas del ejercicio, la PAS se incrementaba de media 6,9 mm Hg menos que en el grupo control y la PAD disminuía de media 2,6 mm Hg más que en el grupo control. Concluyó que los ejercicios dinámicos de baja intensidad,

como pasear, contribuyen al control de la PA en varones. Otro estudio realizado por Santos et al. (96), también encuentra que el ejercicio aeróbico suave y moderado reduce de manera importante la PA ambulatoria en pacientes de ambos sexos con hipertensión resistente, aunque los beneficios persisten más tiempo siguiendo una intensidad de ejercicio suave. Pescatello et al. (97), basándose en la evidencia y en los nuevos hallazgos encontrados en la literatura científica proponen una combinación de 30 minutos de ejercicio aeróbico moderado o intenso diario durante todos los días de la semana y ejercicios de resistencia dinámicos 2 o 3 días a la semana, con un total de 150 minutos o más por semana.

Los resultados de una revisión sistemática realizada con 105 ECA (6.805 pacientes), que evaluaban intervenciones para reducir la PA, aportan datos sobre reducciones en la PAS y la PAD, siguiendo una dieta de reducción de peso, realizando ejercicio y restringiendo la toma de alcohol y de sodio. Sin embargo, no muestran evidencia con el uso de técnicas de relajación o los suplementos de calcio y potasio (91).

Con relación a la asociación entre el exceso de peso y la HTA, un reciente estudio realizado con 26.824 pacientes en Japón, a los que se les hizo un seguimiento durante dos años para investigar la relación entre peso y los factores de riesgo del síndrome metabólico (SM), concluyó que un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 26$  estaba asociado con una PAS más elevada y, además, con parámetros más altos de glucemia, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), en ambos sexos. Por el contrario, un descenso en el IMC se asoció a una menor PA, un descenso del colesterol LDL y un incremento de las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) en ambos sexos (98).

Neter et al. (99), en un metaanálisis sobre 25 ECA (4.874 participantes) concluyó que una reducción neta del peso corporal de 5,1 Kg mediante la restricción de energía en la dieta, el ejercicio o ambos, reducía la PAS en 4,44 mm Hg y la PAD en 3,57 mm Hg.

Tanto el séptimo informe de la Comisión Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA de los Institutos Nacionales de Salud de EUA (JNC-7) como la última guía de práctica clínica de la EDH/ESC para el manejo de la HTA recomiendan mantener un peso corporal saludable. Un IMC cercano a 25 y una circunferencia de cintura  $< 102$  cm para los hombres y  $< 88$  cm para las mujeres podría ser un estándar en personas no hipertensas para prevenir la HTA y en pacientes hipertensos para reducir la PA.

El objetivo de controlar el peso no es fácil y por eso requiere reducir la ingesta de calorías y un patrón regular de ejercicio físico. Sugerencias tan simples como restringir el tiempo que se pasa viendo televisión o delante del ordenador e incrementar los periodos dedicados a caminar o a realizar actividades que eleven el pulso cardíaco pueden ayudar a conseguir este objetivo (20,94).

Estruch et al. (100), en un ECA multicéntrico, asignaron a 7.447 pacientes de alto riesgo CV, pero sin enfermedad CV establecida, a 2 tipos de dieta mediterránea (una suplementada con aceite de oliva y la otra con frutos secos) y a una dieta convencional (con la advertencia de tratar de reducir las grasas). Después de aproximadamente 4 años de seguimiento, en los pacientes asignados a cualquiera de las 2 dietas mediterráneas hubo una reducción del riesgo absoluto de casi 3 eventos cardiovasculares por cada 1.000 personas/año.

Los dos metaanálisis de Sofi et al. (101,102) corroboran los beneficios obtenidos con la dieta mediterránea en la situación de salud de las personas, reduciendo de manera significativa la mortalidad total en un 9%, la mortalidad por ECV en un 9%, la incidencia de mortalidad por cáncer en un 6% y la incidencia de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer en un 13%.

El reciente metaanálisis realizado por García et al. (103) sobre datos de 29 estudios (4.133 sujetos) encontró que la dieta mediterránea tradicional tiene efectos beneficiosos significativos sobre cinco de los seis factores de riesgo metabólico que estudiaron: circunferencia de la cintura, triglicéridos, glucemia, PAS y PAD. Ese efecto beneficioso de la dieta mediterránea se asoció a intervenciones de larga duración, que utilizaban una técnica conductual, se desarrollaban en pequeños grupos, y fueron realizados en Europa.

El ensayo clínico *ENCORE (Exercise and Nutrition interventions for Cardiovascular Health)* que utilizó la dieta *DASH (Dietary Approaches to stop Hypertension)*, que preconiza la ingesta de alimentos similares a los contenidos en la dieta mediterránea, informó de reducciones de hasta 16,1 mm Hg en la PAS y 9,9 mm Hg en la PAD en los sujetos asignados a la dieta DASH en combinación con ejercicio y pérdida de peso (104).

### **1.6.2. Tratamiento farmacológico**

Como reconoce Chobanian (105), el tratamiento farmacológico de la HTA ha sido uno de los mayores éxitos de la Medicina en los últimos 60 años. Desde su aparición en los años 50, han sido muchos los antihipertensivos que se han aprobado para su uso con pacientes (tabla 1.6).

Los fármacos antihipertensivos controlan la PA actuando sobre el gasto cardíaco y sobre la resistencia periférica. El gasto cardíaco está influenciado por el ritmo del corazón, la fuerza de contracción del miocardio, el volumen sanguíneo y el retorno venoso de sangre al corazón. La resistencia vascular se incrementa con la vasoconstricción arteriolar. Los tres sistemas que regulan todos estos factores son el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riñón. Cualquier fármaco que actúe sobre estos factores puede afectar a la presión arterial.

Tabla 1.6. Evolución de los antihipertensivos. Adaptado de Chobanian (105)

<b>Década</b>	<b>Terapia</b>
<b>1940-50</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiocianato de potasio</li> <li>• Dieta Kempner</li> <li>• Simpatectomía lumbodorsal</li> </ul>
<b>1950-60</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rawolfia serpentina</li> <li>• Bloqueantes ganglionares</li> <li>• Alcaloides del veratrum</li> <li>• Hidralazina</li> <li>• Guanetidina</li> <li>• Diuréticos tiazídicos</li> </ul>
<b>1960-70</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonistas de los receptores <math>\alpha_2</math>-adrenérgicos</li> <li>• Espironolactona</li> <li>• Antagonistas de los receptores <math>\beta</math> adrenérgicos</li> </ul>
<b>1970-80</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistas de los receptores <math>\alpha_1</math> adrenérgicos</li> <li>• Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</li> </ul>
<b>1980-90</b>	Antagonistas del calcio
<b>1990-2000</b>	Bloqueadores de los receptores de angiotensina
<b>2000-2010</b>	Inhibidores de la renina

La clasificación de los antihipertensivos se puede ver en la tabla 1.7. Cinco de ellos, los diuréticos, los agentes beta bloqueantes (BB), los bloqueadores de los canales de calcio (CCB), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) son los que se utilizan en la primera línea de tratamiento de la HTA.

Prácticamente todos los diuréticos comparten el mismo mecanismo de acción: modifican el balance sistémico del Na incrementando el volumen urinario y la excreción de ClNa. Bloqueando la reabsorción de estos solutos provocan una presión osmótica en la nefrona que previene la reabsorción pasiva de agua. Cuanto más bloqueen la reabsorción de Na y Cl<sup>-</sup> más se incrementará el volumen de orina.

Los fármacos simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos suprimen la influencia del sistema nervioso simpático sobre el corazón, las válvulas cardíacas y otras estructuras. Los antagonistas del calcio (dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos) promueven la dilatación de las arteriolas y atendiendo a su actividad tisular pueden ser cardio-selectivos o vaso-selectivos. El verapamil y el diltiazem tienen también efectos supresores directos sobre el corazón.

## Introducción

Tabla 1.7. Clasificación de los fármacos antihipertensivos.

<b>Diuréticos</b>	Tiazídicos y diuréticos relacionados	Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Clortalidona, Bendroflumetiazida, Hidroflumetiazida, Metolazona, Indapamida, Xipamida
	De asa o de alta eficacia	Furosemida, Bumetanida, Torasemida, Piretanida, Ácido etacrínico
	Ahorrradores de K	Amilorida, tiamtereno, espironolactona
<b>Agentes Simpaticolíticos</b>	De acción central	Metildopa, Clonidina, Guanfecina, Guanabenz
	Bloqueadores de las neuronas adrenérgicas	Reserpina, Guanetidina
	Antagonistas $\alpha$ adrenérgicos	Doxazosina, Prazosina, Terazosina
	Antagonistas $\beta$ adrenérgicos	Atenolol, Bisoprolol, Carteolol, Celiprolol, Metoprolol, Nebivolol, Oxprenolol, Propranolol
	Antagonistas adrenérgicos mixtos	Carvedilol, Labetalol
<b>Supresores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Espirapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril
	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII)	Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán, Valsartán
	Inhibidores directos de la renina	Aliskiren
	Antagonistas de la aldosterona	Eplerenona, Espironolactona
<b>Bloqueadores de los canales de Calcio</b>	Dihidropiridínicos	Amlodipino, Barnidipino, Felodipino, Isradipino, Lacidipino, Lercanidipino, Manidipino, Nicardipino, Nifedipino, Nisoldipino, Nitrendipino
	No dihidropiridínicos	Diltiazem, Verapamil
<b>Vasodilatadores de acción directa</b>		Hydralacina, Minoxidil

Debido al papel que juega en el control de la PA el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), cualquier fármaco que suprima el sistema puede ser idóneo para el tratamiento de la HTA. Los más utilizados son los IECA, los ARA II, los inhibidores directos de la renina y los antagonistas de la aldosterona. Los IECA reducen la PA previniendo la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina y disminuyendo la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II. Así mismo, impiden la degradación de bradiquinina (péptido vasodilatador), lo que hace que aumenten sus valores. Los ARAII disminuyen la PA utilizando el mismo mecanismo que los IECA. La única diferencia es que los IECA bloquean la formación de angiotensina II y los ARAII bloquean su acción.

Los inhibidores directos de la renina inhiben la conversión de la angiotensina en angiotensina II y como resultado pueden suprimir totalmente el SRAA. El único inhibidor directo de la renina disponible es el aliskiren. Los antagonistas de la aldosterona disminuyen la PA promoviendo la excreción renal de Na y H<sub>2</sub>O. Sólo existen dos fármacos antagonistas de la aldosterona: la eplerenona y la espironolactona. Este último también se encuentra entre los diuréticos ahorradores de K, pero se incluye en este apartado porque produce la diuresis a través del bloqueo del receptor de la aldosterona. Los vasodilatadores de acción directa reducen la PA promoviendo la dilatación de las arteriolas.

Las últimas guías y estudios realizados, así como la información de varios metaanálisis concluyen que el beneficio más importante del tratamiento farmacológico es la reducción de la PA y que no existen diferencias importantes en el pronóstico del paciente dependiendo del fármaco que se utilice (20).

Sin embargo, existen algunas diferencias entre los informes del JNC-7 y la guía de la ESC/ESH. La guía JNC-7 recomienda utilizar los diuréticos tiazídicos como terapia inicial, bien solos o combinados con otros antihipertensivos que hayan demostrado su efectividad en estudios controlados. Justifican esta elección en los resultados de diferentes ECA incluyendo el estudio *ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)* (106), realizado con 33.357 pacientes mayores de 55 años y realizado de febrero de 1994 a marzo de 2002. Concluyen que los diuréticos tiazídicos son superiores al resto de antihipertensivos evaluados en la prevención de complicaciones mayores CDV y además resultan más económicos por lo que deberían ser elegidos como terapia inicial en la mayoría de los hipertensos (106). La OMS también recomienda los diuréticos como el único fármaco de primera elección, siempre que no existan otras indicaciones, ya que es la opción más barata que genera un mayor beneficio sobre todo en pacientes de bajo riesgo (107).

En los últimos años ha habido algún estudio que contradice la superioridad de los diuréticos frente al resto de antihipertensivos. El estudio de Wing et al. (108) ofrece resultados mejores en hombres blancos >65 años que comenzaban la terapia con IECA. Los 6.083 sujetos del estudio fueron seguidos durante una media de 4,1 años y hubo 695 eventos CV o muertes por cualquier causa en el grupo de pacientes que tomaba IECA (56,1 eventos por 1.000 pacientes/año) frente a 736 eventos CV o muertes por cualquier causa (59,8 eventos por 1.000 pacientes/año) en el que tomaba diuréticos.

El estudio *ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)* realizó un seguimiento de tres años a 11.506 pacientes encontrando 552 eventos en el grupo que tomaba una combinación de IECA y CCB (9,6%) y 679 en el grupo que tomaba IECA más diurético (11,8%) lo que representa una reducción del riesgo absoluto de los pacientes tratados con IECA más CCB del 2% y una reducción del RR del 19,6%.

Muchos investigadores recomiendan replicar los resultados porque es la primera vez que se demuestra la superioridad de un tratamiento basado en CCB frente a los diuréticos (20). A pesar de las ventajas de los diuréticos, fundamentalmente su eficacia demostrada en pautas de tratamiento con más de un fármaco y su bajo coste, están infrautilizados quizá debido a sus efectos adversos que hacen que el paciente consiga una menor adherencia.

El JNC-8 ha publicado recientemente 9 recomendaciones basadas en las últimas evidencias que se resumen en el siguiente algoritmo (fig. 1.10).

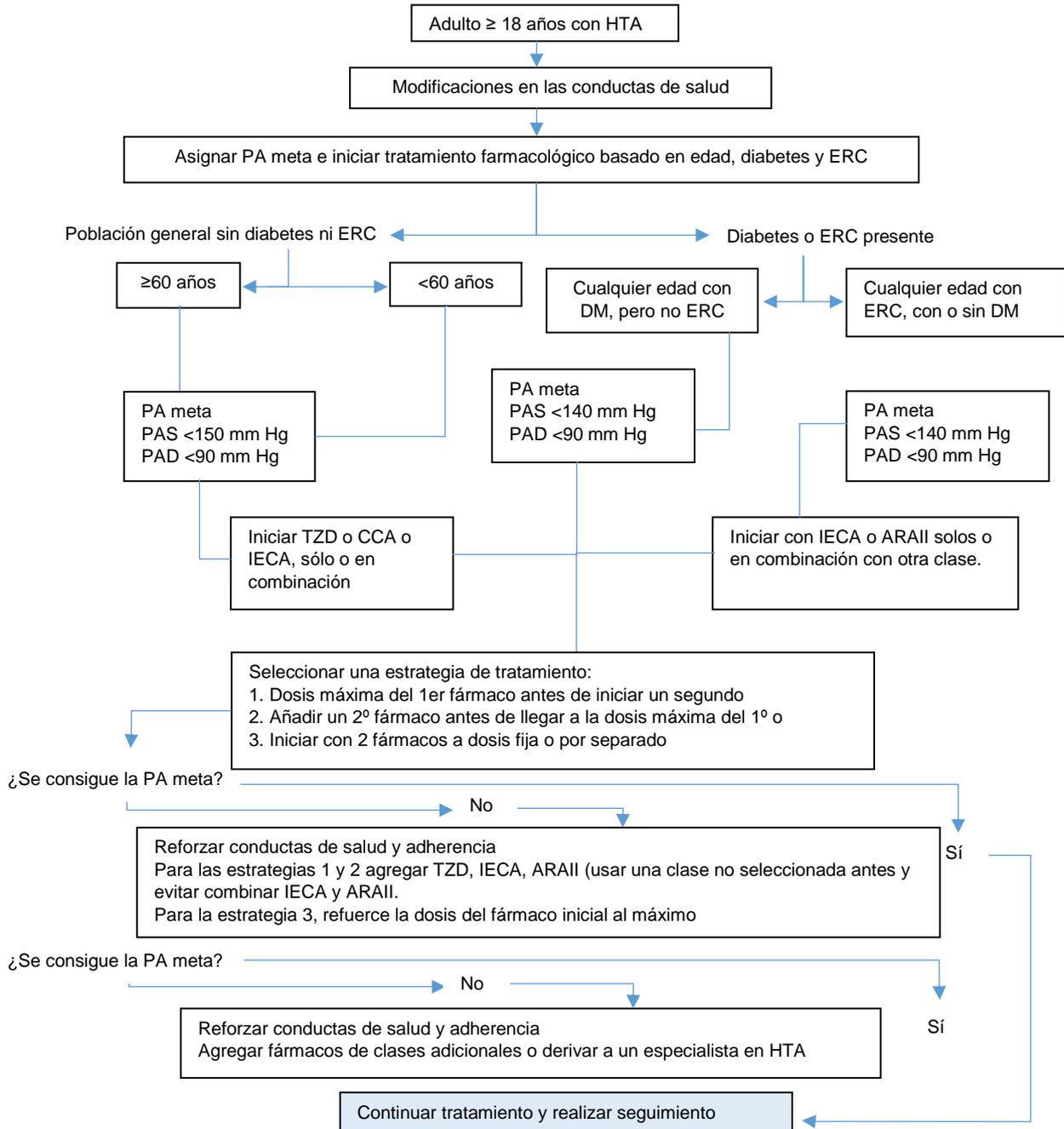


Figura 1.10. Algoritmo del manejo de la HTA en pacientes caucásicos de etnia blanca. Adaptado de James et al. (60).

Este algoritmo, sin embargo, no ha sido validado con respecto al logro de unos mejores resultados en el paciente. Además, no incluye todas las posibles estrategias de tratamiento ya que se ha tratado de reducir su complejidad para que pueda ser una herramienta útil y sencilla para su uso por los profesionales sanitarios (60).

Sin embargo, la guía de la ESH/ESC 2013 no clasifica a los antihipertensivos por orden de elección ya que, según los criterios del grupo de trabajo, los efectos de los antihipertensivos son muy similares y todos tienen ventajas e inconvenientes. Concluyen, por tanto, que cualquier clasificación de los antihipertensivos para el tratamiento de la HTA no puede estar basada en la evidencia científica y confirman las recomendaciones realizadas en la guía publicada en 2007 sobre los fármacos a utilizar en situaciones concretas (tabla 1.8) (20).

Tabla 1.8. Fármacos preferidos en situaciones específicas (20).

<b>Condición</b>	<b>Fármaco</b>
<b>Daño orgánico asintomático</b>	
VIH	IECA, CCB, ARAII
Aterosclerosis asintomática	CCB, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARAII
Disfunción renal	IECA, ARAII
<b>Evento CV clínico</b>	
Ictus previo	Cualquier agente que reduzca eficazmente la PA
IAM previo	BB, IECA, ARAII
Angina de pecho	BB, CCB
Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, BB, IECA, ARAII
Aneurisma de aorta	BB
Fibrilación auricular (prevención)	ARAI, IECA, BB
Fibrilación auricular, control de la frecuencia ventricular	BB, CCB no dihidropiridínico
Enfermedad renal terminal/proteinuria	IECA, ARAII
Enfermedad arterial periférica	IECA, CCB
<b>Otras</b>	
HTA sistólica aislada (en ancianos)	Diurético, CCB
Síndrome metabólico	IECA, ARAII, CCB
Diabetes mellitus	IECA, ARAII
Embarazo	Metildopa, BB, CCB
Etnia negra	Diurético, CCB

A pesar de la evidencia científica, el consumo de antihipertensivos por grupo terapéutico no se ajusta a las recomendaciones de las sociedades científicas. El consumo de medicamentos se valora mediante la dosis diaria definida (DDD) por mil habitantes y día (DHD) siguiendo las recomendaciones de la OMS. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y en el caso de no estar publicadas, se utiliza una aproximación con la dosis que aparece en la ficha del medicamento o la recomendada en la literatura científica. La DHD se calcula teniendo en cuenta las unidades de envases vendidas (UV), el número de formas farmacéuticas por envase (FF) y la cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica (C). Su fórmula es la siguiente:

$$DHD = \frac{UV \times FF \times C \times 1.000}{DDD \times N^{\circ} \text{ habitantes} \times 365 \text{ DÍAS}}$$

Por ejemplo, una utilización de 100 DHD de IECA en un año determinado se interpreta como si cada día de ese año, 100 personas de cada 1.000 hubieran recibido una DDD de IECA.

En España, el tratamiento con antihipertensivos crece a un ritmo aproximado de 11 DHD al año. El uso total de antihipertensivos ha crecido de 165,5 DHD en el año 2000 a 299 DHD en el año 2012 (109).

En la figura 1.11 se puede ver la evolución del consumo de antihipertensivos por subgrupo terapéutico expresado en DHD.

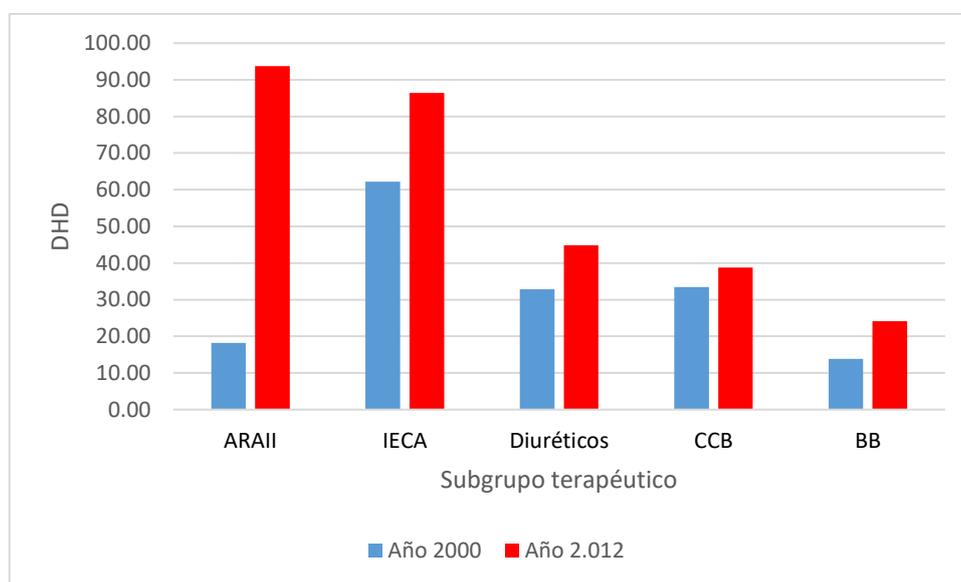


Figura 1.11. Utilización de antihipertensivos en España por subgrupo terapéutico. Datos expresados en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día

En la figura se aprecia que el subgrupo que ha experimentado el mayor crecimiento es el de los ARAII con un 414,6% seguido de los IECA con un 38,9%.

Vara et al. (110), en una revisión de la base de datos del Sistema Informático de Gestión de Farmacia, del Servicio Cántabro de Salud entre los años 1995 y 2002 encontró que la contribución de los diuréticos al consumo total experimentó un descenso pasando del 34,3% en 1995 hasta el 25,8% en 2002. El grupo más utilizado en todos los años fue el de los IECA y los ARAII que se incrementaron de 0 DHD a 31,1 DHD en los 8 años estudiados, ocupando el 13,2% de las prescripciones y el 26% del gasto en antihipertensivos. Ambos grupos, IECA y ARAII representaron el 50% del consumo global en el año 2002.

Gamero de Luna et al. (111), en un estudio del área de salud de Osuna en Sevilla realizado en 2001 también concluyen que en torno al 80% de los pacientes reciben tratamiento con IECA y CCB en detrimento de las tiazidas.

Nicieza et al. (112) analizaron los antihipertensivos prescritos por médicos de Atención Primaria entre 2004 y 2007, facturados con cargo al Sistema Nacional de Salud y dispensados en las oficinas de farmacia del Área II de Asturias y también encontraron que el subgrupo de mayor incremento fue el de los ARAII con 21,87 DHD y los ARAII en asociación (8,33 DHD). Concluyen que ha habido un cambio en el perfil de prescripción durante los años de estudio que evidencia que los ARAII solos y asociados han conseguido desplazar a otros subgrupos.

En EUA, analizaron el tratamiento de 5.373 pacientes del estado de Maine con diagnóstico inicial de HTA tratados con monoterapia durante el periodo 2001-2005 y lo compararon con el de 6.246 pacientes en el periodo 1997-2000. Los porcentajes de los distintos subgrupos se pueden ver en la figura 1.12.

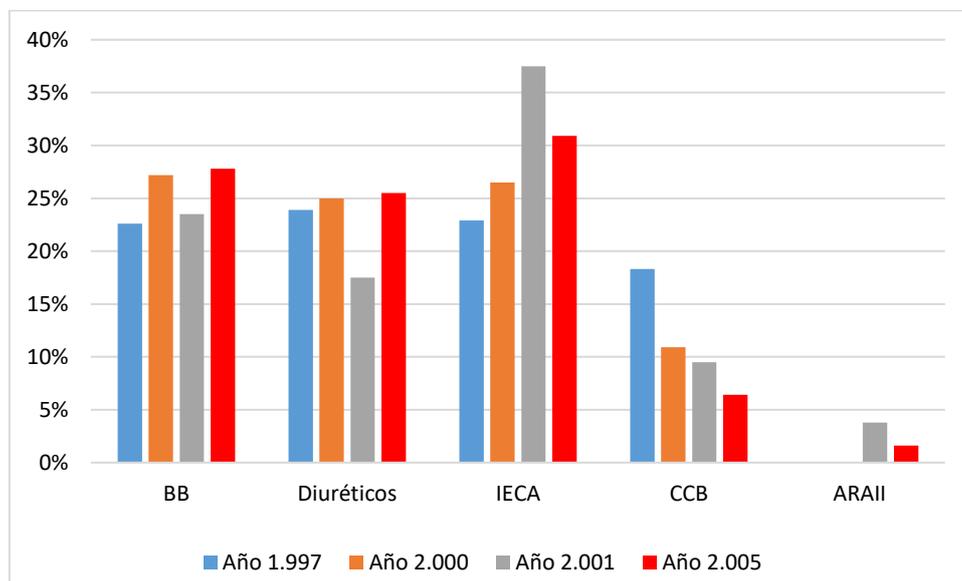


Figura 1.12. Terapia antihipertensiva basada en monoterapia con diagnóstico inicial de HTA en Maine (EUA). Adaptado de Weiss et al. (113).

El estudio del periodo 2001-2005 se realizó para analizar el impacto de un proceso educativo dirigido a los médicos por parte del Comité de Medicaid del estado de Maine. El proceso incluía el envío postal de la guía del JNC-6 en dos ocasiones diferentes, la recomendación de utilizar diuréticos como terapia inicial, continuar con BB una vez al día y no permitir terapia inicial con ARAII a menos que existiera una autorización previa documentando que el paciente era alérgico a los IECA o que tenía diabetes tipo II. Además, durante este proceso se publicó el estudio ALLHAT (106), que reforzaba los beneficios de los diuréticos, y se difundió ampliamente entre los médicos. Poco después se publicó el JNC-7 en el cual se reiteraba la conveniencia de los diuréticos como terapia inicial. Como se puede ver en la figura 1.12, hubo un notable aumento en el uso de diuréticos entre los años 2.001 y 2.005, junto con una disminución significativa en el uso de los IECA, los CCB y los ARAII. Los diuréticos fueron el único grupo que aumentó el porcentaje, aunque su uso en 2005 fue menor que en 2003 y 2004. La

tendencia del uso de los CCB disminuyó a lo largo de los años y el uso de los ARA II se redujo entre 2003 (4,8%) y 2004 (1,6%), presumiblemente debido a la política de autorización previa obligatoria que se inició después de ver que la utilización de esta clase había aumentado notablemente entre 2002 (3,7%) y 2003 (4,8%) (113).

## **1.7. Adherencia terapéutica**

### **1.7.1. Definición y recuerdo histórico**

El concepto de adherencia o cumplimiento terapéutico, al igual que el concepto de salud, se ha visto influenciado en las últimas décadas por una serie de factores que han ido perfilando y matizando su definición.

Históricamente ha habido menciones a este complejo constructo desde Hipócrates (hace casi 2.400 años). A principios del siglo XX se pueden encontrar referencias en la literatura científica refiriéndose a los pacientes que no siguen las órdenes de los médicos como “ignorantes y viciosos” (114).

A raíz de la importancia que adquieren los antibióticos para el tratamiento de la tuberculosis, disponibles desde 1945, se concentra la atención en el término incumplimiento al hacerse evidente que muchos pacientes no tomaban los tratamientos después de ser dados de alta del hospital. En esa época y como consecuencia de las circunstancias sociales, la relación entre los médicos y los pacientes era de sumisión y obediencia, conducta propia de una relación absolutamente paternalista: “Yo sé lo que te conviene y tienes que hacer lo que digo”. No es de extrañar, por tanto, que los médicos utilizaran el término “incumplidor” para referirse a los pacientes no colaboradores y que se sintieran absolutamente frustrados cuando no seguían sus órdenes. Otros términos utilizados en la literatura médica de la época eran: pacientes infieles, poco fiables, recalcitrantes (incapaces de obedecer las órdenes médicas), etc. (115).

Es en la década de los 60 cuando los investigadores comienzan a utilizar los términos cumplidor e incumplidor, pero sin una clara definición del constructo. El sociólogo Milton Davis publicó varios artículos intentando relacionar la falta de adherencia a los regímenes médicos con variables sociodemográficas (116). Posteriormente, en las décadas 70 y 80 del siglo pasado, hubo una gran cantidad de investigación dominada por médicos y científicos conductuales, relacionada con los motivos por los cuales los pacientes no obedecían las prescripciones y recomendaciones de sus médicos, así como con el diseño de intervenciones que mejoraran el incumplimiento.

Marston (117) fue una de las enfermeras pioneras en publicar una revisión de la literatura científica relacionada con el cumplimiento, concluyendo que uno de los factores más consistentes asociados con la adherencia del paciente era la relación entre este y los profesionales sanitarios. En su artículo animaba al resto

de las enfermeras a participar en el debate sobre adherencia porque consideraba que los profesionales de la salud debían comprender la adherencia desde una perspectiva holística enfermera-paciente. La Asociación Americana de Diagnósticos de Enfermería (North American Nursing Diagnosis Association (NANDA)) incluyó en 1973 el incumplimiento como diagnóstico enfermero, aunque la formulación del diagnóstico estaba basada en la literatura médica (118).

A pesar del amplio debate de los miembros de la NANDA (119-121) en las siguientes décadas sobre la posibilidad de retirar el diagnóstico de incumplimiento de la nomenclatura debido a su connotación paternalista, este sigue vigente con la siguiente definición: *“conducta de una persona y/o un cuidador que no coincide con el plan terapéutico o de promoción de la salud acordado entre la persona (y/o la familia y/o la comunidad) y el profesional sanitario. Ante un plan terapéutico o de promoción de la salud acordado, la conducta de la persona o del cuidador es de falta de adherencia total o parcial y puede conducir a resultados clínicos ineficaces o parcialmente eficaces”*. Las últimas revisiones se realizaron en 1996 y 1998 (122).

Sin embargo, son los autores Sackett y Haynes los primeros que crean un discurso profesional de los términos a raíz de la organización del primer Simposio sobre cumplimiento con los regímenes terapéuticos, organizado en 1974 en la Universidad McMaster de Canadá (123). Sackett & Haynes recopilaron todas las investigaciones relacionadas con la conducta cooperativa del paciente desde los años 40 y eso les sirvió para legitimar tanto los términos cumplimiento e incumplimiento como el área de investigación en esos tópicos. Se considera que Sackett fue uno de los primeros autores en estudiar y publicar un ECA sobre estrategias para mejorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión esencial (124).

Como consecuencia de toda la investigación realizada en esas décadas, relacionada con el cumplimiento hacia la medicación, en 1975 el Index Medicus-MEDLINE, concretamente en su base asociada PUBMED, adoptó “cumplimiento del paciente” y “abandono del paciente” como descriptores o palabras clave (MeSH) en los temas de las búsquedas (125).

En 1976, estos mismos autores publican el libro titulado *“Compliance with Therapeutic Regimens”* y son los primeros que proponen una definición del término cumplimiento como: *“el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación del estilo de vida, coincide con la prescripción clínica”* (126). Además, desarrollan un sistema para clasificar las intervenciones dirigidas a mejorar el cumplimiento del paciente y describen tres criterios que deben cumplirse antes de realizar cualquier intento de cambio de conducta en el paciente. Es precisamente el tercer criterio: *“el paciente tiene que ser un socio dispuesto e informado”* el que refleja los cambios sociales en esos años en la

relación médico-paciente y el creciente rol que adquiere la autonomía del paciente en la toma de decisiones terapéuticas.

Sin embargo, esta definición ha recibido numerosas críticas con el argumento de que los términos cumplimiento e incumplimiento llevan inherente un mensaje ideológico: cualquier paciente que no cumpla con la ayuda del médico se está comportando de una manera irracional. Por tanto, sigue reforzando la idea de un médico que sabe lo que necesita su paciente y le ordena mientras el paciente, de forma pasiva, debe obedecer. Parece que, en una época de predominancia de enfermedades crónicas, el que un paciente informado decida libremente tomar o no un tratamiento, o someterse a una biopsia que puede diagnosticarle un cáncer, es algo que puede considerarse una decisión totalmente legítima del paciente.

Es por ese motivo que en esos mismos años surge el uso del término “adherencia terapéutica” para reforzar la idea de cooperación entre pacientes y sanitarios. Este término y el de alianza terapéutica son propuestos por autores pertenecientes a áreas de conocimiento como la Psicología y la Sociología. B. Blackwell (127), por ejemplo, esgrime, entre otras, las siguientes razones para utilizar el término “adherencia”: la connotación coercitiva que tiene la palabra “*compliance*” en América, la falta de una palabra que describa el concepto en otros idiomas como el alemán o el holandés, etc. Sin embargo, sugiere que los términos “*compliance*” y “*adherence*” se utilicen como sinónimos. Barofsky (128) enfatiza que el paciente es libre de seguir o no las recomendaciones de los médicos y que el hecho de no seguirlas no es razón para culpabilizar al paciente. Por tanto, el concepto “adherencia” mejora la definición del término “cumplimiento” al destacar la necesidad de un acuerdo en la relación terapéutica entre pacientes y sanitarios, definiéndose como: el grado en el que la conducta del paciente está de acuerdo con las recomendaciones del prescriptor. El uso de este nuevo término se populariza en los años 90 aunque no se introduce como MeSH en el *Index Medicus* hasta el año 2009 (129).

Es precisamente en la década de los 90, en 1995, cuando un grupo de trabajo de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña propone un nuevo término: “*concordance*”. Originalmente se definió como: *"Un nuevo enfoque para la prescripción y consumo de medicamentos. Es un acuerdo alcanzado después de una negociación entre un paciente y un profesional de la salud que respeta las creencias y los deseos del paciente en determinar si toma las medicinas, así como cuándo y cómo tomarlas. Aunque es recíproco, esta es una alianza en la que los profesionales de la salud reconocen la primacía de las decisiones del paciente sobre la toma de los medicamentos recomendados"* (130).

En 2003, la OMS define la adherencia terapéutica como: *“el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”*. Esta definición, que

aglutina las realizadas previamente por Haynes y Rand, trata de diferenciar la adherencia del cumplimiento reforzando la idea de que en la adherencia terapéutica se requiere la conformidad del paciente, siendo este un socio activo en el cuidado de su salud que establece una buena relación con los profesionales sanitarios (131). En la tabla 1.9 se puede ver un resumen de la evolución de los conceptos relacionados con la toma de medicación.

Tabla 1.9. Evolución de los conceptos relacionados con la toma de medicación. Adaptado de Vrijens et al. (132)

	<b>AÑO</b>	<b>EVENTO</b>
<b>aC</b>	400 a.C.	Hipócrates: Los médicos deberían ser conscientes de que los pacientes mientan a menudo cuando dicen que toman las medicinas
<b>SIGLO XIX</b>	1882	R. Koch Estipuló que los pacientes con tuberculosis podían ser fuertes consumidores, descuidados o irresponsables
<b>SIGLO XX</b>	1973	NANDA Se incluye el diagnóstico enfermero: Incumplimiento
	1974	Mc Master University Taller/Simposium sobre cumplimiento en los regímenes terapéuticos
	1975	Se introduce el término “cumplimiento” en los <i>MeSH</i>
	1987	<i>Pharmionics</i> Se introduce este término para designar el estudio del uso de las medicinas prescritas por parte de los pacientes ambulatorios
	1991	Se introduce el término “rechazo del tratamiento” en los <i>MeSH</i>
	1993	Cambio del concepto de cumplimiento a “adherencia” para reflejar la diferencia entre cooperación versus obediencia
	1995	Se introduce el término “concordancia” por un grupo de trabajo conjunto de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña
<b>SIGLO XXI</b>	2001	Se introduce el término “persistencia”
	2003	La Organización Mundial de la Salud define el término “adherencia”
	2008/9	Se introducen los términos: “Manejo de la terapia medicamentosa” y “Adherencia a la medicación” en los <i>MeSH</i>

Otro aspecto controvertido relacionado con los diferentes términos y definiciones tiene que ver con la cantidad de conductas implicadas en el proceso de cumplimiento. Existen muchos tipos de conductas no adherentes entre las que podemos incluir: no participación en programas de cribado de salud, retraso o ausencia a una cita médica, no seguir las instrucciones del médico con respecto a la medicación (por ejemplo: no iniciar el tratamiento, tomar una dosis inadecuada, olvidar tomar una o más dosis, tomar la medicación a horarios equivocados, cesar el tratamiento antes de tiempo, etc.). Cada una de esas conductas del paciente, o todas ellas, pueden ser, a su vez, intencionales o no intencionales (133). Además, como bien ejemplifica Steiner, los términos no adherente o incumplidor al ser dicotómicos no diferencian entre toda esa gama de conductas. Cada una de ellas puede estar relacionada con factores muy

diferentes. Por ejemplo, el que un paciente no vuelva a recoger una receta puede identificar problemas económicos no reconocidos que deberían conducir a una elección diferente de medicación por parte del médico (134).

Para poder cuantificar la adherencia a la medicación es necesario entender y disgregar la compleja conducta de la toma de medicación por parte de los pacientes. Vrijens et al. (132) proponen una taxonomía para conceptualizar los diferentes términos que subyacen a la conducta de la adherencia terapéutica que incluye tres elementos fundamentales: la adherencia a la medicación, la gestión de la adherencia y las disciplinas que estudian estos procesos.

El proceso de adherencia a la medicación está compuesto por tres acciones concretas (fig. 1.13):

1. El inicio del tratamiento farmacológico. Este se produce cuando el paciente comienza a tomar la dosis o dosis de medicamentos que le han sido prescritas. No es infrecuente que muchos pacientes no lleguen a recoger la medicación o que, en caso de recogerla, no comiencen el tratamiento.
2. El seguimiento del régimen prescrito. En caso de comenzar el tratamiento el paciente puede continuar tomando las pastillas siguiendo la pauta prescrita por el médico o alterando las dosis, aunque siga tomándolas.
3. El abandono del tratamiento. Sucede cuando el paciente decide dejar de tomar las siguientes dosis y no las vuelve a tomar.

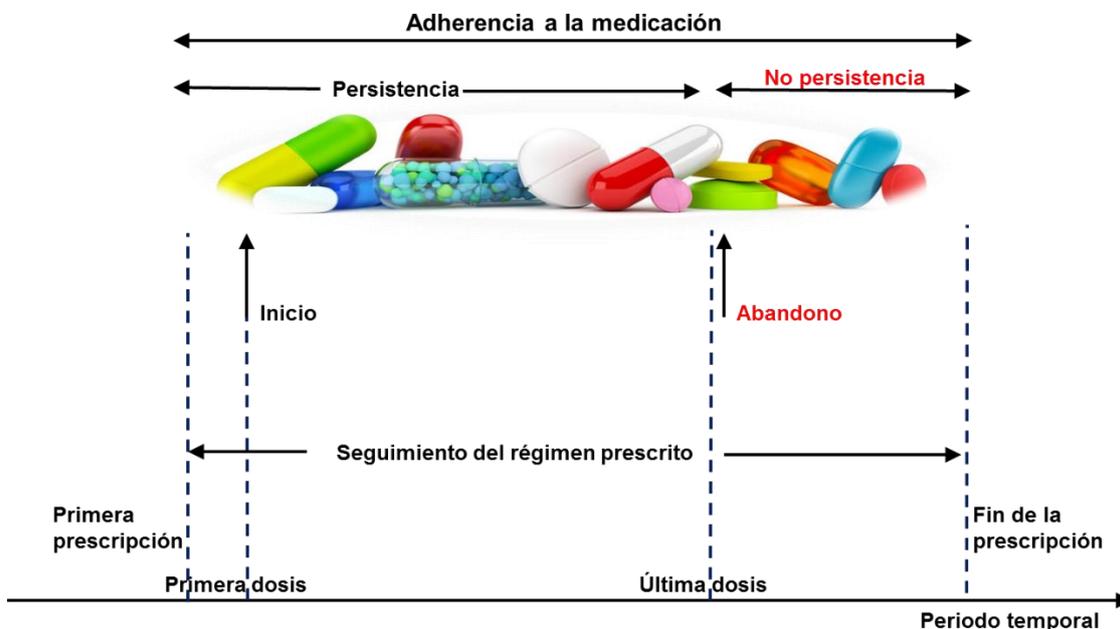


Figura 1.13. Proceso de adherencia y de manejo de la medicación. Adaptado de Vrijens et al (132).

Por tanto, la falta de adherencia a una medicación puede ocurrir a lo largo de este proceso. El paciente puede no iniciar o iniciar tarde la toma de medicación, decidir tomar menos dosis de la pauta a lo largo del periodo de prescripción o incluso abandonar totalmente el tratamiento antes de tiempo.

La supervisión y el apoyo para la correcta toma de medicación por parte de los prescriptores, de los sistemas de salud y de los pacientes y sus redes sociales constituyen la gestión o el manejo de la adherencia. Su objetivo consiste en lograr el uso apropiado por parte de los pacientes de las medicinas prescritas para evitar riesgos y generar el máximo beneficio.

Las disciplinas relacionadas con la adherencia tratan de comprender las causas y consecuencias de las diferentes conductas de adherencia. Precisamente por la complejidad de esa conducta, son muchas las disciplinas implicadas en su estudio, entre otras las ciencias conductuales, la enfermería, la medicina, la sociología, la farmacometría, la economía de la salud, etc.

Raebel et al. (135), proponen un modelo conceptual para medir la adherencia basándose en métodos que utilizan bases electrónicas, en el que definen las diferentes situaciones que pueden suceder en el proceso de toma de la medicación (fig. 1.14).

La adherencia o cumplimiento con la medicación la conceptualizan como el grado en el que el paciente se comporta de acuerdo con el régimen terapéutico en cuanto a la dosis, frecuencia, tiempo del día en que ha de tomarlo, etc. Es decir, si a un paciente hipertenso le han prescrito la toma de un antagonista del calcio de X mg. por las mañanas, una vez al día durante toda su vida, la adherencia mediría hasta qué punto, está tomando ese fármaco cumpliendo las recomendaciones del régimen prescrito.

A su vez, la adherencia se subdivide en dos categorías:

- Adherencia primaria, evento discreto que valora si el paciente retira o no el fármaco que le ha sido prescrito por primera vez de la farmacia.
- Adherencia secundaria, proceso continuo que mide durante un tiempo determinado si el paciente recoge a tiempo y sistemáticamente los medicamentos tal y como le han sido prescritos.

La valoración de la adherencia y de la persistencia sólo se puede hallar en la adherencia secundaria.

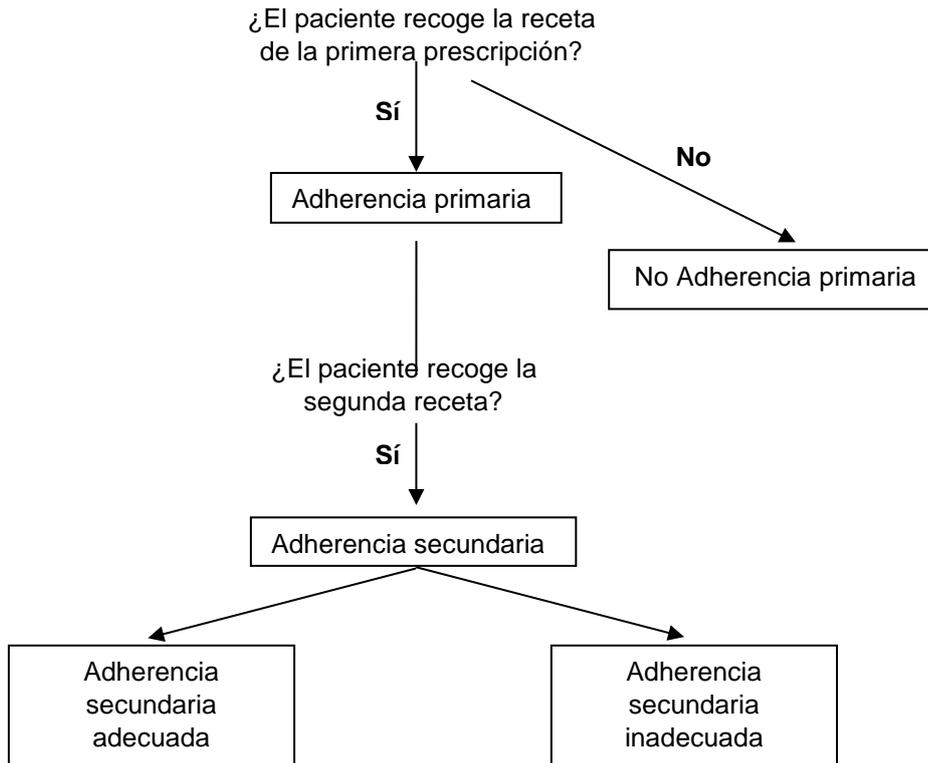


Figura 1.14. Modelo conceptual de Adherencia. Adaptado de Raebel et al. (135).

La persistencia hace referencia al tiempo que transcurre desde que un paciente inicia el tratamiento hasta que lo abandona. En este caso, el paciente ha tenido que recoger la primera receta, es decir tiene que ser adherente primario para poder tener persistencia a la terapia.

Estos mismos autores proponen una subdivisión de la persistencia en (fig. 1.15):

- Persistentes de etapas tempranas, como aquellos pacientes que han recogido al menos 2 recetas.
- Persistentes de etapas posteriores, en la que se incluyen los pacientes con tres o más dispensaciones del fármaco.

Estas medidas se suelen realizar en un periodo temporal o de estudio que puede ser de 6 meses o 1 año. Cuando se utilizan bases de datos para hallar esta medida, la adherencia se valora comprobando el número de dosis que le han sido prescritas al paciente durante un periodo de tiempo determinado de dispensación. En este caso, se asume que si el paciente ha retirado la medicación dispensada de la farmacia es que la está tomando. La adherencia se suele medir durante un periodo determinado de estudio y se indica con valores cuyo rango oscila entre 0 y 1 (donde 0 sería nada adherente y 1 totalmente adherente) o mediante la proporción (porcentaje de 0 a 100) de las dosis prescritas tomadas durante un periodo temporal de prescripción (136).

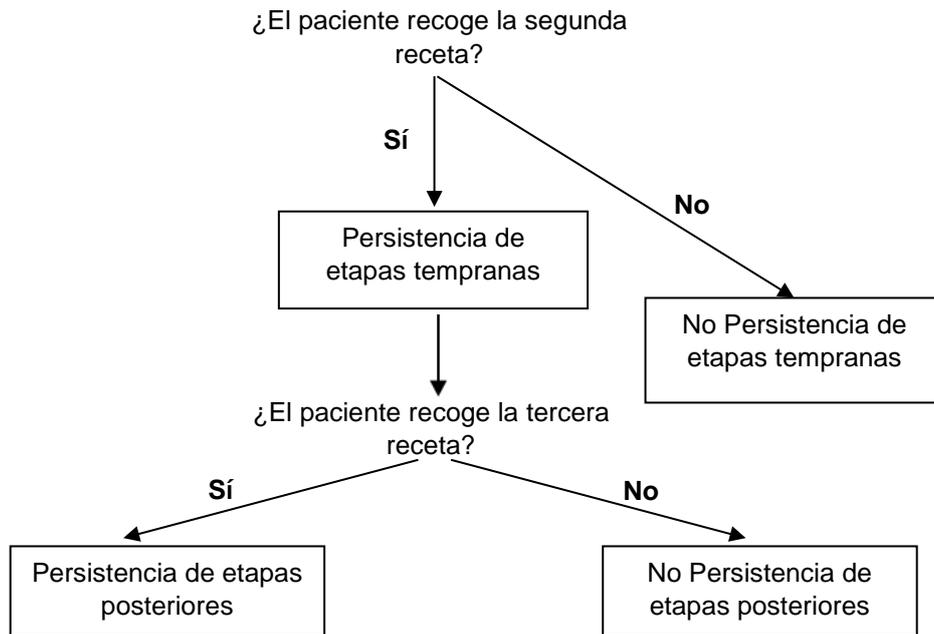


Figura 1.15. Modelo conceptual de Persistencia. Adaptado de Raebel et al. (135)

Las acciones concretas de la toma de medicación por parte del paciente ofrecen una evaluación de los constructos de adherencia y persistencia midiendo el acto de recogida de recetas de una prescripción facultativa y se pueden valorar de manera objetiva utilizando las bases de datos electrónicas. Los avances en los últimos años relacionados con los registros e historias clínicas electrónicas, así como la receta electrónica están posibilitando acceder a datos objetivos que permiten conocer estos hábitos de los pacientes en cuanto a la recogida de recetas (135).

En resumen, los términos más utilizados en la literatura científica son el de “adherencia” y “cumplimiento terapéutico” y muchos autores proponen que se utilicen como sinónimos. El término “concordancia” es más utilizado en el Reino Unido. Parece que ningún término puede resumir el complejo proceso conductual de la toma de la medicación y la adopción o modificación de conductas. Sin embargo, estos intentos de conceptualizarlo y los avances en la terminología representan un avance enorme en este campo de investigación y ponen las percepciones de los pacientes en el centro de todo el proceso.

### 1.7.2. Magnitud de la falta de adherencia terapéutica

Las tasas de incumplimiento varían mucho entre países y estudios por la dificultad que conlleva una adecuada valoración del incumplimiento y de los criterios utilizados por los investigadores para medir la adherencia y la toma de la medicación (auto informes de los pacientes, bases de datos, etc.).

Un informe de la OMS estima que las tasas de adherencia de la medicación antihipertensiva oscilan entre el 52 y el 74% si medimos la adherencia como la posesión de medicación igual o mayor al 80% del tiempo y dosis prescrito (131).

Aproximadamente, un 25% de los pacientes a los que se les prescribe por primera vez un antihipertensivo no llegan a iniciar nunca el tratamiento (137). En el primer año de tratamiento antihipertensivo, los pacientes tienen, de promedio, medicación para la mitad del tratamiento y sólo un 20% es lo suficientemente adherente para conseguir algún beneficio (138).

Vrijens et al. (139), observaron mediante el uso de monitores electrónicos de control de la medicación (*Monitor Events Medication Systems* (MEMS)) que aproximadamente la mitad de los pacientes a los que se les había prescrito medicación antihipertensiva dejaba de tomarla en el primer año posterior al inicio del tratamiento y que analizando un día cualquiera, los pacientes dejaban de tomar el 10% de la dosis pautada. Burnier corrobora que aproximadamente el 50% de los pacientes abandona la medicación antihipertensiva después del primer año de tratamiento (140).

Un reciente metaanálisis que incluyó 376.162 pacientes y que valoraba la adherencia a varios medicamentos (incluyendo 5 antihipertensivos) prescritos para la prevención primaria y secundaria de las ECV encontró una tasa de adherencia del 57% después de una media de 2 años de tratamiento (141).

Otros estudios, sin embargo, encuentran tasas de adherencia superiores. En un estudio retrospectivo durante un periodo de 4 años (1999-2002) y utilizando bases de datos médicas y farmacéuticas de solicitud de recetas, Bramley et al. (142) informaron de tasas de adherencia  $\geq 80\%$  de un 74,8% si bien los pacientes analizados tomaban monoterapia o una combinación de antihipertensivos a dosis fija diaria (combinación de fármacos en una única preparación).

En España, una revisión de los estudios publicados sobre el incumplimiento del tratamiento en la HTA entre los años 1984 y 2005 encontró una media de incumplidores del 32,78% (143). Anteriormente, la tasa encontrada por Puigventos et al. (144), en diez años de publicaciones (1984-1993) en España sobre adherencia en hipertensos era del 53,6%, midiendo el cumplimiento mediante el recuento de comprimidos. Márquez Contreras et al. (143) comparan la evolución de la adherencia entre los periodos de 1984-2001 y entre 2001-2005 hallando un descenso de incumplidores del 9,1%. Los estudios incluidos en la revisión utilizaban como método de medida el recuento de comprimidos en domicilio, consulta o a través de MEMS.

Con respecto a las tasas de adherencia relacionándolas con los diferentes antihipertensivos, el metaanálisis de Kronish et al. realizado sobre 17 estudios encuentra tasas de adherencia que oscilan entre el 28% para los BB y el 65% para los ARAlI. Los mejores resultados los obtienen los ARAlI seguidos de los IECA, los CCB, los diuréticos y los BB (15).

Elliot et al. (145), recogieron las tasas de abandono durante el primer año, otra medida implicada en la conducta de la toma de la medicación, encontrando cifras del 44,2% para los diuréticos, 39,7% para los CCB, 35,2% con los IECA y 30,6% con los ARAII. El mismo autor ratifica el mismo orden de las tasas de abandono durante el primer año mediante un metaanálisis (18 estudios con 631.579 pacientes). Las peores tasas son para los diuréticos seguidos de los BB, los CCB, los IECA y los ARAII.

Elliot (146) resume diferentes estudios publicados entre el año 1998 y el 2007 en los que de manera consistente se demuestra una mayor tasa de adherencia con unas clases de antihipertensivos que con otras. Por norma general, los ARAII obtienen las mejoras tasas de adherencia/persistencia y los diuréticos las peores (fig. 1.16). Otros estudios confirman los datos encontrados por este autor (147-150).

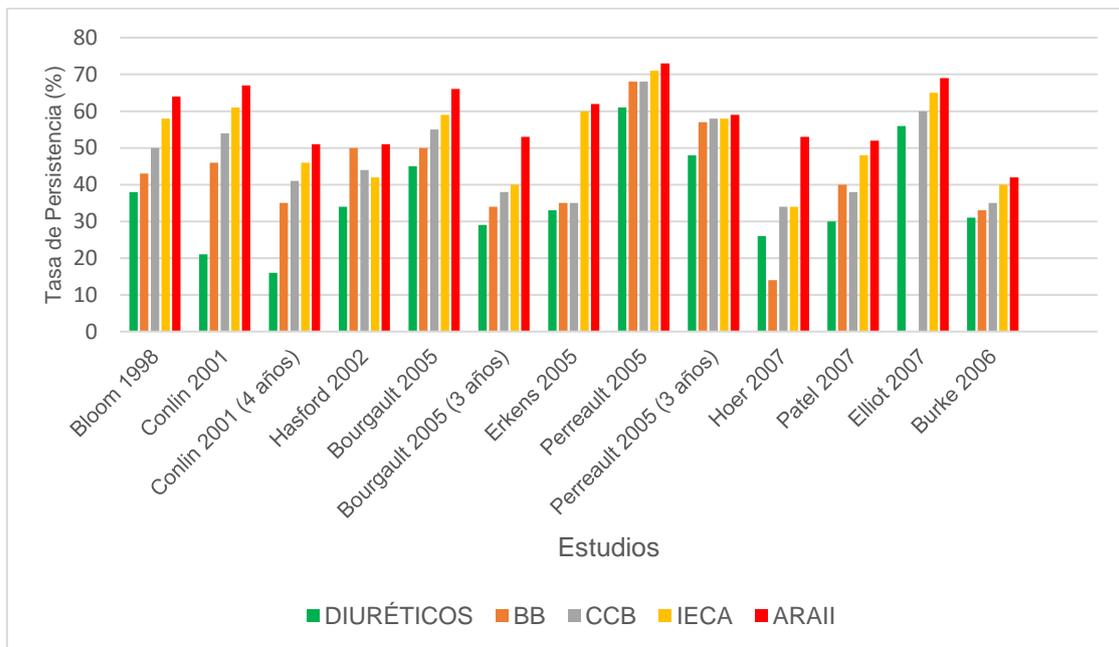


Figura 1.16. Tasas de Persistencia en diferentes estudios por clase de antihipertensivo. Modificado de Elliot (146).

### 1.7.3. Factores que contribuyen a la falta de adherencia

Son múltiples los factores que pueden contribuir a la conducta de falta de adherencia terapéutica. El individuo y su relación con el entorno socio-económico y social es la piedra angular para entender cualquier factor favorecedor de la realización de una conducta relacionada con la salud.

A mediados del siglo pasado, varios autores trataron de entender y explicar cómo los individuos tomaban decisiones que podrían favorecerles o perjudicarles en relación a su salud.

Rosenstock, Hochbaum y otros investigadores fueron los pioneros en formular el Modelo de Creencias de Salud (*Health Believe Model*) a partir del estudio de las razones expuestas por la población a su participación o no participación en programas de cribado de la tuberculosis en EUA. En los casi 60 años que han transcurrido desde ese primer modelo ha habido numerosa investigación al respecto y se han enunciado múltiples modelos y teorías que tratan de explicar las conductas de los individuos desde varias perspectivas. Así, existen teorías y modelos que ponen el énfasis en los individuos (Teoría de la Conducta Planificada, el Modelo Transteórico de los Estados del Cambio, etc.), en las relaciones interpersonales de los individuos (la Teoría Cognitivo Social) y en la comunidad (Difusión de Innovaciones, Modelos de organización comunitaria y otros modelos de participación, etc.) (151).

Toda esta profusión de teorías y modelos ilustran la dificultad que entraña entender y modificar la conducta de los individuos en relación a su salud ya que ninguna de ellas es capaz de explicarla completamente. Sin embargo, se ha evidenciado que muchos investigadores coinciden en señalar muchos de los factores incluidos en varias teorías y modelos como elementos centrales del cambio de conducta. Algunos constructos como la autoeficacia, por ejemplo, es clave en muchas teorías (152).

Haynes ya identificó en 1976 más de 250 factores y variables que podían contribuir a la falta de adherencia (126). Kardas et al. (153), en una revisión de 51 revisiones sistemáticas, que valoraban la adherencia a terapias crónicas en 19 categorías de enfermedades diferentes, identificaron más de 771 factores, la mayoría de ellos relacionados con la iniciación de la toma de medicación y sólo 47 con su persistencia. En su análisis proporcionan suficiente evidencia de que la adherencia está afectada por muchos factores, algunos de ellos no modificables y ninguno de ellos predictor único del incumplimiento. Concluyen que la falta de adherencia no debería ser percibida como un fallo sólo del paciente ya que existen muchos otros elementos: sociales (apoyo social, factores económicos, etc.); relacionados con el sistema sanitario (calidad de la comunicación sanitarios-pacientes, accesibilidad de los servicios, etc.); características de la enfermedad y de la terapia, etc. Cada uno de estos factores puede jugar un papel muy importante para entender la conducta no adherente. La OMS considera que la adherencia está determinada por la interacción de cinco dimensiones (paciente, enfermedad, tratamiento, factores socio-económicos y factores del sistema de salud), que son un conjunto de factores agrupados en categorías. La figura 1.17 ilustra estas dimensiones.

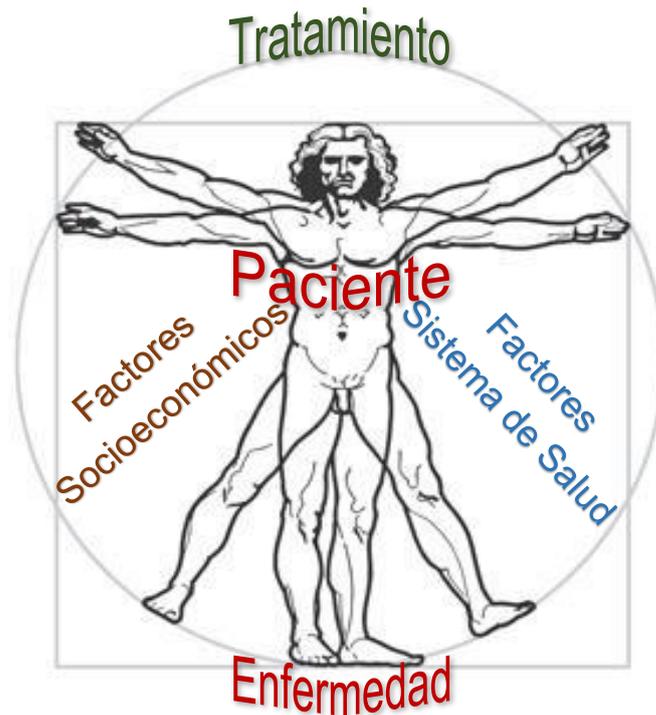


Figura 1.17. Las cinco dimensiones de la adherencia terapéutica.  
Modificado de Sabate (131).

### 1.7.3.1. Factores relacionados con el paciente

La capacidad de predicción de las variables sociodemográficas es baja y además inconsistente en los diferentes estudios. Los factores más estudiados han sido: la edad, la etnia, el género, el nivel educativo y el estado civil. Otros factores del paciente tienen que ver con el aspecto psicológico: creencias, actitudes, motivación, autoeficacia, etc. son variables asociadas habitualmente a la falta de adherencia.

#### Edad

Los resultados de los estudios que evalúan el efecto de la edad sobre la adherencia no son consistentes.

Shaya et al. (154), en un estudio retrospectivo utilizando bases de datos, encontró que las tasas de adherencia se incrementaban con la edad. Las tasas más elevadas las obtenían los mayores de 69 años (30%) seguidos de los pacientes entre 40 y 60 años (26,33%) y de los menores de 40 (13,98%).

Sin embargo, un estudio utilizando también bases de datos mostró que los pacientes más mayores tenían significativamente menos probabilidad de recoger una segunda prescripción de un antihipertensivo a los 30 días de haber recibido la primera, comparándolos con los pacientes 10 años más jóvenes (155).

Son varios los autores que obtienen datos de tasas de adherencia peores para la población más anciana (156-158). Algunos de ellos argumentan que los ancianos pueden tener problemas de visión, audición y de memoria. También es posible que tengan más dificultades para seguir las instrucciones de la terapia debido a un deterioro cognitivo u otras dificultades físicas (distinguir colores, apertura de envases, manejo de envases, etc.).

Jin et al. (159) llevaron a cabo una revisión, que cubría los años 1970 a 2005, de los artículos que valoraban los factores implicados en la no adherencia. De los 102 estudios seleccionados, el 30% habían estudiado la edad y la mayoría de ellos encontraban relación con la falta de adherencia, aunque también había unos pocos investigadores que no informaron de la edad como factor causal. De los que sí encontraban relación con la edad, se podían clasificar según tres grupos: >55 años, entre 40 y 54 años y <40 años. Varios estudios de la revisión encuentran una mayor adherencia para el grupo de >55 años y son consistentes con los resultados encontrados por otros autores que han estudiado población más joven (media de edad entre 46 y 50 años). Estos últimos también encuentran una tendencia al aumento de adherencia a medida que se incrementa la edad del paciente (160,161).

Gil et al. (162) en España también detectan una tasa de abandonos mayor para hipertensos jóvenes después de un seguimiento de 4 años.

Una razón para esta tendencia a la mejora de las tasas de adherencia en personas de más edad puede residir en que las personas mayores podrían tener mayor preocupación por su salud que los pacientes más jóvenes, por lo que, en todo caso, el incumplimiento de los pacientes mayores no es intencional sino debido a otros factores.

### **Sexo**

El sexo también es una variable que obtiene datos contradictorios entre diferentes estudios.

En un estudio de casos-contróles con una cohorte de 39.714 nuevos usuarios de antihipertensivos entre 1999 y 2002, la no adherencia era más elevada en las mujeres (OR: 1,64) que en los hombres (OR: 1,94). Independientemente de la duración del tratamiento, las mujeres eran menos adherentes. La no adherencia de los hombres era más aparente cuando la duración de la terapia excedía de los 6 meses (163).

Couto et al. (164), en dos cohortes que sumaban un millón de pacientes con tratamientos de antidiabéticos orales, antihipertensivos e hipolipemiantes, encontraron que las mujeres tenían, en ambas cohortes y para todos los tratamientos, una ligera, aunque significativa menor probabilidad de ser adherente que los hombres.

Otros estudios confirman esta ligera tendencia en la tasa de adherencia a favor de los hombres debido quizá a que las mujeres anteponen la salud de los demás a la suya propia (165,166).

Rodríguez et al. (167), en España, también informan de mayor incumplimiento de las mujeres con un porcentaje del 68% en farmacias comunitarias de Cáceres y Toledo.

Sin embargo, otros estudios aportan datos a favor de las mujeres.

La no persistencia o abandono del tratamiento ha sido documentado en el estudio de Bautista realizado con 6.100 pacientes hipertensos que respondieron a las encuestas NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Surveys*) y NHANES 1999-2002. Los resultados muestran como el abandono de la terapia es un 31% más elevado en hombres que en mujeres (168).

Orueta et al. (169) en un estudio observacional analítico encuentran más incumplidores entre los varones (36,2% versus 18,3%) y entre los menores de 50 años (66,7% de incumplidores).

### **Aspectos psicológicos**

Morrison et al. (170) afirman que la investigación sobre los factores relacionados con la adherencia ha estado dominada por la búsqueda de correlaciones entre las características clínicas (condiciones específicas o factores de comorbilidad) y demográficas con la falta de adherencia, suponiendo que la conducta humana es una función de ese tipo de características. Este enfoque les parece incorrecto y plantean que los análisis hay que realizarlos basándose en las teorías de la conducta para reflejar la idea de que las creencias individuales y las influencias sociales son más determinantes de la falta de adherencia que los atributos relativamente fijos de las personas o las características clínicas del problema de salud. En este sentido, factores basados en las teorías cognitivo social y de auto-regulación como, por ejemplo: las creencias que tenga el paciente acerca de su enfermedad, su motivación y actitud, la autoeficacia (creencia en la capacidad para conseguir un resultado), las expectativas con respecto al tratamiento, etc. son variables que se asocian mucho más con el incumplimiento que las demográficas o clínicas.

El simple olvido es un factor que correlaciona, en muchos estudios, como causa del incumplimiento. Cummings et al. (171), en una encuesta realizada a 216 hipertensos, informan de que el 58% de los pacientes refieren el olvido como una de las principales causas para no tomar la medicación. Entre las estrategias que utilizan los pacientes para recordar la toma de medicación está el asociar la ingesta del fármaco con las principales comidas (28%), tomarla en momentos específicos del día (21%) o colocar la medicación en un lugar fácil de localizar (29%). Okuno et al. (157), en un estudio realizado con pacientes mayores de 62 años, encontraron asociación entre la adherencia y la frecuencia de las comidas.

Cuantas más comidas diarias mejor adherencia detectaron, lo que les llevó a concluir que la frecuencia de las comidas podría resultar una herramienta efectiva para que el paciente recuerde la toma de la medicación.

Nair et al. (172) realizaron una encuesta telefónica a 8.692 pacientes hipertensos no adherentes y encontraron que la razón principal para no tomar la medicación era el olvido (60%). Otras razones como: estar muy ocupado, los viajes, la interrupción en las actividades diarias y la incapacidad para acudir a la farmacia, aparecían en segundo lugar (20%). El copago, sin embargo, fue una barrera para la adherencia solo en el 5% de las personas encuestadas.

Una encuesta multinacional realizada a 2.595 hipertensos de Austria, Bélgica, Alemania, Inglaterra, Grecia, Hungría, Holanda, Polonia y Gales informó de que la adherencia a la medicación estaba influenciada principalmente por el sentido de autoeficacia de los pacientes, sus creencias sobre la enfermedad y las barreras percibidas (170).

Chen et al. (173) administraron el cuestionario *Illness Perception questionnaire-revised* (IPQ-R) a 310 hipertensos y concluyeron que la percepción de la enfermedad tenía una influencia significativa tanto en la adherencia a los antihipertensivos como en las recomendaciones de manejo de la enfermedad, una vez que controlaron la influencia de las variables clínicas y demográficas. Los resultados fueron consistentes con la predicción teórica del modelo de autorregulación y los hallazgos encontrados por otros autores (174,175).

Un estudio realizado por Warren-Findlow et al. (176), con entrevistas a 190 afroamericanos hipertensos, concluyó que una buena autoeficacia incrementaba significativamente las probabilidades de: ser adherente a la terapia farmacológica, usar técnicas para reducir la sal de la dieta, involucrarse en actividades deportivas, utilizar estrategias de reducción de peso y manejar el hábito tabáquico. Otros autores también encuentran asociaciones positivas entre una elevada autoeficacia, un buen apoyo social y una mejor adherencia al tratamiento (177-180).

La teoría de la conducta planificada de Ajzen (181) (figura 1.18) ha demostrado en varias investigaciones que sus componentes se corresponden con la conducta de los individuos. Actitudes, norma social y control percibido de la conducta están relacionados con creencias apropiadas con respecto a la conducta, a la norma social y a la capacidad de control.

Ho & Lee (182), en un estudio transversal realizado con 604 pacientes hipertensos de un hospital regional, encontraron que los constructos de la teoría de la conducta planificada correlacionaban con la conducta adherente y no adherente de los pacientes, por lo que concluyen que los resultados sugieren que la aplicación de la teoría es útil para predecir la adherencia a la medicación en pacientes taiwaneses.

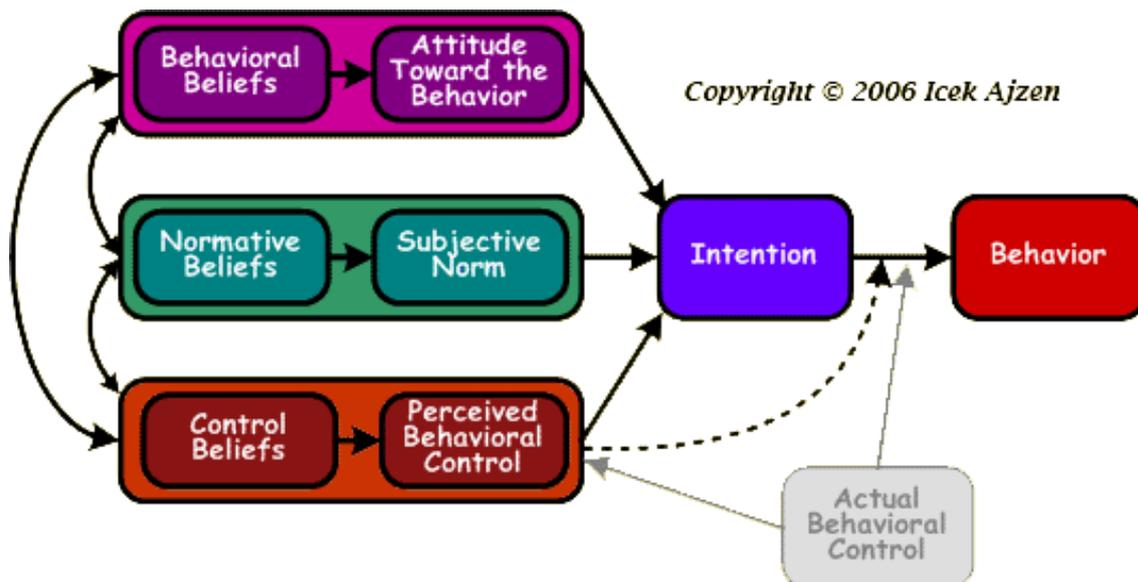


Figura 1.18. Teoría de la Conducta Planificada.

Página web personal del profesor Icek Ajzen (183) (con permiso).

Jeon & Lee (184) midieron los cambios en la actitud y la norma subjetiva de 166 pacientes hipertensos a lo largo del tiempo, utilizando la teoría de la acción razonada, y los efectos que tales cambios provocaron en el cumplimiento del tratamiento de la hipertensión. Se examinaron los cambios durante aproximadamente 4 años. Después de medir los constructos mediante dos encuestas, los sujetos fueron divididos en cuatro grupos según los resultados obtenidos. El grupo que obtuvo una puntuación baja en la actitud y la norma subjetiva en la primera encuesta mostró un aumento en la puntuación con el paso del tiempo, y los mayores aumentos en el cumplimiento farmacológico.

El reciente metaanálisis de Rich et al. (185), realizado sobre 27 estudios, se planteó el objetivo de examinar la eficacia de la teoría de la conducta planificada para predecir la conducta adherente en enfermedades crónicas. Halló que la teoría fue capaz de explicar el 33% de la varianza en la intención y el 9% de la varianza en la conducta de adherencia. Se encontraron patrones de efectos teóricamente consistentes entre la actitud, la norma social subjetiva, el control de percibido de la conducta, la intención y los constructos del comportamiento con TE pequeños a medianos. Aunque los resultados apoyaron las predicciones de la teoría, los TE eran pequeños, particularmente para la relación intención-conducta.

### 1.7.3.2. Factores relacionados con la enfermedad

La presencia o ausencia de sintomatología y la severidad de la enfermedad son dos de los factores más importantes que afectan a la enfermedad hipertensiva. La habitual ausencia de sintomatología hace que el paciente no perciba la gravedad de la enfermedad y, por tanto, considere que no necesita el tratamiento que le ha sido prescrito. Es habitual que los pacientes hipertensos refieran en la

consulta que sólo toman el tratamiento cuando tienen alguna sintomatología, como dolor de cabeza, etc.

Kyngäs y Lahdenpera encuentran una relación significativa entre la presencia de síntomas y la reducción de sodio en la dieta en personas hipertensas. El 71% de los pacientes con síntomas redujeron su consumo de sodio frente a solo el 7% de los pacientes que no presentaban ningún síntoma (186).

### 1.7.3.3. Factores relacionados con la terapia

Estos incluyen: la complejidad del tratamiento, la ruta de administración, la duración del tratamiento, el grado de cambio conductual requerido, los efectos adversos de la medicación, entre otros.

#### Complejidad del tratamiento

El cumplimiento parece que correlaciona con el número de dosis diarias en lugar de con el número de fármacos prescritos. La tasa de adherencia disminuye a medida que aumentan las dosis diarias. Un metaanálisis realizado sobre 8 estudios que incluían 11.485 observaciones, encontró diferencias significativas en las tasas de adherencia entre pacientes que tomaban una o dos dosis diarias a favor de la única dosis. En un estudio que valoraba el recuento de pastillas con monitores electrónicos de apertura, se observó una tendencia descendente de la tasa de adherencia a medida que aumentaba la frecuencia de las dosis (87% para una dosis diaria, 81% dos dosis/día, 77% tres veces/día, y 39% cuando la dosis era de cuatro veces/día) (187).

Claxton et al. (188), en una revisión sistemática de 78 estudios que utilizaban MEMS para medir la adherencia, encontraron que esta era inversamente proporcional a la frecuencia de la dosis. La media calculada fue del 71% y disminuía a medida que aumentaba el número de dosis diarias (1 dosis 79% ± 14%, 2 dosis = 69% ± 15%, 3 dosis = 65% ± 16%, y 4 dosis = 51% ± 20%) (fig. 1.19).

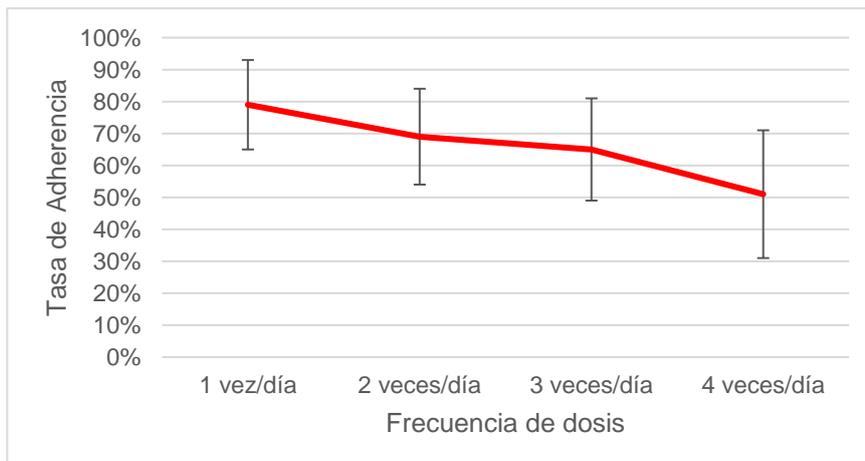


Figura 1.19. Adherencia a la medicación en relación con la frecuencia de dosis. Adaptado de Claxton et al. (188)

Desde la introducción de las dosis fijas (preparaciones con varios principios activos) se ha encontrado una mejor adherencia en pacientes hipertensos. Por ejemplo, en dos cohortes de pacientes que utilizaban ARAll junto con CCB a dosis fijas o a dosis libre (sin estar combinados en la misma pastilla) se detectaron mejores tasas de adherencia y menos coste para la cohorte que utilizaba la dosis fija (189). Otro estudio realizado con tres cohortes de pacientes tratados con olmesartan medoxomil o valsartan, más amlodipine besylato e hidroclorotiazidas en la forma de una, dos o tres pastillas también observa menos riesgo de no adherencia en el grupo que toma una dosis fija. La persistencia con un IECA combinado con HCTZ en dosis fija o en forma de píldoras separadas fue estudiada por Dezii et al. (190) obteniendo un mayor porcentaje de pacientes persistentes con la dosis fija después de un año. Otros autores también informan de resultados similares en pacientes hipertensos (191-193).

La complejidad del régimen también se ha mencionado como una causa habitual de incumplimiento, especialmente en pacientes ancianos con problemas de memoria, aspecto que les hace incapaces de seguir las instrucciones de los sanitarios.

### **Efectos secundarios de la medicación**

Uno de los factores que pueden estar asociados a la falta de adherencia y al abandono de la medicación son los efectos adversos de la medicación o el miedo a padecerlos. Los efectos adversos son un gran problema en sí mismos. Según un informe de fármaco-vigilancia de la Unión Europea constituyen la quinta causa de muerte hospitalaria a pesar de que sólo son informadas entre el 10% y el 25% de todas las reacciones adversas (194).

Al ser la HTA una enfermedad generalmente asintomática, cualquier signo o síntoma causado por la medicación puede llevar al paciente al abandono prematuro del tratamiento. Por ejemplo, los mareos o la impotencia son efectos que están relacionados con determinados antihipertensivos (195). Los medicamentos que no se toleran bien suelen estar asociados a tasas de adherencia más bajas que aquellos con pocos efectos adversos (196,197).

En una cohorte de 401 pacientes hipertensos, la segunda razón esgrimida por los pacientes para justificar su falta de adherencia fueron los efectos adversos de la medicación, afectando a un 31,7% de los hombres y a un 24,8% de las mujeres (198).

Otro estudio multicéntrico realizado en Alemania, aplicando cuestionarios estandarizados a 1.603 pacientes hipertensos, también encontró que los efectos adversos eran la segunda causa de la falta de adherencia y del cambio de tratamiento en un 30,1% de los casos (199).

Con respecto a los efectos secundarios por clases de antihipertensivos, en general las tasas de adherencia son menores para los diuréticos seguidos de los

BB, los CCB, los IECA y los ARAll. No obstante, como se ha expuesto en un anterior apartado, existen discrepancias entre estudios.

Por ejemplo, en un metaanálisis realizado sobre 190 ECA con monoterapia antihipertensiva y placebo se encontró que las tasas de abandono oscilaban entre el 6,8% y el 17%. Las frecuencias más elevadas de abandonos por efectos adversos se dieron en los CCB y en los bloqueadores  $\alpha$  adrenérgicos que fueron de un 56% y un 40% más elevadas que las frecuencias por el mismo motivo en el grupo placebo. Los diuréticos y los ARAll tenían las tasas más bajas (200).

Según Christensen (201), el impacto de los efectos adversos sobre la adherencia se podría explicar por la incomodidad física causada, el escepticismo sobre la eficacia de la medicación y la desconfianza en el médico. Otros autores han señalado que un efecto indeseado inesperado influye más en la adherencia que si es conocido. Por tanto, es importante que el médico advierta al paciente sobre la posibilidad del efecto adverso para que no tenga un impacto negativo sobre la adherencia (202).

### **Otros factores**

El grado de cambio conductual requerido es otro factor que puede afectar a la adherencia. Las modificaciones conductuales que se recomiendan a los pacientes no son fáciles (cambios drásticos en la dieta, ejercicio regular, abandono de hábitos tóxicos como alcohol y tabaco, etc.). Cambiar un hábito es algo que necesita de una fuerte motivación por parte del paciente y que está influenciado por otros muchos factores tanto personales como sociales (actitud, normal social, autoeficacia, las dificultades económicas, etc.) (203).

Estudios realizados con pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2 han demostrado que estos eran incapaces de seguir la dieta prescrita debido a las dificultades encontradas para modificar sus hábitos alimenticios. Hernández-Ronquillo informa de tasas de incumplimiento del 62% para las recomendaciones dietéticas y del 85% para el ejercicio (204).

Las enfermedades agudas comparadas con las crónicas y de larga duración están asociadas, en general, a un mejor cumplimiento de la terapia (205).

Farmer et al. (136), en un estudio que valoraba la adherencia a CCB durante dos años, encontró que la mayor tasa de adherencia se daba a los dos meses de comenzar la terapia y que declinaba a medida que transcurría el tiempo hasta alcanzar las tasas más bajas a los 16 meses de comenzado el tratamiento, momento en el que cesaba el deterioro de las tasas de adherencia.

Sin embargo, hay discrepancias en los estudios ya que, en algunos casos, una duración más larga de la enfermedad resulta en un mejor grado de adherencia. Por ejemplo, Caro et al. (206) estudiaron una cohorte de 79.591 personas de las cuales el 66% tenían HTA establecida y el 34% eran hipertensos recién diagnosticados. Al cabo de un año, sólo el 78% de los pacientes *naives* persistían

en el tratamiento frente al 97% con HTA establecida. Concluyen que los datos sugieren que las barreras principales para la adherencia se encuentran en los primeros estadios de la enfermedad. Quizá la adherencia mejora con el paso del tiempo al reducirse la actitud de negación de la enfermedad que se produce en los primeros estadios de la enfermedad y el paciente se habitúa al tratamiento después de años de padecerla.

#### **1.7.3.4. Factores relacionados con el sistema sanitario**

La disponibilidad y accesibilidad al sistema sanitario, así como la relación entre los profesionales de la salud y los pacientes son los principales factores que influyen en el nivel de adherencia de los usuarios (159).

La “National Council on Patient Information and Education” (NCPIE) estableció, hace más de 20 años, la falta de información sobre el régimen terapéutico por parte de los médicos como uno de los factores que correlacionaban con la falta de adherencia de los pacientes (207). En ese sentido, la Food and Drug Administration (FDA) ha realizado varias encuestas telefónicas a pacientes a los que les ha sido prescrito un nuevo medicamento, para determinar el porcentaje de ellos que reciben información oral o escrita por parte del médico. En la última encuesta realizada en 2004, sólo el 26% de los pacientes recibieron toda la información (cantidad y frecuencia de la dosis, precauciones y efectos adversos). Este porcentaje ha mejorado muy levemente desde la primera encuesta realizada en 1992 (208).

Puede haber varias razones que subyacen a esta falta de información. Por una parte, los médicos tienden a sobrestimar los niveles de cumplimiento de sus pacientes y su habilidad para adherirse al régimen terapéutico. Además, la OMS ya advirtió de que muchos profesionales sanitarios aún creen que la adherencia es sólo responsabilidad del paciente. Estos factores, unidos a una deficiente comunicación entre profesionales y usuarios y un escaso conocimiento, por parte de los profesionales, de las herramientas para valorar la adherencia, hacen que se den las circunstancias idóneas para una pobre adherencia (207).

Mushlin y Apple compararon las predicciones de los médicos con la medida del cumplimiento de 187 de sus pacientes dados de alta en el servicio y encontraron que menos del 50% de los médicos eran capaces de discriminar correctamente a pacientes cumplidores e incumplidores (209). Gilbert et al. (210) informó de cifras inferiores en un estudio con 10 médicos que conocían a sus pacientes durante más de cinco años. En su estudio, sólo el 10% de los médicos estimaron correctamente los niveles de adherencia de sus pacientes. Otra investigación que valoraba la predicción de médicos de atención primaria, en este caso con pacientes hipertensos, fue realizada por Zeller et al. (211) concluyendo que la predicción de los médicos no es útil para la práctica clínica ya que sobrestiman la adherencia del paciente al mismo tiempo que los pacientes informan de más adherencia de la real.

La comunicación y confianza entre profesionales sanitarios y pacientes es también un elemento fundamental para conseguir mejores niveles de adherencia. Cuando el nivel de confianza en el profesional de la salud es bajo, los pacientes son más propensos a dejar de tomar la medicación. Incluso en pacientes con bajos ingresos, sólo se asocia la falta de adherencia por causas económicas en el caso de poca confianza en el médico (212). Zolnierek y DiMatteo (213), en un metaanálisis sobre 106 estudios correlacionales y 21 estudios de intervención publicados entre 1949 y 2008, informaron de que la no adherencia es 1,47 veces más elevada (RR estandarizado) entre los pacientes cuyos médicos tienen problemas de comunicación. Por el contrario, las probabilidades de que un paciente se adhiera son 2,16 veces mejores (OR normalizado) si su médico es un buen comunicador. El riesgo de no adherencia es más de 1,27 veces mayor entre los pacientes de los médicos no entrenados, y las probabilidades de que un paciente se adhiera son 1,62 veces mejor si su médico ha sido entrenado en técnicas de comunicación. Otro metaanálisis realizado por Stewart (214) sobre 21 ECA encontró que la mayoría de los estudios demostraron una buena correlación entre la buena comunicación paciente-profesional y una mejora en los resultados de salud. Entre los resultados de salud afectados positivamente se encontraban: la resolución de síntomas, el control del dolor y las medidas fisiológicas (PA y niveles de glucemia). Concluye que los componentes de la comunicación efectiva encontrados en los estudios se podrían utilizar como base tanto en los currículos educativos de los médicos como en los programas de educación de pacientes.

La comunicación efectiva es una habilidad que no suele ser objeto de enseñanza y entrenamiento en la formación de los profesionales de la salud. En España, Rivera et al. (215) analizaron la formación en comunicación y la relación médico-paciente en los Grados de Medicina en España. Después de realizar un análisis de todas las guías docentes del Grado en Medicina de 42 universidades (32 públicas y 10 privadas) y contrastar la información con la valoración de expertos en comunicación y de los responsables de las titulaciones, los autores concluyen que la formación de los estudiantes de medicina en comunicación es escasa. Las exigencias de contenidos a impartir sobre habilidades de comunicación que la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y la Acreditación (ANECA) preconiza sólo se plasman en su totalidad en los planes de estudios de ocho universidades (7 públicas y 1 privada) de las 42 universidades. En el ámbito de la Atención Primaria de Salud, y quizá para paliar el déficit en la formación de pregrado, se formó en los años 80 el Grupo Comunicación y Salud por iniciativa del Dr. Frances Borrel i Carrió. Este grupo pertenece a la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y su misión consiste en ayudar a desarrollar las habilidades de comunicación y dotar de herramientas para mejorar la calidad asistencial y humanizar la asistencia sanitaria (216).

Otros factores relacionados con el sistema sanitario son la falta de accesibilidad, el tiempo de espera en las visitas clínicas, la dificultad en conseguir las recetas

y la insatisfacción del paciente con las consultas y con su médico (171,217,218). Los profesionales sanitarios necesitan tiempo y una actitud positiva para involucrarse en el proceso de prescripción y adherencia terapéutica. Habitualmente, la duración media de una consulta de atención primaria oscila entre 7,6 y 17,6 minutos y el médico tiende a controlar la conversación dedicando menos tiempo a las actividades de promoción de la salud, a escuchar al paciente y a realizar actividades de revisión y evaluación de la medicación (219). El tiempo medio que los médicos invierten en explicar una nueva medicación es de 49 segundos (220). En España, Seguí et al. (221) informan de un tiempo medio por problema atendido de 7,4 minutos, oscilando entre los 76 s y los 25 min. Al consejo y tratamiento se dedicaban 2,4 min por término medio. Pedrera et al. (222), en 13 centros de salud del área 17 de la Comunidad Valenciana encontraron un tiempo medio asistencial de  $5,38 \pm 4,45$  min. Estos autores detectaron un alto porcentaje de motivos de consulta burocráticos (65,3%) y sólo en el 3,4% se realizaban actividades preventivas.

Probablemente, esta escasez de tiempo de dedicación a la consulta de atención primaria influya en la satisfacción de los pacientes y en la relación que establecen con los profesionales sanitarios. Un estudio realizado por Gascón et al. (205) mediante grupos focales en España reveló los siguientes aspectos en relación con la interacción médico-paciente:

- La mayoría de los pacientes se quejaban de la duración de la consulta y tenían la percepción de que el médico estaba siempre demasiado ocupado. Además, enfatizaron que el médico no mantenía el contacto ocular y se pasaba la mayor parte del tiempo de la consulta tomando notas.
- Algunos pacientes informaban de que el encuentro con el médico les generaba nerviosismo y no preguntaban lo que querían saber. El médico no animaba a crear un contexto que favoreciera la interacción y respondiera a las preocupaciones del paciente sobre la HTA y su tratamiento.

### **1.7.3.5. Factores socioeconómicos**

Entre los factores sociales y económicos más determinantes de la adherencia se encuentran el coste de la terapia farmacológica, los ingresos de los pacientes, el apoyo social y el consumo o falta de tiempo (159). Desempleo, bajo nivel socioeconómico y analfabetismo son factores que correlacionan con tasas bajas de adherencia en los pacientes.

El coste de los fármacos y los ingresos son variables que suelen estar interrelacionadas. Este coste, sobre todo en países donde los fármacos no son gratuitos o existe copago puede ser una gran carga para los pacientes. Por ejemplo, Osamor et al. (223), en una muestra de 440 hipertensos de una zona

urbana pobre de Nigeria, de la que constituyó 8 grupos de discusión, encontró sólo un 51% de personas que afirmaban adherirse al tratamiento. La principal razón para la no adherencia esgrimida en los grupos de discusión fue el coste de los fármacos (muy caros en comparación con sus ingresos). Algunos participantes referían comprar solo la cantidad de antihipertensivo que se podían permitir en lugar de la cantidad prescrita. Amira y Okubadejo (224) refirieron la falta de dinero como la primera razón expresada por una muestra de 225 hipertensos extraída de los pacientes de una clínica de nivel terciario en Lagos.

Estos resultados no aparecen únicamente en países africanos. La falta de ingresos para contratar un seguro sanitario es un factor que habitualmente está asociado a un peor cumplimiento en países como EUA, Rusia o países asiáticos (225-227). Bone et al. (228), en un estudio realizado mediante entrevistas a 2.196 hipertensos de una comunidad afroamericana, encontró un porcentaje de hipertensos controlados del 28%, significativamente más bajo que los resultados de la encuesta de salud NHANES III (44%). Además, los pacientes con mal control y peor cumplimiento de la terapia tenían las siguientes características en comparación con los pacientes bien controlados: menor nivel de estudios, más desempleo e ingresos más bajos. La última encuesta NAHNES, que incluye estimaciones para 50 estados de EUA y el distrito de Columbia, informó de que el 9% de la población de todas las edades (28,6 millones de personas) no tenían ningún seguro sanitario público ni privado. Entre los adultos de 18 a 64 años, ese porcentaje se elevaba hasta el 12,8% en 2015 (229). Un estudio transversal realizado por Shakoob-Abdullah (230) en EUA, en comunidades de muy bajos ingresos, ingresos moderadamente bajos e ingresos moderados encontró más personas obesas y sin seguro sanitario en la comunidad de muy bajos ingresos, aunque la prevalencia de hipertensos fue significativamente mayor en la comunidad de ingresos moderadamente bajos.

El apoyo social es otro factor que está relacionado con la adherencia a la medicación. Muchos estudios han relacionado el buen apoyo social con una mejora en la adherencia (231-233). DiMatteo (234) realizó un metaanálisis sobre 122 estudios encontrados en una revisión de la literatura desde 1984 a 2001. Los resultados mostraron una fuerte correlación entre adherencia y apoyo social. Concretamente, la adherencia era 1,74 veces más elevada en pacientes con familias cohesionadas. Por el contrario, era 1,53 veces más baja en pacientes que tenían familias en conflicto. Tanto el estado civil como el hecho de vivir con otra persona aumentaban modestamente la adherencia.

Shen et al. (235) en un reciente ECA asignó un conjunto de actividades de supervisión, basado en los miembros de sus familias, a los 266 pacientes hipertensos del grupo de intervención. Tras seis meses de intervención, tanto la PAS como la PAD eran significativamente menores en el grupo de intervención al compararlo con el grupo control.

#### **1.7.4. Consecuencias de la falta de control de la PA y del incumplimiento**

Las consecuencias de una baja adherencia a la terapia antihipertensiva y un mal control de la PA son un incremento del riesgo de eventos CV, de hospitalización y un elevado uso de los servicios sanitarios y, por tanto, del coste. (146).

Existe una amplia evidencia de que un efectivo control de la PA reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con HTA.

Informes de ECA controlados con placebo indican que una reducción de entre 10-12 mm Hg en la PAS o de 5-6 mm Hg en la PAD, o ambas, reducen el riesgo de enfermedades cerebro vasculares en un 38%, la muerte por ECV en un 21% y la enfermedad coronaria en un 16% (236-238).

Uno de los mayores metaanálisis publicado en 1994 que incluyó 147 ensayos clínicos con el objetivo de determinar la eficacia cuantitativa de diferentes drogas antihipertensivas concluyó que rebajar la PAS en 10 mm Hg o la PAD en 5 mm Hg, utilizando cualquiera de los principales fármacos antihipertensivos, reduce los episodios de cardiopatía coronaria a una cuarta parte y los ACV a un tercio, con independencia de la presencia o ausencia de enfermedad vascular y de las cifras de PA antes del tratamiento. La insuficiencia cardíaca también se reduce en una cuarta parte. A excepción de los BB, que ejercen un efecto muy corto después de un infarto de miocardio, el resto de los fármacos antihipertensivos tienen un efecto parecido en la reducción de los episodios de cardiopatía coronaria y de ACV. Los ensayos clínicos analizados muestran que el efecto preventivo es rápido y su potencial efecto beneficioso se puede alcanzar en el plazo de un año. Los autores recomiendan simplificar los protocolos de toma de medicación antihipertensiva, reducir la PA en personas adultas y utilizar los medicamentos antihipertensivos como prevención primaria (17).

Más recientemente, Ettehad et al. (239) realizan un metaanálisis sobre 123 ECA publicados entre 1966 y 2015. Estos ECA debían tener un mínimo de 1.000 pacientes/año o seguimiento en cada grupo de estudio para ser seleccionados. Los resultados mostraron que la reducción del riesgo relativo (RR) era proporcional a la magnitud del descenso de la PA alcanzada. Por cada 10 mm Hg de descenso en la PAS se reducía significativamente el riesgo de un evento cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio (IAM), muerte cardíaca o ictus) (RR: 0,80), la enfermedad coronaria (RR: 0,83), los ACV (RR: 0,73) y el fallo cardíaco (RR: 0,72). En la población estudiada, los datos obtenidos suponían una reducción significativa del 13% en todas las causas de mortalidad. Los cinco medicamentos que analizaron (diuréticos, BB, CCB, IECA y ARAII) tenían similar efectividad para prevenir complicaciones, aunque los BB fueron menos eficaces que otros para la prevención de eventos cardiovasculares mayores.

Los resultados del ECA SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) publicado recientemente y realizado con 9.361 pacientes son también muy

esclarecedores. En este ensayo se asignó a los pacientes a una intervención con un control esperado de PA <140 mm Hg (grupo de tratamiento estándar) o a una intervención con un control esperado de PA <120 mm Hg (grupo de tratamiento intensificado). El periodo de seguimiento fue de 3,26 años. Los pacientes asignados al grupo intensificado de tratamiento tuvieron un RR 38% menor de tener un fallo cardíaco, 43% menor de muerte por un evento CV y 27% menor de muerte por cualquier causa (240).

Incumplimiento o baja adherencia y falta de control de la PA son dos aspectos concomitantes. El control de la PA no sólo depende de la adherencia ya que puede haber otros factores que intervengan en el resultado (dosis de medicación inadecuada, tratamiento incorrecto, inadecuado acceso a los servicios sanitarios, etc.). De manera intuitiva se puede suponer que cuanto mejor sea la adherencia a la medicación mejor controlada debería de estar la PA y, por tanto, reducirse las complicaciones CV. Hasta no hace muchos años la relación existente entre control de la PA y adherencia no estaba muy clara ni era fácil de encontrar. De hecho, una revisión sistemática realizada por Wetzels et al. (241), sobre 30 estudios publicados entre 1985 y 2003, concluyó que no existía evidencia empírica para apoyar la hipótesis de que una pobre adherencia sea un factor explicativo de la falta de control de la PA.

Sin embargo, estudios recientes demuestran que sí puede existir una relación entre la falta de control de la PA y las tasas bajas de adherencia, así como entre esta última y la reducción de complicaciones CV, aunque sea difícil concluir que el mejor pronóstico se deba únicamente a una mejor adherencia.

En el estudio realizado por Bramley et al. (142), anteriormente mencionado, el 43% de los pacientes con una elevada adherencia tenían la PA controlada frente al 33% de los pacientes con baja adherencia.

Hedna et al. (242), en un estudio retrospectivo con 5.025 hipertensos adultos, encuentra que la proporción de personas con la PA elevada era más alta para los pacientes no adherentes a cualquier medicación antihipertensiva 30 días antes de la medición de la PA. Sugieren que ese resultado indica la importancia de valorar la adherencia previa a la toma de la PA ya que, si no, el médico puede atribuir la PA elevada a la ineficacia del tratamiento y, en consecuencia, intensificarlo o añadir nuevos medicamentos que potencialmente pueden provocar reacciones adversas. Evaluar la adherencia puede ayudar al profesional de la salud a distinguir entre pacientes con HTA resistente verdadera y los que, debido a una falta de adherencia al tratamiento, la pueden aparentar.

Otros estudios confirman la relación entre buena adherencia a la medicación y mejora de la PA (243,244).

La asociación entre tasas de adherencia y reducción de complicaciones CV también ha quedado ampliamente documentada utilizando bases de datos de solicitud de recetas médicas tanto en estudios prospectivos como retrospectivos.

Este método de medir las tasas de adherencia tiene la ventaja de que no se produce el efecto Hawthorne de reactividad psicológica ya que los pacientes desconocen que se está midiendo su conducta adherente.

Corrao et al. (245) realizaron un estudio con una cohorte de 242.594 hipertensos *naïves* a los que hicieron un seguimiento durante seis años. Midieron las hospitalizaciones por complicaciones CV y ACV. Comparando los pacientes que habían tenido, al menos, un episodio de abandono del tratamiento con los pacientes que siguieron correctamente el tratamiento encontraron que estos últimos tuvieron un 37% menos de complicaciones. Así mismo, segmentaron los pacientes por el porcentaje de días que habían tenido la medicación disponible y establecieron tres grupos: los de baja adherencia (disponían del medicamento  $\leq 25\%$  de los días), los de adherencia intermedia (del 51% al 75% de los días) y los de alta adherencia ( $\geq 75\%$  de los días). Al comparar el grupo de baja adherencia con el de adherencia intermedia y alta adherencia encontraron una reducción del riesgo de complicaciones CV del 20% y del 25% respectivamente. Detectaron parecidos resultados cuando evaluaron las complicaciones cardíacas y los ACV de manera separada.

Un metaanálisis realizado sobre 21 estudios (46.847 participantes) concluyó que una buena adherencia al tratamiento mejora los resultados de salud disminuyendo la mortalidad al comparar los grupos de buena y mala adherencia (OR: 0,56) aunque una buena adherencia al placebo también disminuye la mortalidad. Los autores sugieren que esta última relación apoya la existencia del efecto “paciente adherente saludable”, por lo que la adherencia a los medicamentos se podía considerar un marcador sustituto de la conducta saludable global del paciente. Este efecto es considerado un sesgo por el que se hipotetiza que las personas con estilos de vida saludables tienden a cuidarse mejor y se adhieren, por tanto, mejor a los tratamientos prescritos.

Otro aspecto que tiene que ver con las consecuencias de la adherencia es el coste sanitario.

¿La falta de adherencia reduce los costes de salud o los incrementa? Durante los últimos años ha habido un amplio debate sobre esta cuestión. Parece que si la gente hace menos uso de los medicamentos se produce un ahorro para aquellos sistemas de salud que soporten todo o parte de ese coste. Sin embargo, ya ha quedado establecido que la falta de adherencia y de control de cualquier enfermedad repercute en los resultados de salud y puede derivar en complicaciones y aparición de eventos indeseables.

Los costes que puede generar la falta de adherencia se relacionan fundamentalmente con los resultados de una hospitalización evitable. Aparte de este coste, se pueden generar gastos adicionales derivados de la progresión de la enfermedad como: incremento de la utilización de los servicios sanitarios (atención primaria, servicios de urgencia, etc.), costes relacionados con la

intensificación del tratamiento por la aparición de problemas de comorbilidad, y pruebas diagnósticas que pueden ser evitables si el problema de salud primario estuviera controlado. Se estima que un 10% de todas las hospitalizaciones en adultos pueden estar causadas por la falta de adherencia (246).

El coste para los países europeos se ha estimado en unos 125 billones de euros anualmente y en la muerte prematura de unos 200.000 europeos por año (247).

Estudios realizados en el Reino Unido concluyen que aumentar el cumplimiento de los hipertensos hasta un 80% conseguiría un ahorro de más de 100 millones de libras anualmente (248).

Un reciente informe del Institute for Health Care Informatics (IMS) advierte que el coste evitable en EUA debido a la falta de adherencia a los tratamientos para 6 enfermedades analizadas es de unos 105 billones de dólares. Los costes evitables atribuidos a la HTA contribuyen a ese total con 18,6 billones de dólares siendo la tercera en el ranking de enfermedades con mayor impacto después de la diabetes y de la hipercolesterolemia. El 69% del gasto total, es decir 73 billones, es gastado en hospitalizaciones que se podían haber evitado. Este coste puede estar infravalorado ya que el estudio se realizó sólo con 6 enfermedades y con un limitado número de complicaciones estudiadas por cada enfermedad. Por ejemplo, para la HTA sólo se midió como complicación el gasto en infartos agudos de miocardio (IAM) (249).

Esposito et al. (250) encontraron una relación inversa entre la adherencia y los costes sanitarios. Los pacientes con tasas de adherencia  $\geq 95\%$  ahorraban un 15% más en el gasto sanitario que los pacientes con tasas de adherencia  $\geq 80\%$  y  $< 90\%$ .

Un estudio retrospectivo realizado con 137.277 pacientes  $< 65$  años informó de la relación entre la adherencia y los costes sanitarios. Cuanto mayor era la tasa de adherencia, menores gastos generaban. Y esto era así para la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia, a pesar del incremento del coste de los fármacos. Asimismo, encontró que el riesgo de hospitalización para los cuatro problemas de salud analizados (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y fallo cardiaco congestivo) era significativamente menor para los pacientes que mantenían un porcentaje de adherencia entre el 80% y el 100%. Concretamente, el riesgo de hospitalización en el caso de la HTA disminuía del 44% al 27% (fig. 1.20) (251).

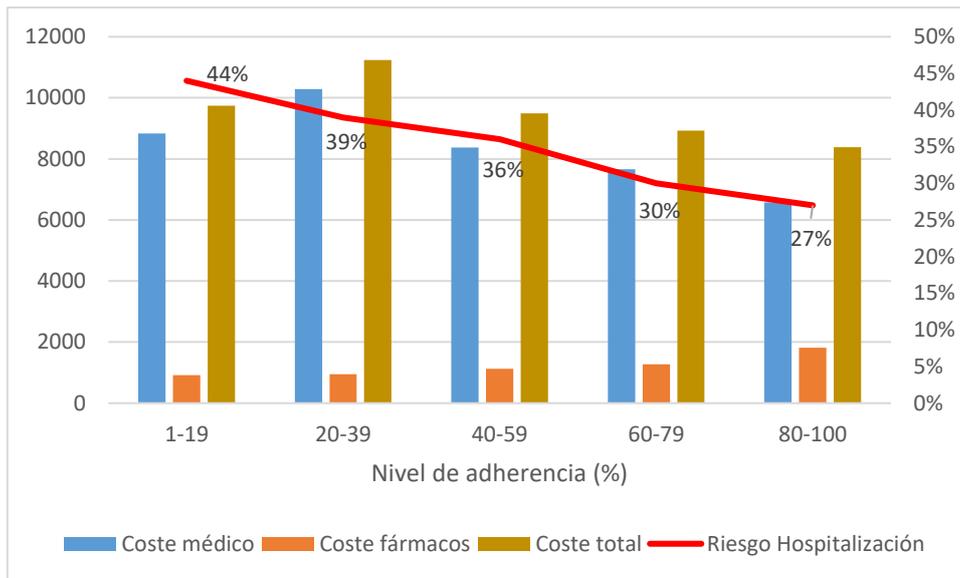


Figura 1.20. Impacto de la adherencia a la medicación sobre los costes sanitarios y el riesgo de hospitalización. Modificado de Sokol (251)

### 1.7.5. Medida de la adherencia terapéutica

Si no existía hasta hace poco un consenso en cuanto a la definición del concepto de adherencia, la investigación para realizar su evaluación o medida ha sido también difícil y laboriosa. Muchos investigadores han tratado de medir la adherencia, de hecho, en la literatura existen múltiples estrategias. Sin embargo, ninguna de ellas ha resultado ser la panacea. Muchas de esas medidas se han limitado a cuantificar la toma de medicación, aspecto que parece resultar más fácil de medir que otros como los cambios en los estilos de vida, el seguimiento de una dieta, etc.

La OMS categoriza las diferentes estrategias de medida como subjetivas y objetivas. Entre las medidas subjetivas están las que solicitan tanto a prescriptores como a pacientes que evalúen su toma de medicación. El autoinforme y la evaluación solicitada al prescriptor han sido y siguen siendo una de las herramientas más utilizadas para medir la tasa de adherencia a la medicación. Sin embargo, estos análisis resultan problemáticos ya que los profesionales sanitarios suelen sobreestimar la adherencia de sus pacientes y estos últimos, sobre todo los que no han seguido fielmente el tratamiento, tienden a no ser sinceros para evitar la desaprobación de sus médicos y del resto de profesionales de la salud. Otro método subjetivo consiste en administrar cuestionarios estandarizados a los pacientes. Existen varios cuestionarios y escalas validados para todo tipo de problemas de salud y algunos específicos para, por ejemplo, pacientes hipertensos o pacientes de raza negra. Algunos de los más utilizados son: *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) (Breve cuestionario de la medicación), Test de cumplimiento autocomunicado o test de Haynes-Sackett, *Hill-Bone Compliance Scale* (Escala de cumplimiento Hill-Bone), *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (Escala de adherencia a

la medicación de 8 ítems de Morisky), *Medication Adherence Questionnaire* (Cuestionario de adherencia a la medicación), *The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale* (SEAMS) (Escala de Autoeficacia para el uso apropiado de la medicación), *Medication Adherence Report Scale* (MARS) (Escala informe de adherencia a la medicación), etc.

Rodríguez Chamorro recomienda utilizarlos en la práctica clínica en la atención primaria de salud ya que resultan económicos y fáciles de utilizar, sirven para valorar la adherencia en situaciones reales de la práctica clínica diaria y pueden utilizarse simultáneamente para superar las carencias que puedan presentar algunos de los test (252).

Las estrategias objetivas mejoran la medición de la adherencia, pero también adolecen de inconvenientes. En la tabla 1.10 se resumen las principales ventajas y desventajas de los diferentes sistemas de medir la adherencia.

Tabla 1.10. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de medidas.  
Modificado de Lam y Fresco (253).

Medidas	Población diana/Utilidad	Ventajas	Desventajas
<b>Medidas directas</b>	Pacientes que toman terapia simple. Pacientes hospitalizados Ensayos clínicos sobre fármacos	Más precisa Provee evidencia física	Procedimiento invasivo Alto coste Variaciones por la farmacocinética del medicamento y/o interacciones con otros medicamentos y/o alimentos Sesgo si el paciente conoce la fecha del test
<b>Dispositivos electrónicos de dispensación de medicación</b>	Estudios con pequeñas poblaciones. Como estándar de referencia para validar otras medidas	Alta precisión Identifica el patrón de toma de la medicación	Alto coste Sobreestimación si el paciente accidentalmente o a propósito manipula el dispositivo
<b>Contaje de medicación</b>	Práctica clínica rutinaria	Simple Bajo coste Alta precisión	No identifica el patrón de toma de la medicación Alterable por el paciente
<b>Medidas relacionadas con la valoración clínica y el autoinforme</b>	Práctica clínica rutinaria Menos adecuada para la investigación	Bajo coste Fácil de administrar Flexibilidad en diferentes situaciones Identifica creencias y barreras para la adherencia	Menos fiable Relativamente poca sensibilidad y especificidad Afectado por las habilidades de comunicación de los entrevistadores
<b>Medidas relacionadas con el análisis de bases de datos</b>	Países con un sistema informático centralizado de dispensación entre prescriptores y pacientes Muy común para investigaciones con grandes poblaciones	Capaz de valorar la adherencia a múltiples medicaciones Identifica a pacientes en riesgo de abandono Proporciona un patrón de recogida de medicación	Asume que el paciente que recoge la medicación la toma No identifica las barreras para la adherencia No recoge prescripciones que se hayan recogido fuera del sistema Registros incompletos en casa de abandono del tratamiento por prescripción médica

### **1.7.5.1. Medidas más habituales utilizando bases de datos**

El avance tecnológico de la última década ha permitido la implantación de sistemas electrónicos de dispensación de recetas y la creación de sofisticadas bases de datos electrónicas en los sistemas sanitarios que proveen de información clínica relevante de los pacientes atendidos. Estos conjuntos de datos suelen utilizarse para la investigación fármaco-económica y fármaco-epidemiológica. Así mismo, permiten la cuantificación de la adherencia a la medicación analizando la dispensación y recogida de recetas por parte de los usuarios. En realidad, el valor de la adherencia obtenido de estas bases electrónicas no facilita información de consumo de la medicación sino de la posesión del medicamento por parte del paciente. Este cálculo asume que el patrón de recogida de recetas por parte de los pacientes se corresponde con la correcta toma de la medicación, empezando su ingesta el mismo día de la dispensación, utilizando el medicamento como le ha sido prescrito y consumiendo toda la medicación pautada. Por tanto, los datos ofrecen a los investigadores una estimación de la adherencia (254).

Otra limitación del uso de bases de datos, como señala Farmer, es que la revisión de los registros de dispensación y recogida de recetas requiere un sistema informático centralizado y que relacione adecuadamente a prescriptores y pacientes para poder recoger un conjunto de datos completo para un periodo determinado y poder valorar así la posesión de medicamentos por parte de los pacientes (255).

Christensen advierte de la dificultad de valorar la adherencia en el caso en que la dosis prescrita no esté disponible y de la posibilidad de introducir potenciales sesgos al estimar la adherencia utilizando periodos de tiempo <60 días y >90 días (256).

Los investigadores tienen también que ser conscientes de que los pacientes pueden adquirir los medicamentos fuera del sistema sanitario (por tanto, no están registrados en la base de datos) e incluso que dejen de tomar las pastillas por una orden verbal del médico sin que quede registrado (254).

Sin embargo, como señalan Hess et al., a pesar de las limitaciones, los datos que se obtienen de las bases informáticas son convenientes, no invasivos, objetivos y baratos de conseguir. Además, la adherencia medida con registros de bases de datos parece que está asociada con resultados clínicos (257,258).

#### **1.7.5.1.1. Adherencia o cumplimiento**

Las medidas más comunes y utilizadas para medir la adherencia a la medicación en estudios retrospectivos utilizando bases de datos son la tasa de posesión de medicamentos (MPR: *Medication Possession Ratio*) y la proporción de días cubiertos (PDC: *Proportion of Days Covered*).

Ambas medidas informan de la disponibilidad de medicación por parte del paciente estimando la proporción de días que el paciente ha recogido la correspondiente receta de la prescripción durante un periodo específico de observación entre diferentes suministros de recetas, y se utilizan con mucha asiduidad, en parte porque se pueden calcular muy fácilmente ya que existen macros (instrucciones programadas) en lenguaje de programación SAS (135).

Peterson et al. (259) indican que la MPR se ha definido de maneras diferentes por los investigadores. Hess et al. (257), después de realizar una revisión sistemática que cubría 16 años (1990-2006) encontraron 4 fórmulas diferentes para medir la adherencia que habían sido denominadas como MPR.

Los siguientes cálculos para medir la adherencia están basados en los documentos elaborados por el grupo de trabajo sobre medida de la adherencia de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (260). Este grupo tiene como objetivo la investigación y la evaluación de temas relacionados con la adherencia y la persistencia al tratamiento farmacológico, así como las implicaciones que tiene para los resultados en salud.

La forma más habitual de calcularla, utilizando un periodo fijo, es sumando el total de días que el paciente ha recogido la medicación y dividiendo ese valor entre el total de tiempo de estudio (por ejemplo, un año).

$$MPR = \frac{\sum \text{Días con medicación disponible}}{\text{Intervalo fijo (365 días)}}$$

Otra forma de calcularla es utilizando un periodo de tiempo entre la recogida de recetas. A su vez, la fórmula puede incluir el tiempo de la última receta o no incluirlo.

$$MPR = \frac{\sum \text{Días con medicación disponible}}{\text{Días transcurridos entre 1ª y última receta} + \text{días de la última receta}}$$

$$MPR = \frac{\sum \text{Días con medicación disponible} - \text{Días de la última receta}}{\text{Días transcurridos entre 1ª y última receta}}$$

Normalmente la MPR se utiliza para el cálculo de una toma de medicación simple, aunque también se puede calcular para la toma de varios medicamentos.

Uno de los primeros autores en utilizar la PDC fue Benner en un estudio sobre el uso de la terapia con estatinas en pacientes ancianos (261).

La principal diferencia entre la MPR y la PDC es que con este último indicador no se contabilizan los días de solapamiento en los casos en que los pacientes acudan a recoger una receta antes de que se hayan consumido los días de tratamiento de la receta previa mientras que con la MPR pueden obtenerse valores superiores a 1 o al 100% puesto que no contempla esta posible

eventualidad que suele ser habitual en el comportamiento de los pacientes crónicos.

En el siguiente ejemplo (fig. 1.21) se pueden ver estas tres diferentes formas de medir la MPR y la PDC.

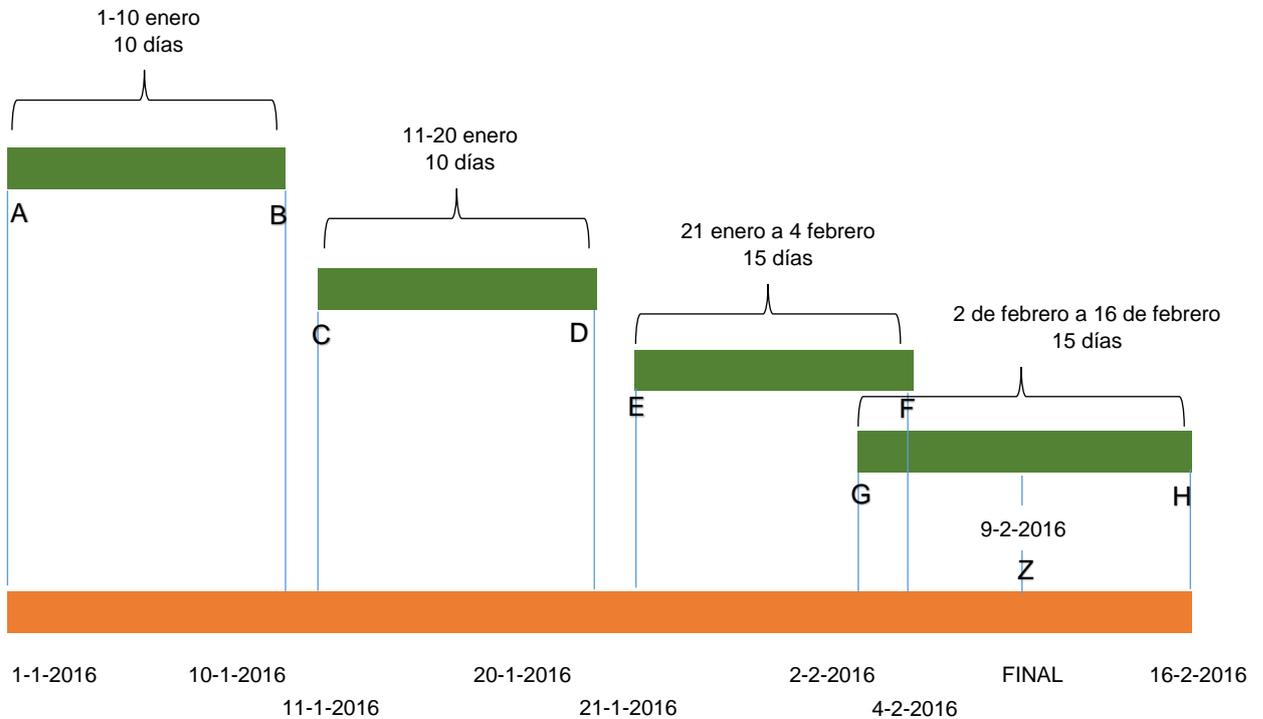


Figura 1. 21. Comparación entre las medidas de MPR y PDC.  
Adaptado de Chu et al. (262).

Utilizando la primera fórmula del periodo fijo, se aprecia que la MPR adquiere un valor superior a 1 o al 100% puesto que el paciente ha solapado la recogida de la última receta antes de que se termina la anterior. Sin embargo, utilizando la PDC, el porcentaje sería del 100%.

$$MPR = \frac{AB + CD + \mathbf{EF} + GZ}{AZ} = \frac{43}{40} = 1.075$$

$$PDC = \frac{AB + CD + \mathbf{EG} + GZ}{AZ} = \frac{40}{40} = 1$$

La segunda forma de medirlos es utilizando un periodo de tiempo entre las diferentes recogidas de recetas e incluyendo el tiempo que transcurre después de recoger la última. En este caso también se detecta el mismo problema. La MPR sobreestima la adherencia ya que el valor sigue siendo superior a 1 o al 100 de la adherencia.

$$MPR = \frac{AB + CD + EF + GH}{AH} = \frac{50}{47} = 1.063$$

$$PDC = \frac{AB + CD + EG + GH}{AH} = \frac{47}{47} = 1$$

Por último, utilizando la tercera fórmula se excluye, tanto en el numerador como en el denominador, el tiempo de la última receta.

$$MPR = \frac{(AB + CD + EF) - GH}{AG} = \frac{32}{32} = 1$$

$$PDC = \frac{(AB + CD + EF) - GH}{AG} = \frac{32}{32} = 1$$

En el caso de enfermedades crónicas con varios tratamientos, como en la HTA por ejemplo, es importante que los pacientes tomen la medicación de manera simultánea. En este caso, la PDC ofrece una imagen más conservadora y real de la adherencia del paciente. En las siguientes tablas (1.11, 1.12 y 1.13) se pueden ver los resultados de la MPR y la PDC en tres situaciones hipotéticas.

**1ª Situación:** El paciente toma 3 antihipertensivos, pero durante el periodo de observación fijo de un año, no hay ningún ciclo temporal en el que tome los tres fármacos al mismo tiempo

Tabla 1.11. Ejemplo de toma de medicación. 1ª Situación.

FÁRMACO	TOTAL DÍAS	Meses (30 días/mes)												MPR
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	360	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	100
B	180							■	■	■	■	■	■	50
C	90	■	■	■										25
<b>TOTAL</b>	<b>630</b>													

En este caso se puede hallar la MPR de cada fármaco de forma aislada y la MPR total para los tres fármacos. El valor de la MPR de cada fármaco, en forma de porcentaje, se puede ver en la tabla. El resultado de la MPR global sería el siguiente:

$$MPR = \frac{630}{360} = 0,583$$

Sin embargo, la fórmula de la PDC sólo tiene en cuenta los días que el paciente dispone de los tres fármacos al mismo tiempo. En este ejemplo, no hay ningún periodo en el año en el que el paciente disponga de los tres fármacos. El resultado de la PDC, por tanto, sería:

$$PDC = \frac{0}{360} = 0$$

**2ª Situación:** El paciente toma 3 antihipertensivos y sí existen periodos en los que toma los 3 fármacos al mismo tiempo.

Tabla 1.12. Ejemplo de toma de medicación. 2ª situación.

FÁRMACO	TOTAL DÍAS	Meses (30 días/mes)												MPR
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	360	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	100
B	270				■	■	■	■	■	■	■	■	■	75
C	180							■	■	■	■	■	■	50
<b>TOTAL</b>	<b>810</b>													

$$MPR = \frac{\frac{810}{3}}{360} = 0,75$$

En este caso la MPR llega al 75% y la PDC al 50% (periodo en el que el paciente disponía de los 3 antihipertensivos de manera simultánea).

$$PDC = \frac{180}{360} = 0,50$$

**3ª Situación:** El mismo paciente que toma 3 antihipertensivos con valores más altos de adherencia medida por la MPR, pero más bajos medidos por la PDC.

Tabla 1.13. Ejemplo de toma de medicación. 3ª situación

FÁRMACO	TOTAL DÍAS	Meses (30 días/mes)												MPR
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	330	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	91,6
B	360	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	100
C	150		■	■	■			■	■					41,6
<b>TOTAL</b>	<b>840</b>													

$$MPR = \frac{\frac{840}{3}}{360} = 0,77$$

$$PDC = \frac{150}{360} = 0,41$$

Martin et al., así como el grupo de calidad de la FMQAI (Florida Medical Quality Assurance) han comparado las tasas de adherencia utilizando tanto la MPR como la PDC y las conclusiones son las siguientes:

- Ambos indicadores ofrecen resultados muy similares cuando se evalúa la adherencia a un único medicamento.
- La PDC ofrece unos resultados más moderados de la adherencia cuando esta se valora sobre fármacos propensos al cambio (antihipertensivos, por ejemplo) o en terapia conjunta con múltiples fármacos (263,264).

La principal limitación de estas medidas es que se asume que el total de días que un paciente dispone del medicamento por haber recogido la receta se corresponde con los días que ha tomado la medicación. Los pacientes pueden recoger las recetas a tiempo y, sin embargo, no tomarlas. También es posible que haya pacientes que no las recojan a tiempo y que consigan el fármaco por otros medios.

Entre las ventajas de la MPR se pueden destacar las siguientes: es una medida fácil de calcular, puede hallarse el promedio de todos los pacientes de un estudio para calcular el valor global de la adherencia, proporciona cifras prácticamente idénticas a la PDC cuando se valora la adherencia a un único fármaco, y es capaz de identificar los pacientes que abandonan un tratamiento cuando los cálculos definen un periodo de tiempo desde la primera prescripción hasta el fin del periodo de medida. La desventaja fundamental de la MPR es que sobreestima la tasa de adherencia de un paciente cuando este ha recogido una receta sin haber terminado la dosis de la anterior. Otras desventajas son: la confusión que existe en la literatura científica debido a los múltiples métodos existentes de calcularla, la incapacidad de calcularla con pacientes que no recogen la receta después de una primera prescripción (pacientes denominados como no adherentes primarios) y la sobreestimación en caso de que se valore para una misma clase de fármacos ya que un cambio de prescripción por parte del médico antes de terminar el periodo de la prescripción previa (por efectos adversos, por ejemplo) puede hacer que se solapen los periodos de recogida de recetas.

Tanto la MPR como la PDC se suelen utilizar como variables dicotómicas estableciendo un valor de corte para distinguir a los pacientes adherentes de los no adherentes (265).

El punto de corte para definir a pacientes adherentes de no adherentes en tratamientos crónicos se suele establecer en el 80% (266,267).

Karve et al. (268) proporcionan una base empírica para este valor después de analizar retrospectivamente, durante casi 4 años, las tasas de adherencia relacionándolas con las tasas de hospitalización como resultado primario. Concluyen que la tasa de adherencia del 80% es un punto de corte razonable para estratificar a los pacientes adherentes de los no adherentes basándose en la predicción de hospitalizaciones en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, diabetes, hipertensión, fallo cardiaco congestivo o hiperlipidemia.

Un metaanálisis de 44 estudios epidemiológicos prospectivos que incluían casi dos millones de pacientes concluye que aproximadamente el 9% de todos los eventos CDV en Europa se pueden atribuir exclusivamente a una mala adherencia a la medicación y que niveles óptimos de adherencia (80%) se asocian inversamente con subsiguientes problemas de salud. Afirman que la combinación de los datos de los 2 millones de participantes indica que una buena adherencia a las terapias cardíacas podría estar asociada con un 20% de menor riesgo de ECV y un 35% de menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, con independencia de las características clínicas relevantes de los pacientes y del estudio (269).

Muchos estudios suelen informar de los resultados estableciendo tres categorías de adherencia: adherencia alta ( $\geq 80\%$ ), media (40%-79%) y baja ( $< 40\%$ ) (270).

En los últimos años han aparecido una serie de medidas nuevas que complican aún más el complejo proceso de medir la adherencia utilizando bases de datos. Steiner et al. (254) las caracterizan dependiendo de tres atributos:

1. La distribución de la variable como continua (C de "*continuous*") o dicotómica (D de "*dichotomous*").
2. El número de intervalos evaluados (simple (S de "*simple*") o múltiples (M de "*multiple*")).
3. El uso de la medida para evaluar, o bien el periodo de tiempo que los medicamentos estaban disponibles para los pacientes (A de "*availability*") o los intervalos de tiempo en los que se produjeron pequeños abandonos (G de "*gaps*").

Una combinación simple de las tres letras define el tipo de medida a utilizar para valorar la adherencia. Por ejemplo, la CMA es una medida continua, de intervalos múltiples que valora el tiempo en el que el paciente tenía disponible la medicación. Se calcula como la suma de días con medicación disponible en una serie de intervalos dividida por la suma de días en la misma serie de intervalos.

En el siguiente ejemplo, se pueden ver las diferentes medidas de un paciente hipotético (tabla 1.14 y fig. 1.22):

Tabla 1.14. Ejemplo hipotético de recogida de recetas.  
Cálculo de la CSA y de la CMA. Adaptado de Steiner et al. (254).

Intervalo de la receta	Día de recogida	Días de medicación obtenidos	Días en el intervalo		Días acumulados de medicación obtenidos	CSA Adherencia en intervalo simple	CMA Adherencia en intervalo múltiple
	A	B	C	$\Sigma C$	D	B/C	D/ $\Sigma C$
1	0	30	30	30	30	1,00	1,00
2	30	30	30	60	60	1,00	1,00
3	60	30	90	150	90	0,33	0,60
4	150	90	50	200	180	1,80	0,90
5	200	90	50	250	270	1,80	1,08
6	250	90	200	450	360	0,45	0,80

En la tabla se pueden ver los resultados de la CSA (medida continua, de intervalo simple, de disponibilidad de medicación) y de la CMA calculados para este hipotético paciente que recoge la primera receta en el día 0 y termina en el día 450, después de haber obtenido 6 recetas con diferentes dosis (las tres primeras para 30 días de tratamiento cada una y las tres últimas con 90 días de tratamiento cada una). En la figura se puede ver que el paciente pasa un periodo de tiempo sin medicación y posteriormente solapa la recogida de 2 recetas.

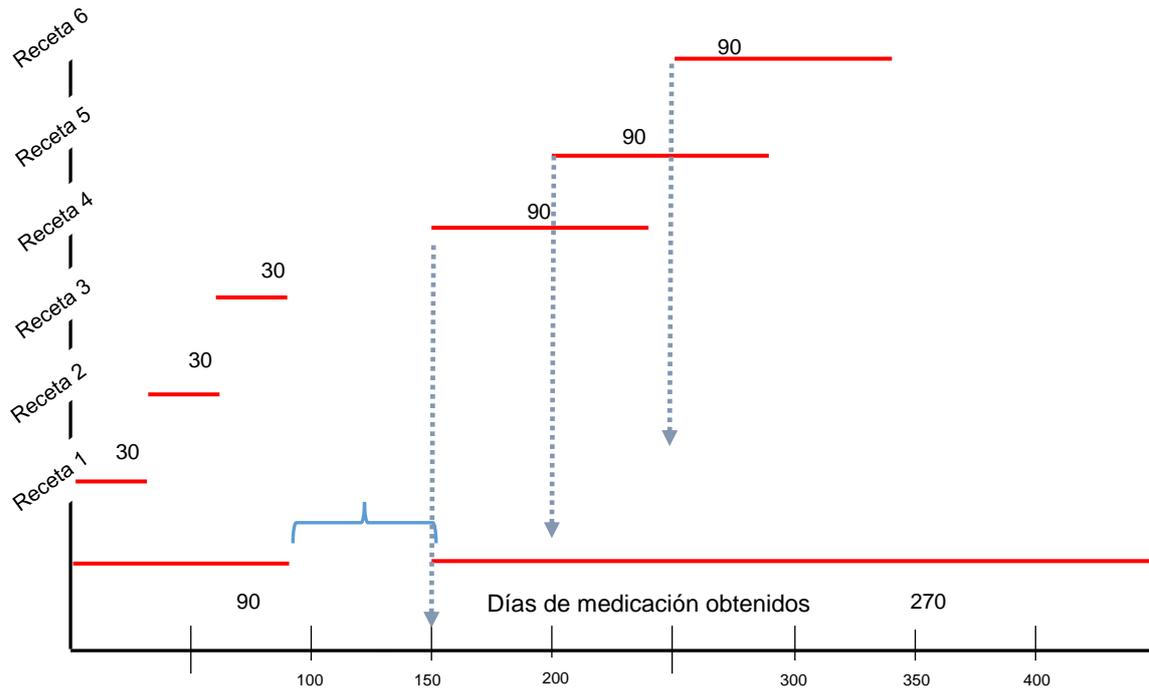


Figura 1.22. Representación gráfica de la tabla 1.14

La CSA para cada una de las prescripciones se calcula dividiendo el nº de días de medicación obtenida durante cada intervalo por el total de días en el intervalo (C/B). Por ejemplo, en el intervalo 2, la adherencia es de un 100% puesto que el paciente disponía de 30 días de medicación sobre 30 días en el intervalo. Sin embargo, en el intervalo 3, el paciente obtiene una adherencia del 33% ya que sólo disponía de 30 días de medicación y el intervalo es de 90 días (desde el día

60 que recoge la tercera receta hasta el día 150 que recoge la cuarta). Esto es así porque el paciente no ha recogido la medicación el día que le correspondía y ha dejado un periodo sin medicación de 60 días.

El cálculo de la CMA se halla dividiendo los días acumulados de medicación disponible en cada intervalo por el sumatorio de días de cada intervalo. En el ejemplo se puede ver, al igual que sucede con la MPR, que se pueden dar valores superiores a 1 o al 100% de adherencia debido al solapamiento de recogida de recetas. En el intervalo 5, el paciente ha recogido la 6ª receta el día 250 y en ese momento dispone de 270 días de medicamentos acumulados. En el intervalo 6, la CMA se reduce al 80% ya que en todo el periodo de evaluación (450 días), el paciente sólo ha dispuesto de 360 días de medicación.

En la revisión sistemática realizada por Hess et al. (257), anteriormente mencionada, se encontraron 11 medidas diferentes para calcular la adherencia utilizando bases de datos (tabla 1.15) en 715 estudios.

Tabla 1.15. Resultado de las medidas encontradas para calcular la adherencia. Adaptado de Hess et al. (257)

CMA	Continuous Measure of Medication Acquisition
CMG	Continuous Measure of Medication Gaps
CMOS	Continuous Multiple Interval Measure of Oversupply
CR	Compliance Ratio
CSA	Continuous Single Interval Measure of Medication Acquisition
DBR	Days Between Fills Adherence Rate
MPR	Medication Possession Ratio
MPRm	Medication Possession Ratio modified
MRA	Medication Refill Adherence
PDC	Proportion of Days Covered
RCR	Refill Compliance Rate

Estos autores utilizaron los registros de una base de datos (que recogía la información de los pacientes incluidos en un estudio prospectivo aleatorizado diseñado para valorar el impacto de la sibutramina en combinación con un programa de manejo de peso) para valorar las diferentes medidas de adherencia encontradas. Los resultados les sugieren que los valores encontrados utilizando las siguientes medidas: CMA, CMOS, MPR y MRA, son idénticos. La adherencia hallada con la PDC y la CMG es ligeramente inferior, siendo los valores más altos de adherencia cuando se utilizan las medidas CR, MPRm, RCR y CSA.

### 1.7.5.1.2. Persistencia

Otra de las medidas habituales utilizando bases de datos es la persistencia. La persistencia se define como el tiempo que transcurre entre el inicio y el abandono del tratamiento. En tratamientos crónicos y aunque no exista un abandono total de la medicación, también se puede medir la persistencia ya que el cálculo se realiza entre el inicio del tratamiento o un punto temporal del tratamiento crónico y el final del periodo de observación. Los análisis de persistencia en este caso deben incluir un tiempo límite permitido de abandono de la medicación entre prescripciones. En los tratamientos crónicos, no es infrecuente que los pacientes dejen de tomar arbitrariamente durante algún tiempo la medicación y después vuelvan a reanudar el tratamiento. Los tiempos límite permitidos para medir la persistencia deben estar basados en la farmacocinética de la medicación concreta que esté tomando el paciente y la situación del tratamiento. Por ejemplo, Catalan plantea para medir la persistencia con estatinas como prevención primaria de la ECV, un periodo permisible sin medicación igual a la mitad del tiempo que dura la prescripción o 7 días (eligiendo el tiempo mayor de los dos). Es decir, si el paciente ha recibido una medicación para 30 días el periodo máximo permitido para no ser considerado como no persistente es de 15 días. Si transcurridos 14 días sin medicación, el paciente vuelve a recoger la medicación, sí se podría considerar persistente (271).

Por tanto, en tratamientos crónicos hay que tener en cuenta el periodo permisible preestablecido que se considera apto sin que el paciente tome la medicación. En el caso en que se supere ese tiempo límite el paciente sería no persistente. Si no se superan los tiempos límites permitidos entre diferentes prescripciones, el paciente es persistente.

La medida de la persistencia se puede indicar como una variable continua (número total de días en que el paciente tenía la medicación disponible) o como una variable dicotómica si se mide al final de un periodo de tiempo de estudio (por ejemplo, 12 meses) y se consideran a los pacientes como persistentes o no persistentes.

En las tablas 1.16 y 1.17 se pueden ver dos ejemplos de las medidas de adherencia o cumplimiento y de persistencia en 5 hipotéticos pacientes crónicos.

En el primer ejemplo, todos los pacientes han tomado el 50% de la dosis prescrita durante un año. Por tanto, la adherencia sería del 50% para todos ellos. Respecto a la persistencia, midiéndola como variable continua, todos ellos han sido persistentes durante 180 días del periodo total evaluado. Sin embargo, si se utiliza como criterio un periodo admisible sin medicación  $\leq 30$  días, el único paciente persistente sería el paciente C.

## Introducción

Tabla 1.16. Ejemplo de medición de adherencia y persistencia.  
Adaptado de Barner et al. (272).

		MESES DEL AÑO (30 días/mes)													
PACIENTE	ADHERENCIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	PERSISTENCIA (variable continua)	PERSISTENCIA (variable dicotómica)
A	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO
B	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO
C	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	SÍ
D	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO
E	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO

En el siguiente ejemplo, el paciente D tiene una tasa de adherencia mayor y suma más tiempo (240 días) del periodo siendo persistente. Pero de nuevo, utilizando el criterio de “máximo periodo permisible sin medicación”, el único paciente persistente es el C, ya que el paciente D ha estado 90 días sin medicación disponible.

Tabla 1.17. Ejemplo de medición de adherencia y persistencia.  
Adaptado de Barner et al. (272).

		MESES DEL AÑO (30 días/mes)													
PACIENTE	ADHERENCIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	PERSISTENCIA (variable continua)	PERSISTENCIA (variable dicotómica)
A	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO
B	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO
C	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	SÍ
D	65,7%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	240 días	NO
E	50%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	180 días	NO

Dezii (273) plantea un periodo sin medicación admisible de 90 días, justificando un periodo tan extenso para poder incluir a aquellos pacientes con tasas de adherencia bajas que hacen un esfuerzo para no abandonar la terapia pero que toman la medicación a días alternos en vez de tomar la dosis prescrita diaria. También extienden el umbral para tener en cuenta las hospitalizaciones porque en ese caso se pierden los registros, ya que las bases de datos no incluyen el uso de fármacos en el hospital. En definitiva, para evaluar razonablemente si un paciente se adhiere a la terapia prescrita se permite un periodo (quizá generoso) de 90 días desde la recogida de una receta con dosis para 30 días hasta que el paciente vuelva a recoger una nueva receta. Si no se cumple ese nivel de adherencia se consideraría al paciente no persistente con la terapia.

### 1.7.6. Intervenciones para mejorar la adherencia y el control de la PA

Conociendo muchos de los factores que correlacionan con la adherencia se podría pensar que no resulta complejo diseñar intervenciones que mejoren tanto las tasas de adherencia de los pacientes como el control de la PA. Sin embargo, los datos mostrados sobre los porcentajes de control de la PA y las tasas de adherencia confirman que no se están haciendo los esfuerzos suficientes o que las intervenciones que se diseñan no consiguen alcanzar sus objetivos.

Las diferentes formas de medir el cumplimiento en los estudios y la falta de una descripción adecuada y completa de las intervenciones que se realizan hacen muy difícil que los investigadores puedan replicar y encontrar los mismos resultados de intervenciones que han ofrecido resultados positivos. El grupo CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*) en su declaración 2010 refiere, en el ítem 5 de la lista de control de la información a incluir en los ECA, que las intervenciones para cada grupo deberían describirse con los detalles suficientes para permitir su replicación, incluyendo cómo y cuándo se administraron en realidad (274). Más recientemente, la guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) proporciona un extenso conjunto de orientaciones, incluyendo ejemplos, de la lista de verificación de los elementos a incluir necesariamente en la descripción de los protocolos de ensayos clínicos (275).

Sin embargo, la calidad de la descripción de las intervenciones en los estudios publicados es bastante pobre. Glasziou et al. (276) evaluaron la magnitud de los problemas con las descripciones del tratamiento/intervención en 80 estudios consecutivos seleccionados para su inclusión como resumen en la revista *Medicina basada en la Evidencia* de octubre de 2005 a octubre de 2006. En el análisis de los 55 EC y 25 revisiones sistemáticas encontraron que el 67% de las intervenciones con fármacos estaban correctamente descritas frente al 29% de las intervenciones no farmacológicas.

Hoffmann et al. (277) analizaron todos los ECA de intervenciones no farmacológicas publicados en 2009 en cualquiera de las 6 principales revistas médicas generalistas (*New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Lancet*, *Annals of Internal Medicine*, *PLOS Medicine*, y *BMJ*). Encontraron 137 intervenciones en 133 ECA de las que sólo 53 (39%) se describieron adecuadamente. Los materiales de la intervención resultaron ser el ítem más frecuente de los que faltaban en la descripción (sólo se halló en el 47%). El 34% de los ECA tenían material complementario disponible en internet. Sin embargo, esta información no aparecía en la publicación, no se podía acceder a ella libremente, o la página web en la que se alojaban no funcionaba. Cook et al. (278) comentan que la falta de espacio en las publicaciones podría hacer que los autores sacrifiquen la descripción de las intervenciones a favor de otros apartados importantes. Sin embargo, no es así ya que revisando publicaciones sin límite de espacio o que ofertan apartados en la web para incluir material suplementario, se da el mismo problema. Los autores proponen la puesta en marcha de acciones para favorecer una correcta descripción de las intervenciones que involucre a investigadores,

patrocinadores, financiadores, médicos, pacientes y editores. Estos últimos podrían facilitar un repositorio en línea para acceder a una versión detallada de las intervenciones en el caso de límite de espacio en la publicación.

Abraham y Michie (279) advierten de que sin una definición estandarizada de las técnicas incluidas en las intervenciones de cambio conductual es difícil replicarlas fielmente y un reto para conocer qué técnicas resultan eficaces. En 2008 publicaron “*A Taxonomy of Behavior Change Techniques Used in Interventions*”. Propusieron un listado de 26 técnicas, con su correspondiente definición, basadas en teorías de cambio de conducta (tabla 1.18).

Tabla 1.18. Veintiséis técnicas de cambio conductual y marcos conceptuales.

<b>Técnica</b>	<b>Marco Teórico</b>
Proporcionar información sobre la relación entre la conducta y la salud	IMB
Proporcionar información sobre las consecuencias	TRA, TBP, SCogT, IMB
Proporcionar información sobre la aprobación de los demás	TRA, TBP, IMB
Impulsar la creación de la intención	TRA, TPB, SCogT, IMB
Impulsar la identificación de barreras	SCogT
Animar	SCogT
Establecer tareas escalonadas	SCogT
Proporcionar instrucciones	SCogT
Modelar y demostrar la conducta	SCogT
Impulsar un conjunto de objetivos específicos	CT
Impulsar la revisión de los objetivos conductuales	CT
Impulsar la auto monitorización de la conducta	CT
Proporcionar retroalimentación conductual	CT
Proporcionar recompensas	OC
Enseñar a utilizar pistas o sugerencias	OC
Acordar un contrato conductual	OC
Impulsar la práctica de la conducta	OC
Instrucciones para el seguimiento	
Proporcionar oportunidades para la comparación social	SCompT
Plan de apoyo y cambio social	Social Support Theories
Impulsar la identificación como modelo de salud	
Impulsar el diálogo interno	
Enseñar a prevenir recaídas	RPT
Enseñar manejo del estrés	TSM
Facilitar la entrevista motivacional	
Enseñar a gestionar el tiempo	

CT (control theory); IMB (information-motivation-behavioural skills model); OC (operant conditioning); RPT (relapse prevention theories); SCogT (social-cognitive theory); SCompT (social comparison theories); TRA (theory of reasoned action); TPB (theory of planned behavior); TSM (theories of stress management).

Adaptado de Abraham y Michie (279)

Dos psicólogos, de manera independiente, utilizaron un manual de codificación para identificar la presencia o ausencia de cada una de las técnicas propuestas en 195 publicaciones incluidas en 3 revisiones sistemáticas. Después de realizar 78 test de fiabilidad, el promedio del índice Kappa por cada técnica fue de 0,79 con un 93% de acuerdo entre codificadores. Desde la publicación de esta lista ha habido muchos investigadores que han utilizado esta taxonomía para describir las intervenciones realizadas en sus estudios (280-282). Este trabajo tuvo una gran repercusión ya que fueron invitados a redactar editoriales en varias revistas y un grupo de 12 editores de publicaciones internacionales han

propiciado la creación de un grupo de trabajo para la investigación del desarrollo y evaluación de las intervenciones (283).

Más aún, los estudios publicados sobre intervenciones para mejorar la adherencia y controlar la PA adolecen de múltiples limitaciones. Gwadry-Sridhar et al. (138), en una reciente revisión sistemática de 97 artículos publicados entre 1979 y 2009, encontraron que sólo el 35,1% informaba de una mejora estadísticamente significativa en la adherencia a la medicación. Quizá lo más interesante de la revisión fue el listado de limitaciones encontradas en los estudios que valoraban la adherencia. Concretamente hacen referencia a las siguientes:

1. El desarrollo de las intervenciones no estaba basado en ningún modelo conceptual o teoría sobre los determinantes de la adherencia. Muchas de las intervenciones no estaban validadas y, por tanto, limitaban la reproducibilidad de aquellas que mostraban beneficios.
2. La mayoría de los estudios no describían adecuadamente las intervenciones haciendo imposible su reproducibilidad.
3. La cuantificación de la medida de la adherencia no era consistente. Algunos estudios la medían como una variable dicotómica y otros como variable continua, pero con un umbral arbitrario para definir a los pacientes adherentes de los no adherentes. Muchos estudios proporcionaban información del porcentaje de pacientes adherentes sin explicar cómo se había medido.
4. Había falta de estudios que hubieran valorado el control de la PA u otros biomarcadores clínicos para correlacionar el impacto de la adherencia sobre el control de la PA.
5. Los métodos para valorar la adherencia eran inconsistentes entre los estudios (desde el uso de MEMS hasta auto-informes). Muchos auto-informes no fueron validados previamente lo que disminuye su utilidad.
6. La información sobre tasas de adherencia y PA era muy pobre. En los ECA que informaban de las tasas de adherencia faltaban los datos de la SD haciendo difícil calcular el TE, necesario para realizar la comparación entre estudios.

Con todas estas limitaciones, la única conclusión a la que llegan es que las intervenciones dirigidas a mejorar el conocimiento del paciente acerca de la medicación antihipertensiva tienen un valor potencial para mejorar la adherencia. Las referidas intervenciones se desarrollaban mediante sesiones individuales o en pequeños grupos con pacientes y sus familias y utilizaban diversos medios, como folletos informativos o comunicación personal.

A pesar de todas estas dificultades, los investigadores han tratado de encontrar correlaciones entre algunos componentes de las intervenciones y la mejora en los resultados de la PA y de la adherencia. Haciendo una lectura de las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados sobre las intervenciones para mejorar la adherencia y/o controlar la PA se pueden encontrar los resultados que se describen a continuación.

Petrilla et al. (284), realizaron una búsqueda entre los años 1972 y 2002. Encontraron 62 estudios que describían 79 intervenciones para mejorar la adherencia a los antihipertensivos y antilipemiantes. El 56% de las intervenciones informaban de mejoras en la adherencia. Después de pasar el filtro de calidad, los autores seleccionaron 22 intervenciones de las que recomendaron sólo 12. Entre las que recomendaron, incluían las siguientes:

- Intervenciones simples (única dosis diaria, envases uni-dosis, envío de recordatorios automáticos) que iban dirigidas a dos causas de la falta de adherencia como son la complejidad del régimen y el olvido. Este tipo de intervenciones se pueden aplicar sobre un gran número de pacientes y pueden estar entre las mejores con respecto al coste-efectividad. Su efecto en la adherencia es pequeño y/o moderado.
- Programas intensivos y personalizados con gran interacción entre los pacientes y los sanitarios, y con una combinación de actividades. El *counselling* y el manejo de la terapia por sanitarios resulta efectivo porque se dirige a múltiples barreras asociadas con la adherencia. Este tipo de intervenciones fueron las que mejores resultados obtuvieron en la adherencia.

Además, debido a que la mayor parte de las intervenciones de los estudios se habían realizado con pacientes recién diagnosticados, sugirieron que los programas de intervención deberían ponerse en marcha al poco tiempo de que los pacientes comiencen la terapia, justo cuando se están estableciendo las creencias y actitudes sobre la enfermedad crónica y el tratamiento de larga duración.

Schroeder et al. (285), en una revisión sobre estudios realizados para aumentar el cumplimiento de la medicación antihipertensiva analizaron 58 intervenciones diferentes en 38 estudios con datos sobre 15.519 pacientes. No pudieron combinar los resultados debido a la heterogeneidad de los métodos para medir el cumplimiento. Sus principales resultados son los siguientes:

- Reducir el número de la dosis diaria produjo un aumento de la adherencia a la medicación en 7 de 9 estudios.
- Las estrategias motivacionales consiguieron pequeños incrementos de la adherencia en 10 de 24 estudios.
- Las intervenciones complejas que utilizaban varias técnicas aumentaron el cumplimiento en 8 de 18 estudios.
- Las intervenciones educativas de forma aislada son poco efectivas.

Una revisión realizada por Fahey et al. (286) en todos los artículos del Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL), aportó 59 ECAS de intervenciones planificadas para mejorar el control de la PA en hipertensos. La versión más reciente de la revisión, firmada por Glynn et al. (287) incluye 72 ECAS y confirma los resultados

de la anterior. Ninguna de las intervenciones se relacionó con grandes reducciones y clínicamente importantes de la PAS/PAD. Las intervenciones educativas dirigidas al paciente y al profesional sanitario parece que no influyen en el control de la PA. No obstante, la auto-monitorización de la PA se asoció con una reducción moderada de la PAS y de la PAD. Otros resultados mayoritariamente favorables sobre el control de la PA, aunque heterogéneos en los diferentes ECA, se relacionaban con la asignación de profesionales sanitarios, como farmacéuticos y enfermeras, para desarrollar la intervención y con los recordatorios a los pacientes realizados por teléfono, correo u ordenador.

En los últimos años se han realizado varios metaanálisis sobre intervenciones realizadas por farmacéuticos para mejorar el control de la PA. Tanto el metaanálisis realizado por Morgado et al. (288) como el de Santschi et al. (289) concluyen que las intervenciones realizadas por farmacéuticos pueden mejorar la adherencia, así como el control de la PA. Las intervenciones generalmente incluían educación del paciente, manejo de la medicación, comunicación con el médico y visitas frecuentes de seguimiento. En el metaanálisis de Morgado et al., el 88% de las intervenciones demostraban mejoras significativas de la PA, aunque sólo el 44% se asociaron con incrementos significativos en la adherencia a la medicación. Estos datos mejoran los encontrados por Machado et al. (290) unos años antes que informaron de una mejora en el control de la PA del 76,6% y un incremento de la adherencia del 36,5 % en los estudios analizados en su metaanálisis. Los autores sugieren una posible tendencia en la mejora de los resultados en los estudios más recientes ya que incluyen más intervenciones de colaboración entre médicos y farmacéuticos. Por su parte, Santschi et al. (289) , en los 39 ECA analizados con 14.224 pacientes encuentran una gran disminución de la PAS (-7,6 mm Hg, 95% CI: -9,0 a -6,3;  $I^2=67%$ ) y de la PAD (-3,9 mm Hg, 95% CI: -5,1 a -2,8;  $I^2=83%$ ) al comparar las intervenciones realizadas por farmacéuticos con las intervenciones habituales. Sin embargo, informaron también de que las intervenciones realizadas con farmacéuticos tenían diferentes efectos sobre la PA, desde grandes efectos a moderados e incluso nulos y no fueron capaces de identificar los determinantes de esa heterogeneidad. Concluyen que deberían realizarse más investigaciones para identificar las intervenciones más efectivas, rentables y que menor tiempo consuman. Una revisión sistemática realizada por Luque et al. (291) en España, sobre estudios de intervención farmacéutica en pacientes hipertensos publicados hasta 2014, encontró 18 estudios de los que se seleccionaron 6 estudios controlados y 3 no controlados. Concluyen que los resultados apuntan en la misma dirección que los resultados encontrados en el metaanálisis de Santschi et al., es decir, una mejora en el control de la PA y de la adherencia.

Por su parte, Simoni et al. (292) realizaron un metaanálisis sobre 7 estudios que valoraban intervenciones para mejorar la PA a través de la adherencia a los antihipertensivos en pacientes que habían sufrido un ACV o un ataque isquémico transitorio. Todas las intervenciones eran complejas, incluían múltiples objetivos

y componentes y no estaban bien descritas. El metaanálisis de 6 de los 7 ECA encontró que las intervenciones multifactoriales se asociaron a una mejora de la PAS (-5,3 mm Hg, 95% CI, -10,2 a 0,4 mm Hg;  $I^2=67%$ ) y de la PAD (-2,5 mm Hg (-5,0 a 0,1 mm Hg;  $I^2=47%$ ) al comparar los grupos de intervención con los grupos control. Sin embargo, no se encontró ningún efecto sobre la adherencia en aquellos estudios que la habían medido.

Conn et al. (293) meta analizaron 112 estudios (34.272 pacientes) de intervenciones para mejorar la adherencia en pacientes hipertensos y encontraron una modesta, aunque significativa, mejora en la adherencia a la medicación. Las intervenciones que lograron mayores TE fueron las que incorporaban múltiples componentes; se desarrollaban en un periodo prolongado de tiempo; utilizaban la auto-monitorización de la PA; proporcionaban retroalimentación sobre la adherencia a los pacientes y envases especiales para la medicación; y utilizaban la entrevista motivacional con los pacientes.

Matthes et al. (294) en una revisión de la literatura incluyeron 21 ECA que valoraban el efecto de medidas para promover la adherencia a los antihipertensivos sobre los resultados clínicos de los hipertensos y sólo en 13 (62%) encontraron efectos sobre la adherencia terapéutica. De ellos, 12 mostraban también que la mejora en la adherencia afectaba positivamente a los resultados en salud de los hipertensos en los grupos de intervención. La reducción del número de fármacos diarios resultó ser la forma más sencilla y efectiva para mejorar la adherencia.

La auto-medición de la PA, con o sin otro tipo de medida adicional, tiene un efecto en la reducción de la PA, aunque el efecto transcurridos 12 meses y los posibles beneficios clínicos a largo plazo son inciertos. A esta conclusión llegó Uhlig et al. (295) después de realizar una revisión sistemática y metaanálisis de 52 estudios con 13.603 participantes. Un metaanálisis más reciente informa de que la auto-medición también contribuye a mejorar la adherencia, aunque no se encuentra evidencia de su efecto sobre los cambios en el estilo de vida y en la persistencia a la medicación (296).



# 2.

## Objetivos

---



## 2.1. Objetivos

Esta revisión sistemática plantea tres objetivos:

- Cuantificar la asociación de la adherencia terapéutica con el grupo terapéutico antihipertensivo en estudios observacionales realizados en escenarios clínicos reales.
- Identificar variables de riesgo y de protección asociados con la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo.
- Determinar las características y el contexto de las intervenciones que han resultado más efectivas para la mejora de la presión arterial sistólica y diastólica.



# 3.

## Métodos

---



### **3.1. Metaanálisis sobre la adherencia terapéutica**

#### **3.1.1. Estrategias de búsqueda y fuentes de información:**

Varias estrategias de búsqueda se utilizaron para intentar localizar todos los estudios que cumplieran los criterios de inclusión. Las búsquedas fueron realizadas por los investigadores durante los meses de febrero y marzo de 2016 asistidos por técnicos expertos de la biblioteca de la Universidad de Cantabria. La búsqueda trató de localizar todos los estudios (artículos, resúmenes, actas de congresos, tesis doctorales, etc.) referenciados en bases de datos desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de marzo de 2016. Las bases de datos consultadas fueron las siguientes: PubMed-Medline, Web of Science, EMBASE (a través de Scopus), Dialnet, IME (Índice Médico Español), Psycodoc, PubPsych y Teseo.

Los términos del *MeSH* seleccionados fueron “cumplimiento del paciente” y “adherencia a la medicación”. Estos términos se combinaron con otros encabezamientos y texto libre que fueran relevantes para la búsqueda. Un ejemplo de la estrategia de búsqueda se puede ver en el anexo 1.

Por último, se realizó otra búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, así como de las revisiones sistemáticas y metanálisis publicados hasta el momento.

#### **3.1.2. Selección de los estudios:**

Los criterios para la inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Estudio observacional de cohortes en el cual se evaluara la adherencia al tratamiento antihipertensivo. Se eligieron solamente aquellos estudios en los que se medía la adherencia al tratamiento utilizando bases de datos de prescripción médica y farmacéutica para reducir la heterogeneidad a la hora de combinar los estudios.
- Muestra constituida por personas hipertensas, mayores de 18 años y en tratamiento con antihipertensivos.
- Información estadística de la tasa de adherencia  $\geq 80\%$  de los antihipertensivos prescritos estimada exclusivamente mediante odds ratio (OR) o hazard ratio (HR).
- Estudio redactado en español, portugués o inglés.

Se excluyeron los estudios transversales por no ofrecer información de la adherencia de los pacientes al tratamiento antihipertensivo a lo largo del tiempo. Asimismo, se rechazaron aquellos estudios que, en su estimación de la tasa de adherencia, esta no había sido ajustada por, al menos, una variable confusora, con el fin de reducir el sesgo de confusión en las estimaciones seleccionadas.

La calidad de los estudios, aunque fue codificada, no se empleó como criterio de inclusión de los estudios. Para evaluar la calidad de los estudios seleccionados se utilizó una tabla con 10 ítems adaptada del metaanálisis de Kronish et al. (15)

y basada en las recomendaciones de la International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (anexo 2).

### 3.1.3. Extracción de los datos

Para llevar a cabo la revisión sistemática se creó un protocolo que incluía un manual, las hojas de codificación o extracción de datos, el procedimiento de trabajo y la estimación temporal.

Dos codificadores de forma independiente extrajeron los datos de los estudios seleccionados utilizando una tabla y un manual de codificación creados para tal fin (anexo 3 y anexo 4). El diseño de ambos instrumentos se basó en las variables codificadas en metaanálisis publicados relacionados con la adherencia y en la experiencia previa.

En la fase piloto se evaluó la aplicabilidad tanto de la tabla como del manual de codificación que fueron sufriendo modificaciones a medida que se iban utilizando y se incorporaban nuevos estudios. No obstante, antes de introducir un nuevo cambio, este se consensuaba entre los investigadores. Por otro lado, los nuevos cambios, requirieron en alguna ocasión, la recodificación, de los estudios ya codificados.

Entre otras variables, se recogió información sobre las fechas y los tamaños de los estudios; si los pacientes eran *naïves* o hipertensos que tomaban medicación desde hacía más de 6 meses; el tiempo de seguimiento; los tipos de fármacos evaluados; y si el estudio tenía algún vínculo con la industria farmacéutica. Esta información solo se atribuyó si alguno de los investigadores era consultor de alguna farmacéutica o si el estudio recibió fondos de una empresa farmacéutica.

También se registró el método utilizado para definir la adherencia. La adherencia fue la medida del riesgo de cumplimiento (OR y HR) entre pares de clases de fármacos y los tipos de covariables incluidas en el análisis ajustado.

Se definió la adherencia como un término general que incluye dos categorías relacionadas con la toma de la medicación: el cumplimiento y la persistencia. Siguiendo las guías del ISPOR, se clasificó la adherencia como cumplimiento si en el estudio analizado se medía esta a través de la MPR o de la PDC. Mediante estas fórmulas se calculó el sumatorio de los días incluidos en los intervalos de recetas que fueron suministradas durante el periodo de estudio dividido por el número total de días durante ese mismo periodo. La diferencia entre ellas es que con la PDC no se contemplan los días en los que hay solapamiento de recetas (algo habitual si el paciente recoge su medicación antes de terminar la medicación previa) y, por tanto, su resultado nunca puede ser superior a 1 o al 100%. También se incluyeron los estudios que medían el cumplimiento con la fórmula CMA (*Continuous, Multi-Interval Measure of Medication Availability*). En este caso el cálculo se realizó sumando todos los días obtenidos sobre una serie de intervalos y divididos por el total de días del periodo de estudio. Los pacientes

fueron considerados adherentes si los resultados de la MPR, la PDC o la CMA eran  $\geq 80\%$ .

La adherencia se clasificó como persistencia siguiendo dos criterios:

- Medida continua del número de días con posesión de un antihipertensivo desde el inicio del tratamiento hasta el final de la última receta dispensada en el periodo de estudio, antes de un periodo significativo de abandono de la medicación.
- Medida dicotómica en la que se clasificó a los pacientes como persistentes o no persistentes en función de si tenían periodos de abandono de la medicación significativos definidos por los autores del estudio. El periodo máximo sin medicación para considerar a un paciente persistente o no era de 90 días.

Una vez codificados los estudios se estimó el grado de acuerdo intercodificadores, para lo cual se calculó un promedio del acuerdo alcanzado tanto para las variables categóricas como para las variables continuas. El coeficiente de Kappa de Cohen (297) se utilizó para las variables categóricas, y para las variables cuantitativas el coeficiente de correlación de Spearman-Brown (298,299). Las divergencias fueron resueltas mediante discusión entre codificadores y recurriendo a un tercer experto en caso de desacuerdo.

#### **3.1.4. Análisis estadísticos**

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los softwares: Excel 2013 (300), IBMSPPSS 22 (301), los comandos de Stata 12.0.: confunnel, metabias, metatrim, metan, metareg, metainf (302), y metafor de R (303).

El índice de tamaño de efecto (TE) seleccionado para evaluar la adherencia fue Odds Ratio (OR) o Hazard Ratio (HR). Se seleccionaron dos índices, en lugar de uno, con el fin de incrementar el número de estudios seleccionados, así como, poder averiguar si las conclusiones diferían en función del índice empleado. Se escogieron estos dos índices (OR o HR) por ser los más utilizados en la evaluación de la adherencia.

A partir del índice de tamaño de efecto utilizado los estudios fueron clasificados en dos grandes grupos: los que evaluaban la adherencia a través de OR y aquellos que la median a través de HR. A su vez, cada grupo se dividió en los siguientes siete subgrupos:

1. Edad:  $\leq 65$  años vs.  $>65$  años
2. Sexo: Hombre vs. Mujer
3. Raza:
  - 3.1. Latino vs. Blanco
  - 3.2. Negro vs. Blanco
  - 3.3. Otra vs. Blanco
4. Residencia:

- 4.1. Rural vs. Urbano
5. Comorbilidad:
  - 5.1. Diabetes vs. No diabetes
  - 5.2. Enfermedad Cardíaca vs. No enfermedad cardíaca
  - 5.3. Depresión vs. No depresión
  - 5.4. Carlson comorbidity index (CCI) >1 vs. CCI ≤1
6. Pauta terapéutica:
  - 6.1. Monoterapia vs. Terapia combinada
  - 6.2. Terapia combinada fija vs. Terapia combinada libre
7. Antihipertensivo prescrito:
  - 7.1. IECA vs. ARAII
  - 7.2. CCB vs. ARAII
  - 7.3. BB vs. ARAII
  - 7.4. Diuréticos vs. ARAII
  - 7.5. CCB vs. IECA
  - 7.6. BB vs. IECA
  - 7.7. Diurético vs. IECA
  - 7.8. Diurético vs. CCB
  - 7.9. Diurético vs. BB

Todos los índices (OR o HR) extraídos de los estudios estaban ajustados por dos o más de las siguientes variables:

1. Edad
2. Sexo
3. Raza
4. Ingresos
5. Residencia
6. Comorbilidad
7. Carga de comorbilidad
8. Otros tratamientos
9. Pauta terapéutica
10. Características de la asistencia
11. Coste de la medicación
12. Tipo de asistencia sanitaria
13. Características del profesional
14. Presión arterial basal
15. Año de la primera prescripción
16. Historia familiar de comorbilidad.

Para respetar el principio de independencia, si el estudio aportaba más de una medición sólo se seleccionó una, la que era estimada en la muestra más grande. Asimismo, se excluyeron todos aquellos estudios primarios en los que se sospechó que podía existir dependencia muestral total o parcial con otro estudio.

Cada estimación se ponderó por la inversa de su varianza muestral. Un modelo de efectos fijos (304,305), y uno aleatorio (306) se adoptó para estimar el índice combinado global. Para poder calcular el índice combinado global el subgrupo debía contar con, al menos, dos OR o dos HR extraídos de muestras independientes.

El sesgo de la distribución de los índices se evaluó a través de tres estrategias: Trim and Fill (307), el test de Begg (308) y el test de Egger.(309). Para estimar el sesgo se exigía que el subgrupo estuviera integrado por más de dos estimaciones independientes.

La homogeneidad se evaluó mediante la prueba inferencial  $Q$  (310,311) y el índice de homogeneidad  $I^2$  con su correspondiente intervalo de confianza (312). La prueba  $Q$  contrasta la hipótesis de homogeneidad y el parámetro  $I^2$  indica la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad, en un rango de 0-100%.

La heterogeneidad detectada se intentó explicar a través de modelos de regresión lineal adoptando un modelo de efectos mixtos, habitualmente denominados modelos de regresión aleatorios a pesar de que la pendiente es estimada asumiendo un modelo de efectos fijos y la intersección bajo un modelo de efectos aleatorios (303,313-316). En los modelos de regresión cada índice se ponderó por la inversa de su varianza.

Los análisis de regresión se efectuaron en los grupos que reunían nueve o más estimaciones independientes de tamaño de efecto (OR o HR). Si el grupo cumplía estas características, primero se llevaba a cabo un análisis bivariado y, posteriormente, las variables que resultaban significativas se incorporaban a modelos multivariantes (317,318). Para llevar a cabo los análisis bivariados y multivariados se adoptó un modelo de efectos mixtos con estimación de máxima verosimilitud restringida (REML).

Asimismo, se efectuaron análisis de sensibilidad destinados a evaluar la influencia de cada estudio en su grupo y el efecto del paso de tiempo sobre la adherencia a los antihipertensivos.

## **3.2. Metaanálisis sobre intervenciones que mejoran la PA**

### **3.2.1. Estrategias de búsqueda y fuentes de información**

En este caso, las búsquedas se realizaron durante los meses de abril y mayo de 2016 asistidos, de nuevo, por técnicos expertos de la biblioteca de la Universidad de Cantabria. Para localizar todos los estudios que cumplieran los criterios de inclusión se diseñaron varias estrategias utilizando términos del *MeSH* como “presión arterial/educación” e “hipertensión/prevencción y control” y combinándolos con otros encabezamientos y texto libre relevantes para la

búsqueda (Ej: intervención, mejora de la PA, , etc.). Un ejemplo de la estrategia de búsqueda se puede ver en el anexo 5.

La búsqueda pretendía localizar todos los artículos y resúmenes, así como tesis doctorales, referenciados desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de marzo de 2016, en las siguientes bases de datos: BioMed Central, Dialnet, Documed, IBECs (Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud), IME (Índice Médico Español), MEDES (Medicina en Español), Psycodoc, PsycINFO, PubMed – Medline, Scopus, Teseo y Web of Science. También se realizó una búsqueda en páginas web de registro de ensayos clínicos: REec – Registro Español de Estudios Clínicos y Clinicaltrials.gov (una base de datos de los Institutos Nacionales de Salud de EUA que registra ensayos clínicos de todo el mundo).

Asimismo, a medida que se seleccionaban artículos, se iba realizando otra búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con el fin de localizar tanto estudios primarios como revisiones sistemáticas y metanálisis relacionados con el tema de interés.

### **3.2.2. Selección de los estudios**

Para seleccionar los estudios se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Diseño del estudio: Ensayo Clínico Aleatorizado o Estudio Casiexperimental Aleatorizado.
- Muestra constituida por personas hipertensas, mayores de 18 años y en tratamiento con antihipertensivos.
- Al menos dos grupos: experimental y control.
- Una intervención destinada a mejorar los niveles de PAS y/o PAD.
- Información estadística de la PAS y/o PAD en el pre y en el post, tanto del grupo experimental como del grupo control, que permitiera hallar la diferencia de medias tipificada propuesta por Hedges y su error típico (319).
- Manuscritos redactados en inglés, español y portugués.

La calidad de los estudios no se utilizó como criterio de selección aunque se codificó, a través de una adaptación compuesta por 13 items, de la lista creada por Downs y Black (320). Posteriormente la puntuación global se clasificó en 3 categorías: “Regular (5-7 puntos)”, “Bueno (8-11 puntos)” y “Excelente (12-13 puntos)” (anexo 6).

### **3.2.3. Extracción de los datos**

Para la recogida y extracción de los datos se diseñó un protocolo que incluía un manual de codificación (anexo 7) y una ficha estandarizada (anexo 8). La confección de esta ficha se basó en las variables codificadas en anteriores metanálisis publicados relacionados con intervenciones sobre la PA y en la

experiencia previa. El protocolo también establecía el procedimiento de trabajo, y la estimación temporal.

Tanto el manual como la ficha estandarizada de extracción de datos se valoraron en la fase piloto y fueron sufriendo ligeras modificaciones a medida que se incorporaban estudios lo que requirió, en algunos casos, la recodificación de algunos de los estudios volcados previamente. Cualquier cambio en el manual o en la ficha era consensuado por los dos investigadores que, de forma independiente, codificaban cada estudio. El grado de acuerdo entre codificadores se calculó realizando un promedio del acuerdo alcanzado tanto para las variables categóricas como para las variables continuas. El coeficiente de Kappa de Cohen (297) se utilizó para las variables categóricas, y para las variables cuantitativas el coeficiente de correlación de Spearman-Brown. Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión entre codificadores. En caso de no llegar a un acuerdo, se requirió la opinión de una tercera persona.

### **3.2.4. Análisis estadísticos**

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los softwares: Excel 2013 (300), IBMSPSS 22 (301), los comandos de Stata 12.0.: confunnel, metabias, metatrim, metan, metareg, metainf (302), y metafor de R (303).

Los índices de TE se hallaron utilizando la media tipificada, propuesta por Hedges (321), de la PAS y PAD. La diferencia media tipificada se calculó hallando la diferencia entre las medias post y pre intervención de cada grupo dividida por la desviación típica pre intervención.

El índice TE , sigue una distribución normal con un rango de valores que oscila desde infinito negativo a infinito positivo, donde el valor cero representa el efecto nulo. Para interpretar el valor del índice debe tenerse en cuenta el área de investigación y su impacto clínico. No obstante, siguiendo la clasificación propuesta por Cohen un valor del  $TE=0,20$  se considera pequeño,  $TE=0,50$  medio y  $TE=0,8$  hasta infinito grande (297).

La diferencia media tipificada y la varianza de cada estudio fueron estimados con la calculadora de Huedo-Medina y Johnson (322). Esta hoja de cálculo utiliza un factor de corrección para tamaños muestrales pequeños (323).

La estimación de la diferencia media tipificada permite comparar o combinar resultados procedentes de distintas clases de diseños (321,324). Así, los datos extraídos de los artículos, para estimar los índices TE fueron: 1/ las medias e índices de dispersión (desviaciones típicas, error típico o intervalo de confianza) pre y post-intervención del grupo experimental y del grupo control o 2/ la media y desviación típica del cambio del grupo experimental y control.

Con el fin de respetar el principio de independencia, si el estudio aportaba varias mediciones post-intervención se eligió solo una, la que correspondía con el final de la intervención. Si se desconocía cuando finalizó la intervención se seleccionó

la más próxima a los 6 meses. Asimismo se excluyeron todos aquellos estudios primarios en los que se sospechaba que podía existir dependencia muestral total o parcial con otro estudio.

Para obtener un índice global de la magnitud del efecto cada estimación se ponderó por la inversa de su varianza muestral asumiendo, tanto un modelo de efectos fijos como uno aleatorio (325).

El modelo de efectos fijos parte del supuesto de que los estudios individuales son homogéneos y provienen de una misma población y las diferencias entre las estimaciones de magnitud del efecto se deben exclusivamente a la variabilidad intraestudios (325). Por el contrario, el modelo de efectos aleatorios parte del supuesto de que sólo una muestra del universo de estudios está incluida en el metaanálisis y la variabilidad de las estimaciones de los índices de magnitud del efecto se deben, tanto a la variabilidad intraestudios, como a la variabilidad interestudios (325).

La homogeneidad se evaluó mediante la prueba inferencial  $Q$  propuesta por Cochran (326) y el índice de homogeneidad  $I^2$  (312) con su correspondiente intervalo de confianza.

Para explicar la heterogeneidad detectada en los índices se llevaron a cabo análisis bivariados asumiendo un modelo de efectos mixtos con el método de máxima verosimilitud restringida (REML). Las variables moderadoras que mostraron suficiente potencia estadística se introdujeron en modelos multivariantes.

Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad con la finalidad de detectar la influencia de posibles puntuaciones extremas o atípicas y visualizar una posible tendencia de los resultados.

# 4.

## Resultados

---



## 4.1. Metaanálisis sobre adherencia

### 4.1.1. Análisis cuantitativo

La búsqueda exhaustiva finalizó el catorce de marzo de dos mil dieciséis y permitió hallar 6.656 estudios relacionados con predictores de la adherencia. Veinticinco estudios cumplían los criterios de inclusión y se seleccionaron para formar parte de esta revisión sistemática (fig. 4.1). Además, se incluyeron otros 13 estudios seleccionados de metaanálisis anteriores. Los 38 estudios incluidos proporcionaron 213 estimaciones independientes. Con respecto a la calidad, 4 fueron categorizados como excelentes, 23 buenos y 11 regulares. En una escala de 0-10, la puntuación media en calidad fue 7,89 (dt=1,11 rango 5-10 puntos).

Los estudios seleccionados se publicaron entre 1997 y 2015 y valoraban la adherencia al tratamiento antihipertensivo utilizando los registros de bases de datos de prescripción médica y farmacéutica en Asia, Europa y Norteamérica. Todos estaban redactados en inglés (tabla 4.1). El 68,4% (n=26) había recibido financiación, el 47,4 % (n=18) se llevó a cabo en América del Norte, el 34,2% (n=13) en Europa Occidental y el 18,4% (n=7) en Asia.

Los 38 estudios incluidos en este metaanálisis proporcionaron una muestra de 6.995.805 personas hipertensas (51,24% mujeres) con una edad media de 61,59 años (dt=6,57) (tabla 4.2). Estos estudios registraron 2.735 individuos obesos, 33.066 diabéticos, 4.270 padecían una enfermedad cardiaca, 1.389 con enfermedad respiratoria, 9.116 diagnosticados de demencia, y 22.751 de depresión.

Los antihipertensivos más frecuentemente prescritos fueron los IECA (776.586 pers.), seguidos de los BB (491.724 pers.), los ARAll (161.804 pers.), los CCB (52.991 pers.) y los diuréticos (38.415 pers.) (tabla 4.2).

Cuando se prescribieron combinaciones de antihipertensivos, la combinación libre (administrada en distintas pastillas) se registró con mayor frecuencia (45.488 pers.) que la combinación fija (administrados en una única pastilla) (19.915 pers.) (tabla 4.2).

La persistencia se evaluó en el 39,5% de los estudios (n=15), el cumplimiento en el 36,8% (n=14) y ambos parámetros en el 23,7% (n=9). La medida más empleada para medir la adherencia fue la MPR, 47,8% (n=11). Para evaluar la persistencia, el periodo de tiempo establecido con más frecuencia, 73% (n=27), fue de 12 meses (tabla 4.3). Las definiciones de los autores de los índices para medir adherencia y persistencia se pueden ver en la tabla 4.4.

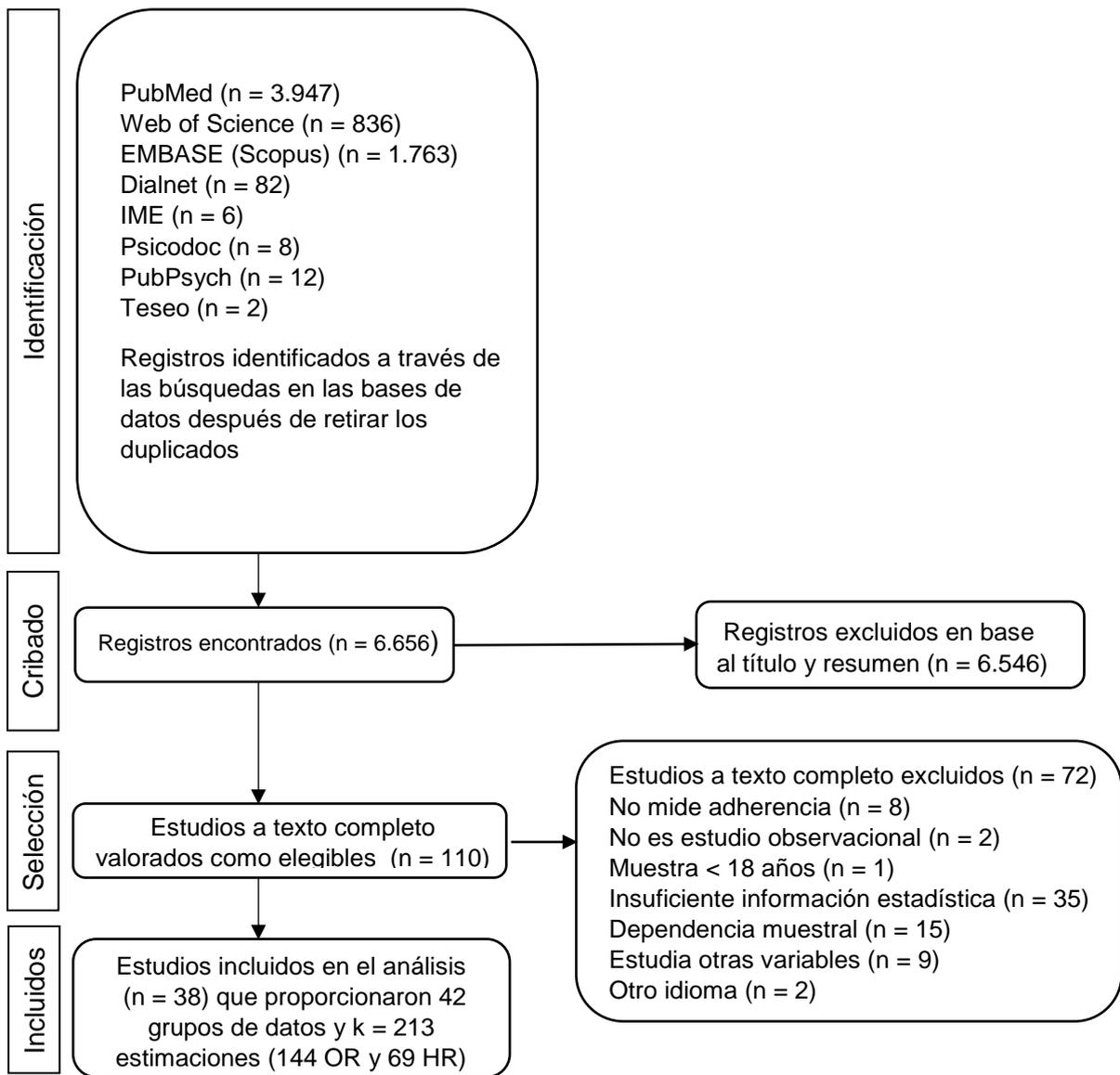


Figura 4.1. Proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios

De los 38 estudios se extrajeron 213 estimaciones, 144 OR ajustados y 69 HR ajustados, distribuidos en los siguientes subgrupos y conjuntos: la edad, el sexo, la raza, el lugar de residencia, padecer diabetes, enfermedad cardíaca, depresión, el índice de comorbilidad medido por el CCI, la pauta terapéutica y el fármaco antihipertensivo prescrito (tabla 4.5).

## Resultados

Tabla 4.1. Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis.

<i>Nº de estudio</i>	<i>Autor (año publicación)</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Año recogida datos</i>		<i>Financiación</i>	<i>Continente</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de población</i>	<i>Calidad del estudio</i>
1	Monane et al. (1997) (327)	New Jersey Medicaid and Medicare Programs	1982	1988	Sí	América del Norte	USA	3	10
2	Bloom (1998) (149)	The Merck-Medco (Waverly, New Jersey) Disease Management (DM)	1995	1996	Sí	América del Norte	USA	3	8
3	Caro et al. (1999) (328)	SaskaTchewan Health	1989	1994	Sí	América del Norte	Canadá	3	5
4	Esposti et al. (2002) (329)	Local Health Unit of Ravenna	1997	1997	Sí	Europa Occidental	Italia	3	7
5	Esposti et al. (2004) (330)	Local Health Unit of Ravenna	2000	2000	Sí	Europa Occidental	Italia	3	7
6	Erkens et al. (2005) (331)	Pharmo Database	1997	2001	Sí	Europa Occidental	Holanda	3	8
7	Mazzaglia et al. (2005) (332)	Health Search Database	2000	2001	Sí	Europa Occidental	Italia	3	8
8	Van Wijk et al. (2005) (150)	Pharmo-RLS in the Netherlands	1992	2002	Sí	Europa Occidental	Holanda	3	8
9	Elliot et al. (2007) (333)	Thomson MEDSTAT MarketScan Research Database, Ann Arbor, Michigan	2000	2003	Sí	América del Norte	USA	3	8
10	Hoer et al. (2007) (334)	Gesetzliche Krankenkasse	2000	2003	Sí	Europa Occidental	Alemania	3	7
11	Siegel et al. (2007) (335)	Veterans Affair's automated pharmacy database	2002	2003	No	América del Norte	USA	2	8
12	Taira et al. (2007) (336)	No dice el nombre	1999	2004	Sí	América del Norte	USA	2	8
13	Corrao et al. (2008) (337)	Health Service Database of Lombardia (Italy)	1999	2002	Sí	Europa Occidental	Italia	3	9
14	Mazzaglia, et al. (2009) (338)	Heath Search/Thales Database	2000	2001	Sí	Europa Occidental	Italia	3	8
15	Shaya et al. (2009) (154)	Maryland Medicaid medical and pharmacy database	2002	2004	No	América del Norte	USA	3	8
16	Sung et al. (2009) (339)	HIRA's computerized claims	2004	2006	No	Asia	Corea del Sur	1	8
17a	Van Wijk et al. (2008) (340)	Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly (PACE) programme in Pennsylvania	1998	2003	Sí	América del Norte	USA	3	8
17b	Van Wijk et al. (2008)	Bristish Columbia Pharmacare Program	1998	2003	Sí	América del Norte	Canadá	3	8
17c	Van Wijk et al. (2008)	Pharmo record linkage system	1998	2003	Sí	Europa Occidental	Holanda	3	8
18	Esposti et al. (2010) (341)	LHU of Florence	2004	2007	No	Europa Occidental	Italia	1	10
19	Friedman et al. (2010) (342)	Ontario drug benefit database	1997	2005	No	América del Norte	Canadá	1	8
20a	Kim et al. (2010) (343)	National Health Insurance claims database	2004		No	Asia	Corea del Sur	2	8
20b	Kim et al. (2010)	National Health Insurance claims database	2004		No	Asia	Corea del Sur	2	8

## Resultados

21	Tamblyn et al. (2010) (344)	RAMQ beneficiary database	1993	2007	No	América del Norte	USA	3	8
22	Zeng et al. (2010) (345)	MedImpact Healthcare Systems	2007	2008	Sí	América del Norte	USA	3	9
23	Baser et al. (2011) (189)	HAAA-compliant pharmacy and medical administrative claims data	2007	2009	Sí	América del Norte	USA	1	8
24	Evans et al. (2012) (346)	Database of Saskatchewan	1994	2002	Sí	América del Norte	Canadá	3	8
25	Holmes et al. (2012) (347)	Medicare Part D	2006	2007	Sí	América del Norte	USA	2	7
26	Lee et al. (2012) (348)	LHID	2004	2007	Sí	Asia	Taiwan	2	7
27	Selmer et al. (2012)	NorPD	2005	2009	No	Europa Occidental	Noruega	3	7
28	Adams et al. (2013) (349)	Kaiser Permanente Northern California	2008	2009	Sí	América del Norte	USA	1	8
29	Min et al. (2013) (350)	HIRA-NPS	2009		Sí	Asia	Corea del Sur	2	6
30	Qvarnström et al. (2013)	SPCCD	2006	2007	Sí	Europa Occidental	Suecia	3	8
31	Wong et al. (2013) (351)	The clinical management system (CMS)	2001	2005	No	Asia	Hong Kong	1	10
32a	Couto et al. (2014) (164)		2010	2012	No	América del Norte	USA	2	6
32b	Couto et al. (2014)		2010	2012	No	América del Norte	USA	2	6
33	Mancia et al. (2014) (352)	System of databases in the Lombardy	2003	2009	No	Europa Occidental	Italia	1	8
34	Tu et al. (2014) (353)	Ontario drug benefit database (ODB)	1999	2010	Sí	América del Norte	Canadá	1	6
35	Xie et al. (2014) (354)	MarketScan Commercial and medicare supplemental database	2010	2011	Sí	América del Norte	USA	2	8
36	Ah et al. (2015) (355)	National Health Insurance claims database	2012		No	Asia	Corea del Sur	3	9
37	Hedna et al. (2015) (242)	Swedish prescribed drug register (SPDR)	2007	2009	Sí	Europa Occidental	Suecia	2	8
38	Hsu et al. (2015) (356)	National health Insurance Research database (NHIRD)	2000	2011	Sí	Asia	Taiwan	3	10

1. Primera medicación para HTA, 2. Continúa con el tratamiento, 3. *Naïve* (al menos, 6 meses sin ese medicamento o esa combinación), 4. No se puede determinar

## Resultados

Tabla 4 2. Descripción de la muestra de los estudios incluidos en el metaanálisis

Nº de estudio	n	Hombres	Mujeres	Edad media	Combinación terapéutica			Antihipertensivo				
					1 pastilla	2 pastillas	3 pastillas	IECA	ARAI	CCB	BB	Diuréticos
1	8643	1988	6655	76,50				432		1037	1037	4321
2	21723	9575	12148	56,00				5842	567	5094	4994	5226
3	22918	9855	13063	63,00				7241		3305	2713	9659
4	16783	7409	9374	56,10				4986	317	4680	2459	4341
5	14062	6098	7964	56,90				3938	968	3341	2471	3344
6	2243	967	1276					412	447	455	471	458
7	13303	5699	7604					4602	1382	2700	1780	662
8	2325	838	1487						342	180	1152	540
9	60685	29241	31444	57,70				21138	9314	11520		18713
10	62754	38861	25893	54,10				15290	3428	5882	31503	6551
11	40492	39038	1454	68,60				19719		12309	15548	11540
12	114232	57116	57116	64,00								
13	445356	208236	237120	60,50				144671	39962	78920	80726	87540
14	18806	7823	10983	62,00								
15	568	206	362	52,00	202	366						
16	725220	350145	375075	57,40				214454		205683	140212	63559
17a	9664	1564	8100					2921	953	1104	2713	1003
17b	25377	11013	14634					10049	418	1700	4102	7439
17c	24603	10345	14258					6134	1738	1881	6201	5726
18	105512	44843	60669	60,15				36668	14055	9373	15891	23448
19	207473	86308	121165	74,20				95773	9452	23603	21973	56672
20a	2295862	983624	1312238									
20b	158982	44967	114015									
21	13205	5582	7623	61,40				3592	1614	2579	2264	3156

## Resultados

---

22	4525	2077	2448		2213	2312						
23	12628	6834	5791		3259	9369						
24	52039	21575	30464	59,40			3249	13011	2434	3174	8720	19732
25	168522	51580	116942	76,00								
26	78558	39043	39515	61,80								
27	147914	66725	81189					17263	390	44299	62969	11449
28	44167	22371	21796					19013	1258	32462	7635	12320
29	19620					10634	8986					
30	5225	2349	2876	61,00								
31	27492	13144	14348									
32a	379533	144941	234591									
32b	659553	369372	290181									
33	493623	236939	256687	59,00				128342	54299	54299	69107	24681
34	420148											
35	17465	9167	8298	59,26	8516	7842	1107					
36	45787	21940	23847	55,08				556	18466	20012	4586	1658
37	867	412	455	66,00				539		322	497	414
38	7348	4082	3266		5725	1623						

## Resultados

Tabla 4.3. Características de la adherencia registrada en los estudios incluidos en el metaanálisis.

Nº de estudio	Medida de la adherencia				
	Tipo adherencia	Cumplimiento	Punto de corte	Gap (días)	Persistencia
1	Cumplimiento	PDC	>80%		12 meses
2	Persistencia				12 meses
3	Persistencia				12 meses
4	Persistencia				12 meses
5	Persistencia				12 meses
6	Persistencia			30	12 meses
7	Persistencia			60	12 meses
8	Persistencia				10 años
9	Ambas	MPR		60	12 meses
10	Ambas	MPR		60	12 meses
11	Cumplimiento	MPR	>80%		12 meses
12	Cumplimiento	MPR	>80%		12 meses
13	Persistencia			90	12 meses
14	Cumplimiento	PDC	>80%		6 meses
15	Cumplimiento	MPR	>80%		12 meses
16	Cumplimiento	CMA	>80%		12 meses
17a	Persistencia				12 meses
17b	Persistencia				12 meses
17c	Persistencia				12 meses
18	Cumplimiento	PDC	>80%		12 meses
19	Persistencia	MPR	>80%		2 años
20a	Cumplimiento	CMA	>80%		12 meses
20b	Cumplimiento	CMA	>80%		12 meses
21	Persistencia			90	6 meses
22	Ambas	PDC	>80%	30	12 meses
23	Ambas	PDC	>80%		12 meses
24	Cumplimiento	CMA	>80%		12 meses
25	Cumplimiento	MPR	>80%		12 meses
26	Cumplimiento	MPR	>80%		12 meses
27	Persistencia				4 años
28	Ambas		>80%		12 meses
29	Ambas	MPR		30	12 meses
30	Persistencia			30	2 años
31	Cumplimiento	PDC	>80%		5 años
32a	Cumplimiento	PDC			12 meses
32b	Cumplimiento	PDC			12 meses
33	Persistencia				12 meses
34	Persistencia				2 años
35	Ambas	PDC	>80%		12 meses
36	Ambas	MPR	>80%	60	12 meses
37	Cumplimiento	PDC	>80%		2 años
38	Ambas	MPR	>80%	56	2 años

PDC: Proporción de días cubiertos; MPR: Ratio de posesión de medicación; CMA: Medida continua de intervalo múltiple de disponibilidad de medicación

## Resultados

Tabla 4.4. Definiciones de adherencia en los estudios incluidos en el metaanálisis.

<i>Nº de estudio</i>	<i>Tipo de adherencia</i>		<i>Definición de adherencia</i>
1	Cumplimiento	PDC	Número de días que un paciente dispone de medicación durante 12 meses
2	Persistencia		Recogida de la prescripción a continuación o dentro de los tres meses siguientes al primer año después de la prescripción inicial.
3	Persistencia		La última prescripción proporciona suficiente medicación para cubrir el periodo hasta el fin de la observación
4	Persistencia		Duración del tratamiento >273 días desde la fecha de comienzo
5	Persistencia		Duración del tratamiento >273 días desde la fecha de comienzo
6	Persistencia		Medicación para 270 días mínimo y tener una dispensación adicional dentro de los 3 meses siguientes al periodo de seguimiento de 1 año
7	Persistencia		No recoger la medicación dentro de los 2 meses siguientes desde el final de la prescripción anterior
8	Persistencia		Recogida de al menos 2 prescripciones durante cada uno de los 10 intervalos de estudio (persistente en 10 años)
9	Ambas	MPR	MPR: <b>porcentaje</b> de tiempo que un sujeto dispone de medicación durante los 12 meses posteriores a la primera prescripción y que incluya, al menos, 2 prescripciones Persistencia: No interrumpir el tratamiento por más de 60 días desde la recogida de la última receta
10	Ambas	MPR	MPR: Número de dosis definidas diarias (DDD) dispensadas durante 12 meses dividido entre 365 días Persistencia: No interrumpir el tratamiento por más de 60 días desde la recogida de la última receta
11	Cumplimiento	MPR	Suma de días con medicación disponible durante un año (exceptuando el tiempo de la última receta prescrita)
12	Cumplimiento	MPR	Número de días de medicación disponible desde la primera prescripción dividido por el número de días hasta la recogida de la última prescripción
13	Persistencia		No interrumpir el tratamiento por más de 90 días desde la recogida de la última receta
14	Cumplimiento	PDC	Número total de días de suministro de medicación dispensada dividido por la duración del correspondiente seguimiento y multiplicado por 100
15	Cumplimiento	MPR	Proporción de días acumulados de suministro del fármaco durante el tiempo de seguimiento
16	Cumplimiento	CMA	Suma del tiempo de todos los suministros de fármaco (obtenido a través de una serie de intervalos) dividido por el número total de días en el período de estudio
17	Persistencia		No interrumpir el tratamiento por más de 180 días desde la recogida de la última receta
18	Cumplimiento	PDC	Número total de días de medicación dispensada dividido por la duración total del intervalo y multiplicado por 100
19	Persistencia	MPR	Proporción total de días con medicación antihipertensiva durante el total de días en el período de seguimiento
20	Cumplimiento	CMA	Número total de días de medicación dispensada (con exclusión de la prescripción final) dividido por el número total de días entre la primera y la última receta
21	Persistencia		Tener un suministro continuo de al menos 1 antihipertensivo, sin interrupciones >90 días, en los primeros 6 meses de tratamiento.
22	Ambas	PDC	PDC: Suma total de días cubiertos por ambos antihipertensivos y dividido por 365 días Persistencia: Días hasta el abandono El abandono se definió como 30 o más días sin tratamiento
23	Ambas	PDC	PDC: Proporción de días de medicación disponible desde la primera prescripción hasta los 12 meses de seguimiento Persistencia: Días hasta el abandono El abandono se definió como 30 o más días sin tratamiento
24	Cumplimiento	CMA	Número de días que la medicación no estaba disponible en relación al número total de días del periodo de observación de 1 año

## Resultados

25	Cumplimiento	MPR	Número de días dispensados entre la primera y última prescripción menos los días de la última prescripción, dividido por el número total de días entre la primera y la última prescripción
26	Cumplimiento	MPR	Número de días dispensados entre la primera y última prescripción menos los días de la última prescripción, dividido por el número total de días entre la primera y la última prescripción
27	Persistencia		Un paciente se consideró bajo tratamiento en una fecha índice si un fármaco había sido dispensado dentro de los 180 días anteriores y se consideró persistente si disponían de cualquier antihipertensivo en la fecha índice y en todas las fechas índice anteriores
28	Ambas		No tener medicamentos disponibles para el 20% o más de los días durante los 12 meses posteriores al inicio de la terapia Persistencia temprana: Recogida de la primera receta, pero fallo en recoger la medicación dentro de los 90 días siguientes a la fecha de la primera
29	Ambas	MPR	MPR: Porcentaje de días que un paciente tiene los fármacos de estudio disponibles en el período de seguimiento de 1 año Persistencia: Días transcurridos hasta el abandono, que se definió como una brecha en la terapia de 30 o más días
30	Persistencia		No persistente si tenían una diferencia de más de 30 días entre el final de la entrega de una receta y la siguiente
31	Cumplimiento	PDC	Número de días de la medicación suministrada durante todo el período dividido por el número de días en el mismo
32	Cumplimiento	PDC	Número de días cubiertos por la medicación dividido por el número de días desde el momento de la primera receta hasta la fecha de terminación o hasta el 31 de diciembre de ese año
33	Persistencia		El lapso de tiempo entre el final de una prescripción y el comienzo de la siguiente fue de 90 días o menos
34	Persistencia		Si no transcurre más del 50% del tiempo de la duración de una prescripción entre una prescripción y la siguiente (1,5 veces el número de días de la receta anterior)
35	Ambas	PDC	PDC: Relación entre el número de días que el paciente se le prescribió la terapia inicial dividido por el período de duración del seguimiento Persistencia: Días hasta el abandono. Abandono si existe una brecha sin medicación $\geq 60$ días
36	Ambas	MPR	MPR: Número de días cubiertos por medicación dividido por el periodo de 365 días Persistencia: Continuación de la terapia sin una brecha en la recogida de medicación $\geq 60$ días
37	Cumplimiento	PDC	Proporción de días de medicación disponible entre la fecha inicial y la fecha final de estudio
38	Ambas	MPR	MPR: Número de suministro de medicamentos dispensados durante un determinado período de seguimiento dividido por el número de días desde de la primera dispensación hasta el final del periodo de seguimiento Persistencia: Continuación de la terapia sin una brecha en la recogida de medicación de más de 56 días

PDC: Proporción de días cubiertos; MPR: Ratio de posesión de medicación; CMA: Medida continua de intervalo múltiple de disponibilidad de medicación.

## Resultados

Tabla 4.5. Número de estimaciones.

Número de estudio	Índice		Subgrupos y conjuntos <sup>1</sup> (nº estimaciones)	Variables por las que se ajusta el Índice <sup>2</sup>
	OR	HR		
1	1		I	1, 2, 5, 7, 9
2	5		A, J (4)	1, 2, 9
3	3		J (3)	1, 2, 9, 10
4		7	B, E, F, J (4)	1, 2, 6, 7, 10
5		5	E, F, J (3)	1, 2, 6, 7, 10
6	4		J (4)	1, 8, 10
7		4	J (4)	1, 2, 6, 7, 14, 16
8	6		A, B, J (4)	1, 2, 9, 12, 13
9		4	B, J (3)	1, 2, 7, 8, 9, 15
10		7	A, B, E, J (4)	1, 2
11	4		J (4)	1, 2, 3, 6, 9
12		7	A, B, C, J (4)	1, 2, 3, 6, 9, 11, 12
13		4	J (4)	1, 2, 8, 15
14	4		A, B, E, J	1, 2, 6, 8, 9, 16
15	5		A, C (2), H, I	1, 2, 3, 7, 8, 9
16	6		A, B, 4, J (3)	
17a		8	B, E, G, J (5)	1, 2, 4, 6, 9, 10
17b		8	B, E, G, J (5)	1, 2, 4, 6, 9, 10
17c		8	B, E, G, J (5)	1, 2, 4, 6, 9, 10
18	7		A, B, J (5)	1, 2, 8, 15
19	6		B, D, J (4)	
20a	3		A, B, D	1, 2, 4, 5, 7, 9, 12
20b	4		A, B, D, G	1, 2, 4, 5, 7, 9, 12
21	6		B, H, J (4)	1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13
22	5		A, B, E, G, J	1, 2, 5, 6, 9, 11, 12
23	5		E, J (4)	1, 2, 3, 15
24	8		A, B, G, J (5)	1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 15
25	4		B, C (2), G	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11
26	5		A, B, D, I, J	1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 12
27	7		A, B, J (5)	1, 2, 5, 7, 9, 10, 14
28	11		A, B, C (3), E, G, J (4)	1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 14
29		1	I	
30		4	A, B, E, F	1, 2, 4, 5, 6, 8, 14
31		3	B, J (2)	1, 2, 15
32a	2		A, B	
32b	2		A, B	
33		6	A, B, J (4)	1, 2, 5, 6, 7, 9
34	7		B, 4, J (5)	1, 2, 4, 15
35	1		I	1, 2, 5, 6, 7, 9
36	8		A, B, G, H, J (4)	1, 2, 6, 7, 12
37	3		A, B, F	1, 2, 4, 6, 9
38	5		A, B, E, G, I	1, 2, 6, 9, 12

<sup>1</sup>Estimaciones: A. Edad, B. Sexo, C. Raza/etnia, D. Residencia, E. Diabetes,

F. Enf. Cardíaca, G. Depresión, H. CCI, I. Pauta, J. Antihipertensivo.

<sup>2</sup>Variables por las que se ajusta el índice: 1. Edad, 2. Sexo, 3. Raza, 4. Ingresos, 5. Residencia, 6. Comorbilidad, 7. Carga Comorbilidad, 8. Otros tratamientos, 9. Pauta terapéutica, 10. Características de la asistencia, 11. Coste medicación, 12. Tipo de asistencia sanitaria, 13. Características del profesional, 14. Presión arterial basal, 15. Año primera prescripción, 16. Historia familiar comorbilidad.

Para establecer el acuerdo intercodificadores, dos investigadores realizaron la codificación de forma independiente. Tras la codificación, el acuerdo intercodificadores fue 0,88 (media de Kappa de Cohen  $k_{\text{COHEN}}=0,79$  y media de la correlación de Spearman-Brown  $r = 0,96$ ). Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión entre codificadores.

El sesgo de publicación se estimó mediante tres estrategias: diagrama de embudo, el test de Begg y el test de Egger. La inspección visual de los diagramas de embudo parecía indicar ausencia de sesgo en todos los grupos. Asimismo, el test de Egger y el test de Begg indicaban ausencia de sesgo en todos los subgrupos (tabla 4.6).

El índice de tamaño de efecto combinado global (TE) de los distintos subgrupos se calculó asumiendo un modelo de efectos fijos y otro aleatorio (tabla 4.7). Los diuréticos fueron los fármacos que más comparaciones produjeron. Los OR proporcionaron mayor número de comparaciones que los HR. Se detectó una elevada heterogeneidad en todas las estimaciones (tabla 4.7).

## Resultados

Tabla 4.6. Sesgo de publicación.

Subgrupos y conjuntos	OR					HR				
	k	Test de Egger		Test de Begg		k	Test de Egger		Test de Begg	
		Sesgo	p	z	p		Sesgo	p	z	p
Edad	19	16,123	0,028	1,360	0,173	3	15,325	0,570	0,520	0,602
Sexo										
Hombre vs. mujer	11	3,958	0,179	1,630	0,102	5	5,356	0,074	0,980	0,327
Mujer vs. hombre	10	1,310	0,601	0,630	0,531	4	-8,667	0,336	-0,680	0,497
Raza/etnia										
Latina vs. blanca	2	-	-	-	-	0				
Negra vs. blanca	3	-1,570	0,781	0,520	0,602	1	-	-	-	-
Otra vs. blanca	3	-0,393	0,257	0,520	0,602	1	-	-	-	-
Residencia	6	-7,013	0,746	0,940	0,348	0				
Comorbilidad										
No diabetes vs. diabetes	4	-0,047	0,985	0,000	1,000	7	1,569	0,362	1,050	0,293
No enf. cardiaca vs. enf. cardiaca	2			-1,000	0,317	3	15,805	0,583	1,570	0,117
Depresión vs. no depresión	7	0,366	0,687	0,450	0,652	3	-5,288	0,134	-1,570	0,117
CCI ≤1 vs. CCI >1	4	-0,362	0,876	0,000	1,000	0				
Pauta terapéutica										
Monoterapia vs. combinada	6	10,288	0,388	0,560	0,573	4	7,248	0,364	0,000	1,000
Combinación libre vs. C. fija	5	-8,137	0,464	-0,980	0,327	1				
Antihipertensivo prescrito										
IECA vs. ARAII	4	0,414	0,086	1,360	0,174	5	9,843	0,242	0,980	0,327
CCB vs. ARAII	3	10,967	0,598	0,520	0,602	4	7,992	0,259	1,360	0,174
BB vs. ARAII	3	-1,939	0,955	0,520	0,602	2			-1,000	0,317
Diurético vs. ARAII	9	5,186	0,745	-0,090	0,929	10	-34,223	0,082	1,700	0,089
CCB vs. IECA	2			1,000	0,317	1				
BB vs. IECA	2			1,000	0,317	1				
Diurético vs. IECA	12	6,637	0,323	0,140	0,891	6	-5,877	0,875	0,940	0,348
Diurético vs. CCB	10	-1,710	0,694	1,160	0,245	5	-11,982	0,106	-0,980	0,327
Diurético vs. BB	10	-0,870	0,907	1,160	0,245	5	-20,651	0,189	0,490	0,624

## Resultados

Tabla 4.7. Índice de tamaño de efecto global y homogeneidad.

Subgrupos	OR									HR										
	k	Efectos fijos			Efectos aleatorios			Homogeneidad			k	Efectos fijos			Efectos aleatorios			Homogeneidad		
		TE	IC 95%		TE	IC 95%		Q	I <sup>2</sup>	p		TE	IC 95%		TE	IC 95%		Q	I <sup>2</sup>	p
Edad	19	1,095	1,090	1,099	1,495	1,245	1,744	12959,710	99,90%	0,000	3	0,817	0,805	0,829	1,047	0,741	1,352	613,800	99,70%	0,000
Sexo																				
Hombre vs. Mujer	11	1,032	1,026	1,038	1,087	1,040	1,135	402,000	97,50%	0,000	5	1,073	1,050	1,095	1,108	1,044	1,172	26,490	84,90%	0,000
Mujer vs. Hombre	10	1,100	1,096	1,104	1,125	1,086	1,164	283,090	96,80%	0,000	4	1,160	1,150	1,169	1,130	1,064	1,197	114,960	97,40%	0,000
Raza																				
Latina vs. blanca	2	1,651	1,595	1,707	1,594	1,339	1,849	15,980	93,70%	0,000	0									
Negra vs. blanca	3	1,866	1,831	1,902	1,831	1,538	2,123	27,480	92,70%	0,000	1									
Otra vs. blanca	3	1,159	1,134	1,184	1,159	1,134	1,184	0,280	0,00%	0,870	1									
Residencia	6	1,181	1,172	1,190	1,129	0,899	1,358	2629,340	99,80%	0,000	0									
Comorbilidad																				
No diabetes vs. diabetes	4	1,152	1,099	1,206	1,152	1,012	1,291	10,550	71,60%	0,014	7	1,145	1,121	1,170	1,193	1,107	1,279	37,240	83,90%	0,000
No enf cardiaca vs enf. cardiaca	2	1,191	1,109	1,274	1,153	0,945	1,362	1,390	27,80%	0,239	3	1,303	1,173	1,433	1,352	0,858	1,847	28,160	92,90%	0,000
Depresión vs. no depresión	7	1,129	1,113	1,145	1,128	1,095	1,161	11,630	48,40%	0,071	3	1,110	1,073	1,146	1,098	1,039	1,158	4,670	57,20%	0,097
CCI ≤1 vs. CCI >1	4	1,070	1,023	1,117	1,077	0,942	1,213	11,920	74,80%	0,008	0									
Pauta terapéutica:																				
Monoterapia vs. combinada	6	0,855	0,827	0,882	1,443	0,939	1,948	1172,640	99,60%	0,000	4	1,188	1,127	1,248	1,371	0,922	1,820	105,470	97,20%	0,000
Combinación libre vs. c. fija	5	1,846	1,804	1,888	1,707	1,332	2,082	272,180	98,50%	0,000	1									
Antihipertensivo prescrito																				
IECA vs. ARAll	4	1,193	1,153	1,233	1,193	1,153	1,233	0,380	94,40%	0,000	5	1,179	1,160	1,197	1,355	1,142	1,569	345,450	98,80%	0,000
CCB vs. ARAll	3	1,287	1,254	1,320	1,464	1,033	1,894	222,650	99,10%	0,000	4	1,469	1,436	1,502	1,596	1,401	1,790	81,240	96,30%	0,000
BB vs. ARAll	3	1,932	1,892	1,972	1,893	1,312	2,474	338,770	99,40%	0,000	2	2,766	2,723	2,808	2,183	0,889	3,477	195,150	99,50%	0,000
Diurético vs. ARAll	9	2,314	2,294	2,335	2,339	1,654	3,024	7798,460	99,90%	0,000	10	2,685	2,671	2,699	2,021	1,306	2,736	14952,890	99,90%	0,000
CCB vs. IECA	2	1,132	1,123	1,141	1,665	0,577	2,752	1163,330	99,90%	0,000	1									
BB vs. IECA	2	1,143	1,129	1,156	1,665	0,538	2,792	1237,900	99,90%	0,000	1									
Diurético vs. IECA	12	1,461	1,450	1,472	1,748	1,552	1,944	2612,210	99,60%	0,000	6	2,189	2,181	2,197	1,975	1,420	2,531	13501,220	100,00%	0,000
Diurético vs. CCB	10	1,533	1,517	1,549	1,440	1,245	1,634	742,060	98,80%	0,000	5	1,837	1,818	1,856	1,578	1,260	1,896	450,020	99,10%	0,000
Diurético vs. BB	10	1,280	1,265	1,294	1,198	0,905	1,492	2170,400	99,60%	0,000	5	1,655	1,637	1,674	1,410	0,989	1,831	1262,610	99,70%	0,000

Asumiendo un modelo de efectos aleatorios (tabla 4.7), las muestras de mayor edad obtienen una mayor adherencia a los antihipertensivos tanto en los estudios que emplean OR como los que aplican HR (OR=1,49 IC= [1,25 1,74] I<sup>2</sup>=99,9) (HR= 1,05 IC= [0,74 1,35] I<sup>2</sup>= 99,7) (fig. 4.2).

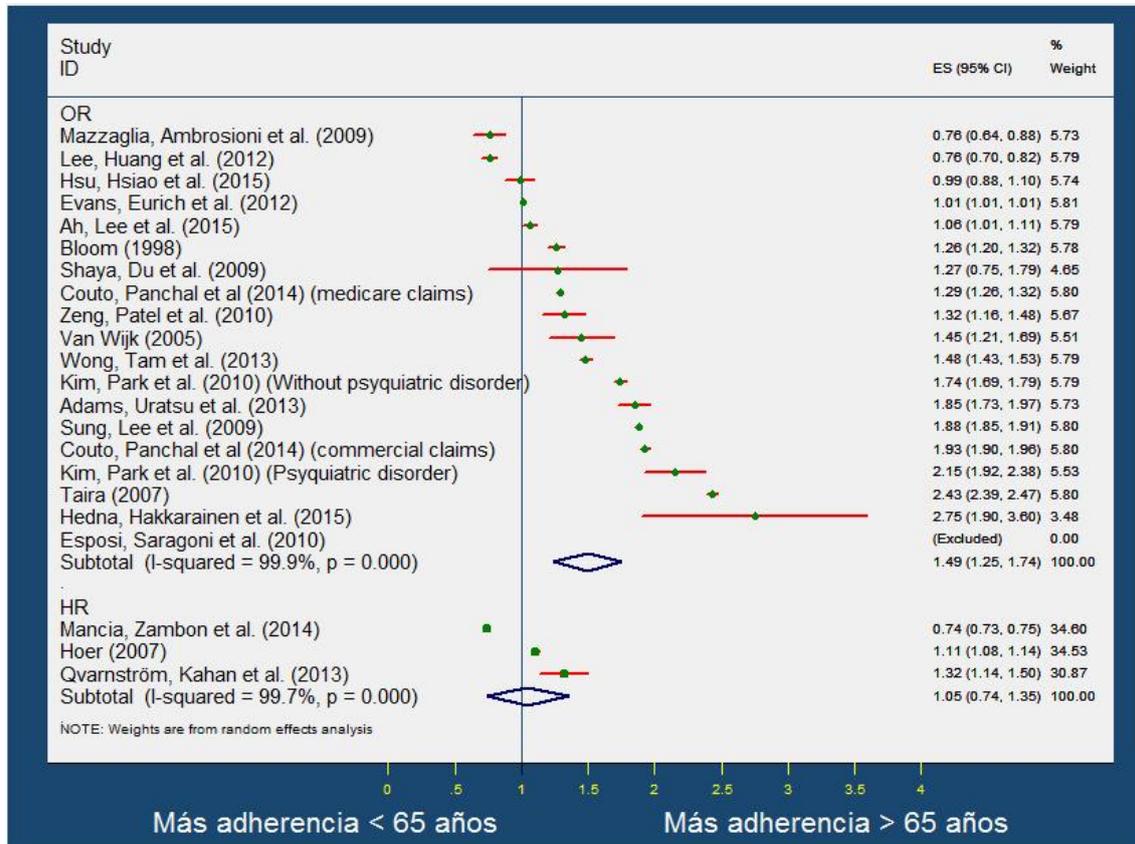


Figura 4.2. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos y edad.

En esta revisión sistemática, la influencia del sexo sobre la adherencia al tratamiento antihipertensivo es contradictoria, pues mientras dieciséis estudios obtienen una mayor adherencia en mujeres, catorce consiguen lo contrario, es decir, una mayor adherencia en los hombres (tabla 4.7).

Al comparar la etnia, las muestras formadas por individuos blancos obtienen una mayor adherencia que las constituidas por personas latinas, negras o asiáticas (fig. 4.3) (tabla 4.7).

Las muestras poblaciones que residen en una zona urbana consiguen una mejor adherencia al tratamiento antihipertensivo que las que residen en una zona rural, aunque este OR no es significativo (OR=1,13 IC= [0,90 1,36] I<sup>2</sup>=99,8) (tabla 4.7). También se obtiene una mayor adherencia en las muestras de pacientes diagnosticados de diabetes frente a no diabéticos (OR=1,15 IC= [1,01 1,29] I<sup>2</sup>=71,6) (HR=1,19 IC= [1,11 1,28] I<sup>2</sup>=83,9) (fig. 4.4) y aquellas cuyos pacientes no padecen depresión frente a las constituidas por pacientes diagnosticados de depresión (OR=1,13 IC= [1,1 1,16] I<sup>2</sup>=48,4) (HR=1,1 IC= [1,04 1,16] I<sup>2</sup>=57,2) (fig. 4.5) (tabla 4.7).

## Resultados

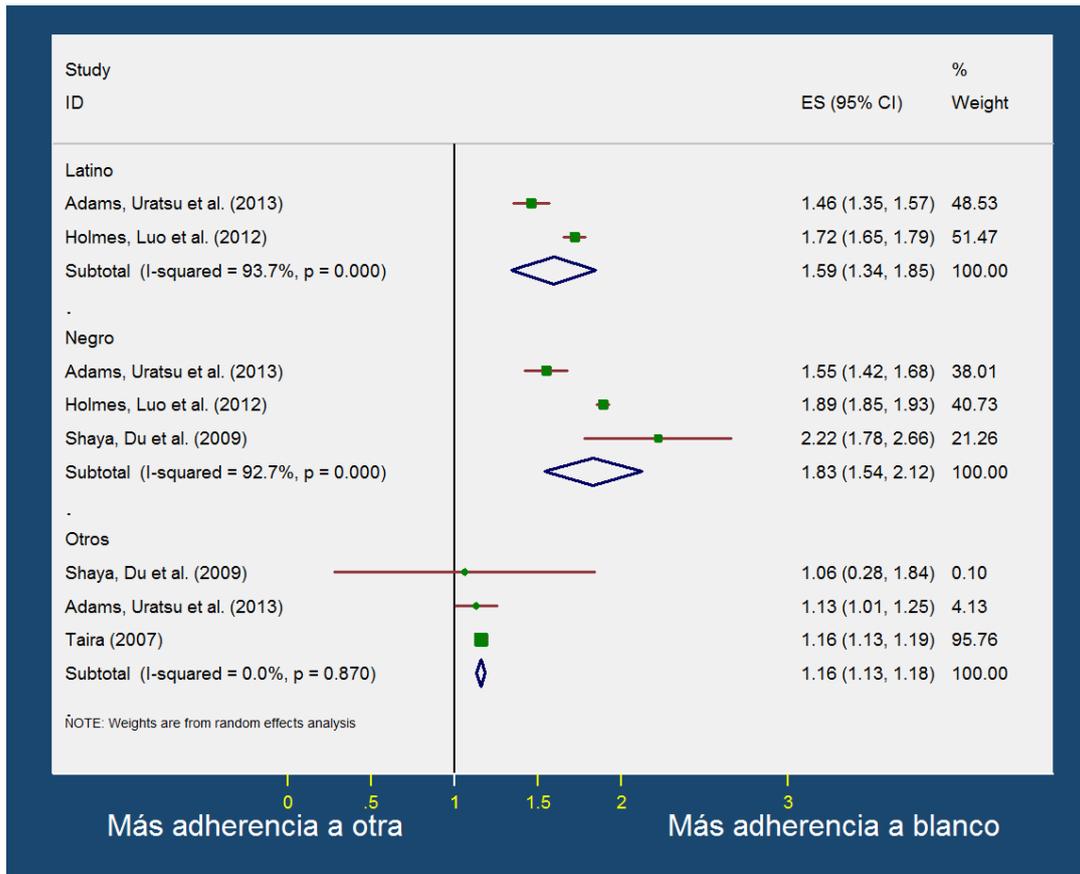


Figura 4.3. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos y etnia.

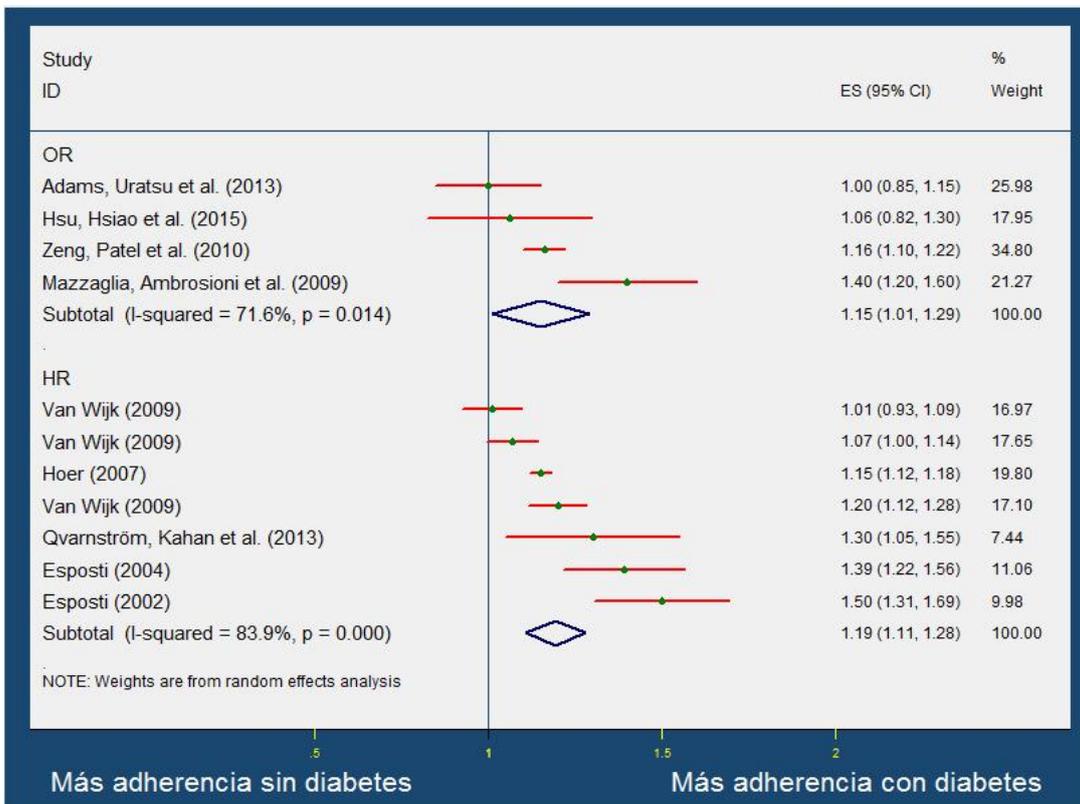


Figura 4.4. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos y diabetes.

## Resultados

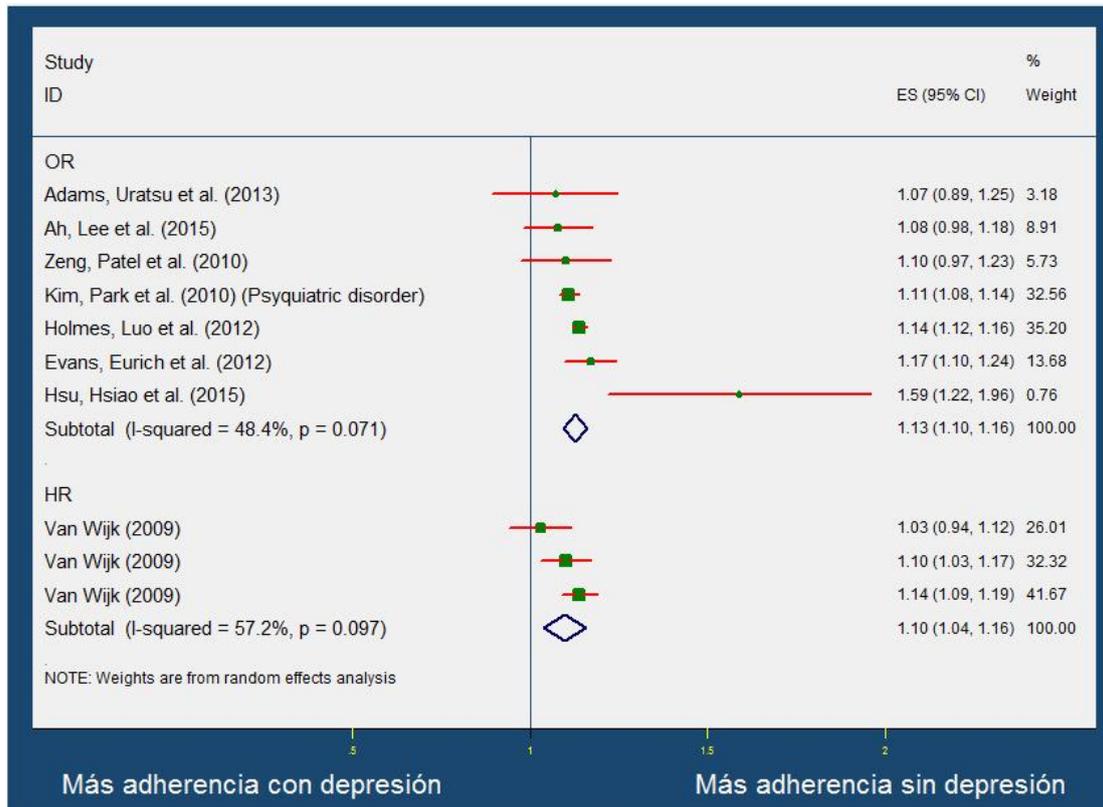


Figura 4.5. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos y depresión.

Las muestras de los pacientes a los que se prescribe una pauta terapéutica de combinación fija, es decir, cuando en una misma pastilla se combina más de un antihipertensivo, se observa una mayor adherencia que en las que se prescribe una combinación libre (OR=1,71 IC= [1,33 2,08] I<sup>2</sup>=98,5) (fig. 4.6) (tabla 4.7).

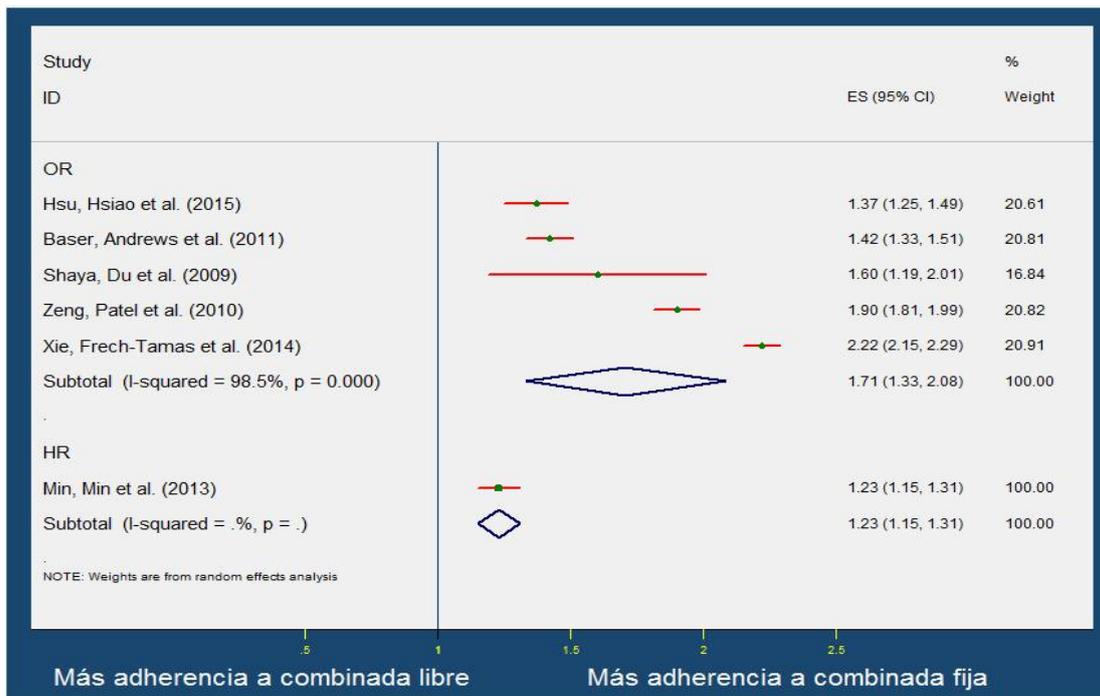


Figura 4.6. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos y combinación fija.

## Resultados

Al comparar los antihipertensivos de forma dicotómica, las muestras de los pacientes que toman ARAII obtienen una mayor tasa de adherencia que las que toman otros antihipertensivos (fig. 4.7- 4.10) (tabla 4.7).

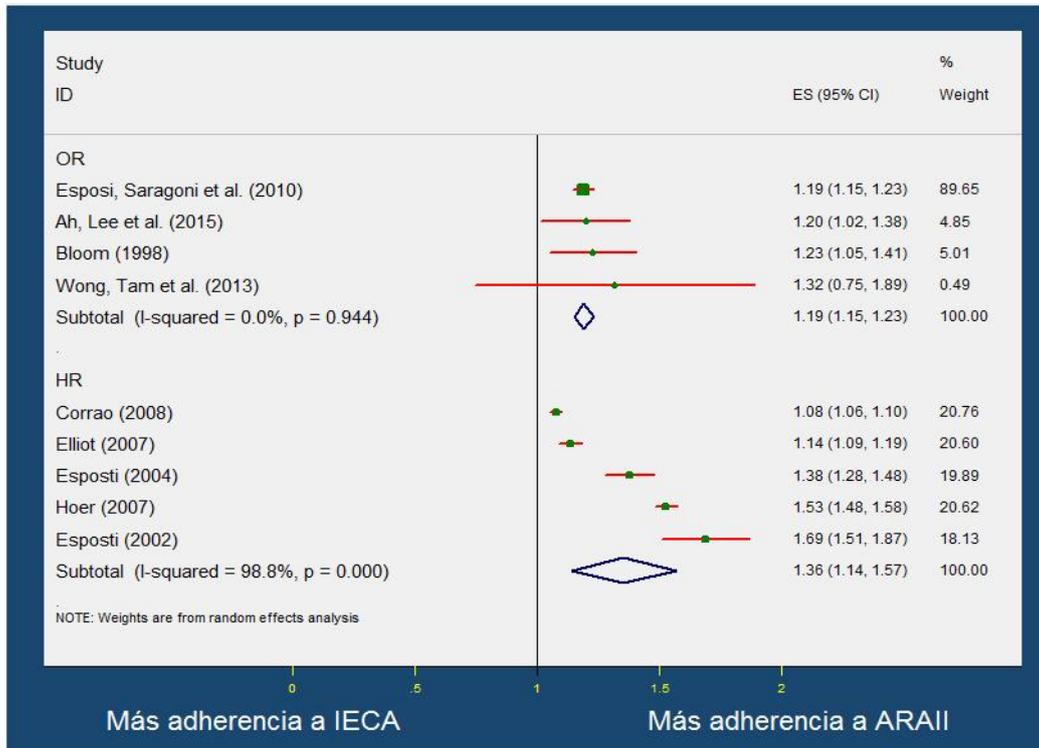


Figura 4.7. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos IECA vs. ARAII.

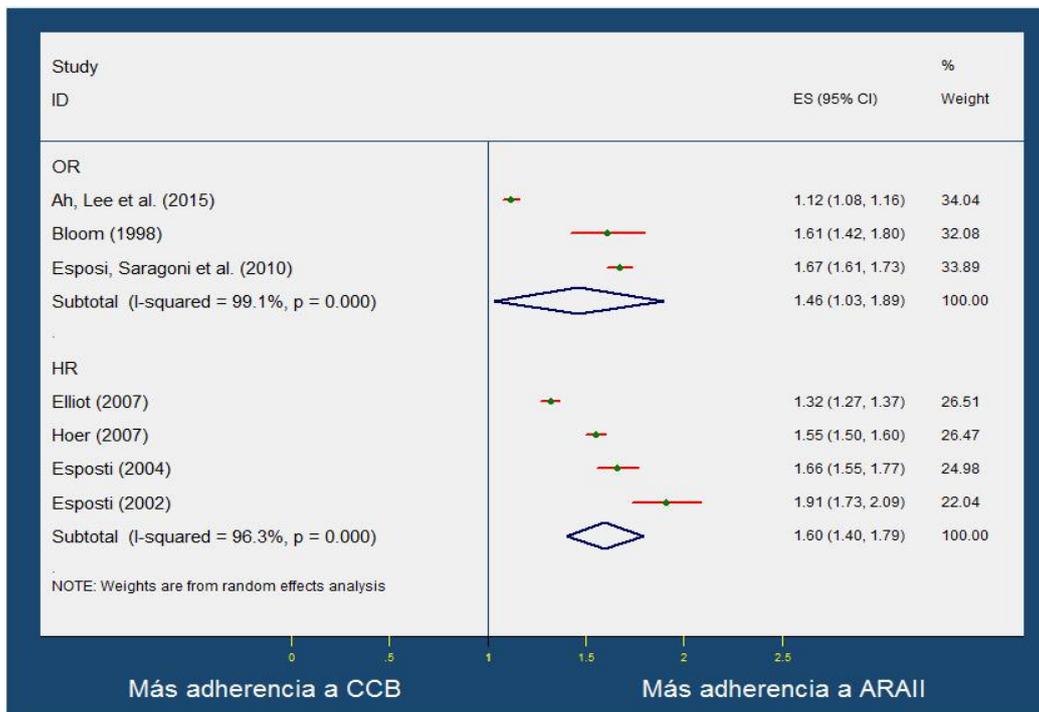


Figura 4.8. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos CCB vs. ARAII.

## Resultados

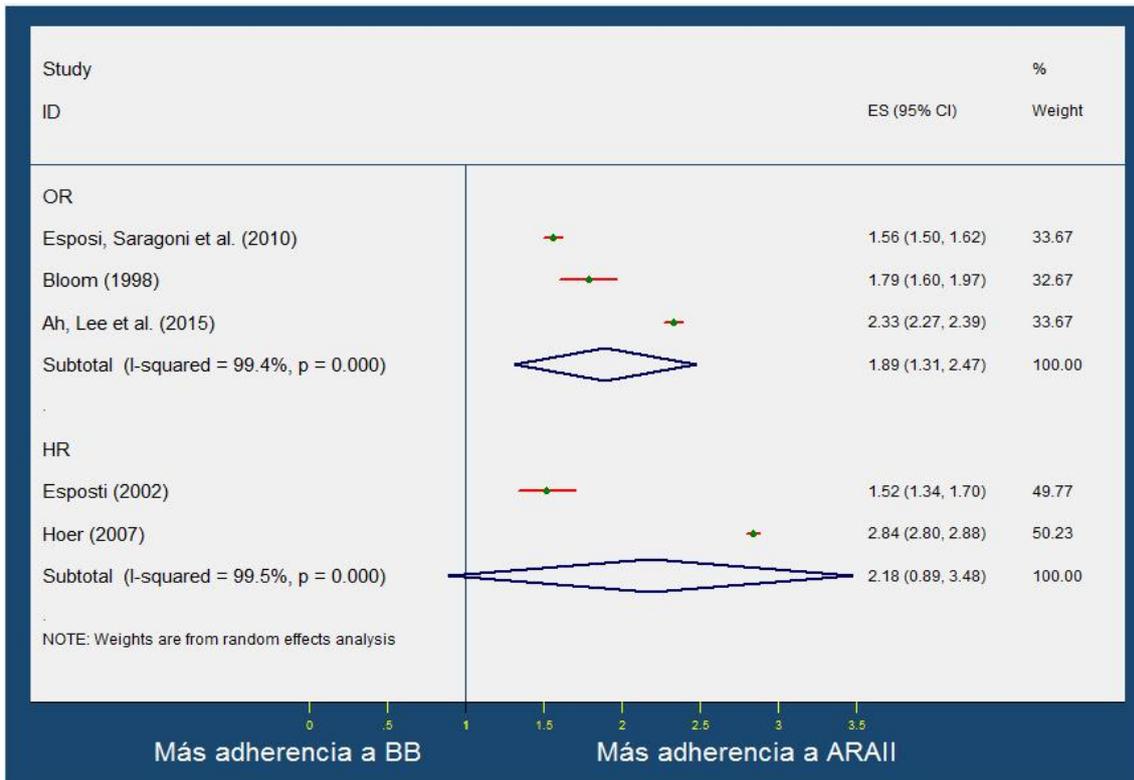


Figura 4.9. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos BB vs. ARAII.

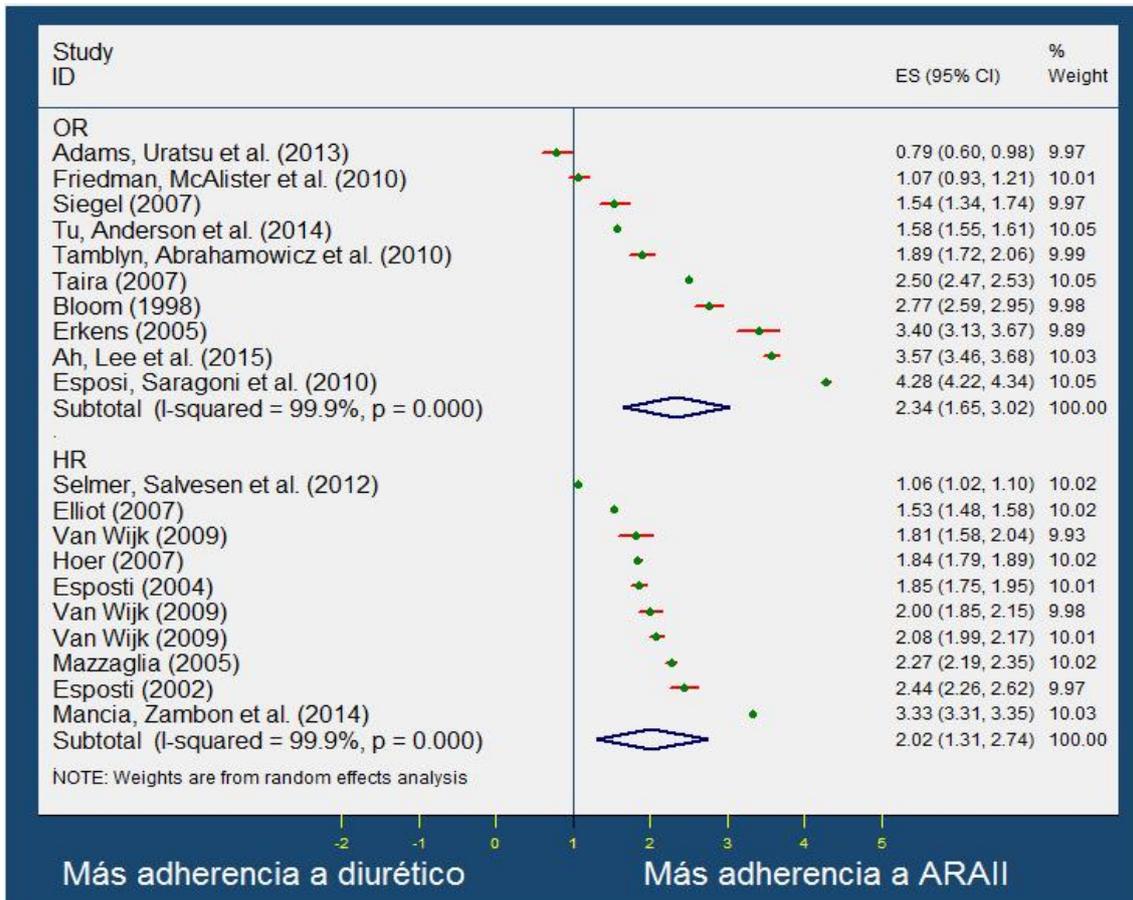


Figura 4.10. Forest plot OR y HR adherencia a los Diuréticos vs. ARAII.

## Resultados

Los IECA son el siguiente grupo de fármacos con el que se consigue una mayor adherencia al compararlo con el resto de antihipertensivos (figuras 4.11 y 4.12) (tabla 4.7).

En las muestras de personas a las que se les prescribe una pauta combinada frente a las que se les prescribe monoterapia también se observa una mayor adherencia (fig. 4.13). Las muestras de pacientes que toman diuréticos son las que peor adherencia consiguen (tabla 4.7).

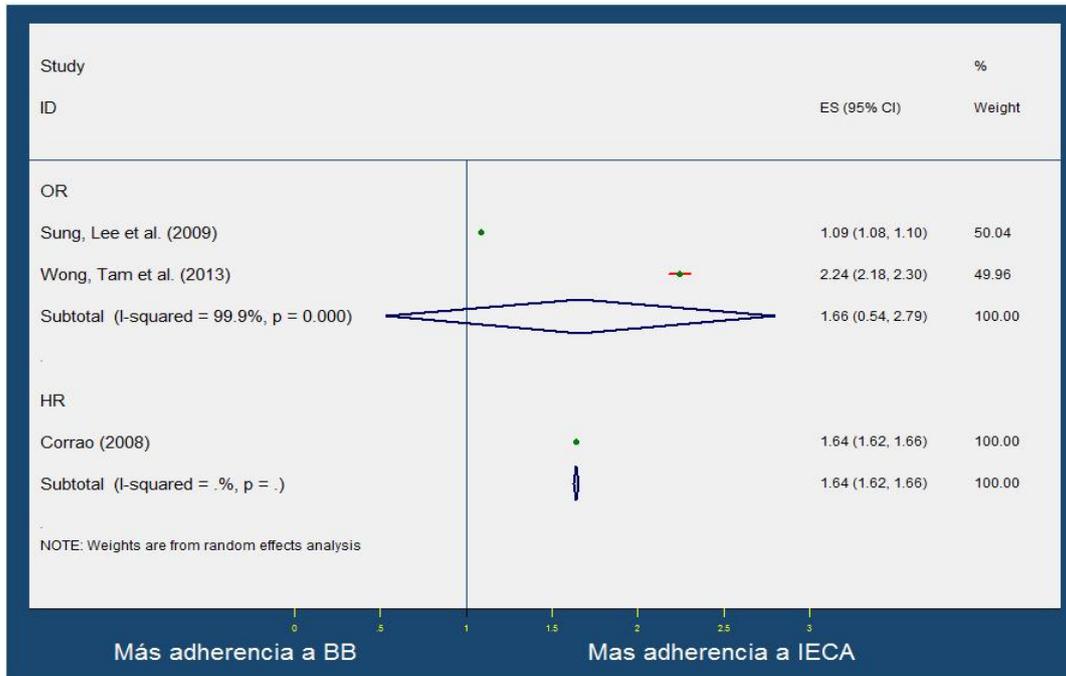


Figura 4.11. Forest plot OR y HR adherencia a los antihipertensivos BB vs. IECA.

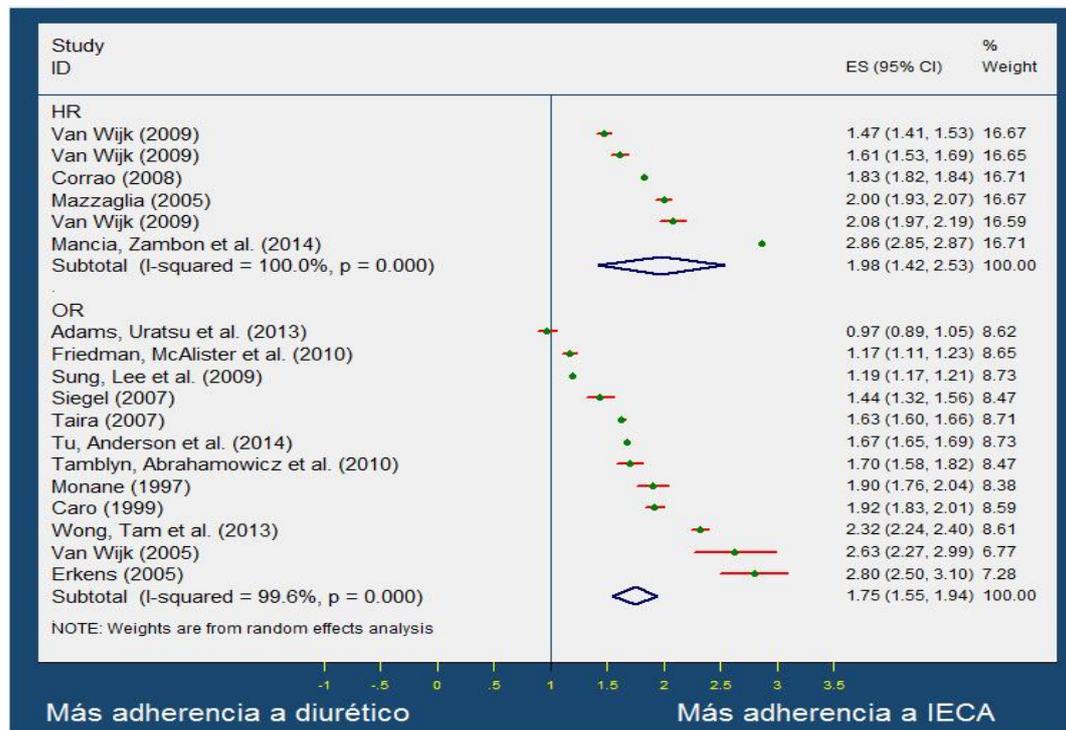


Figura 4.12. Forest plot OR y HR adherencia a los Diuréticos vs. IECA.

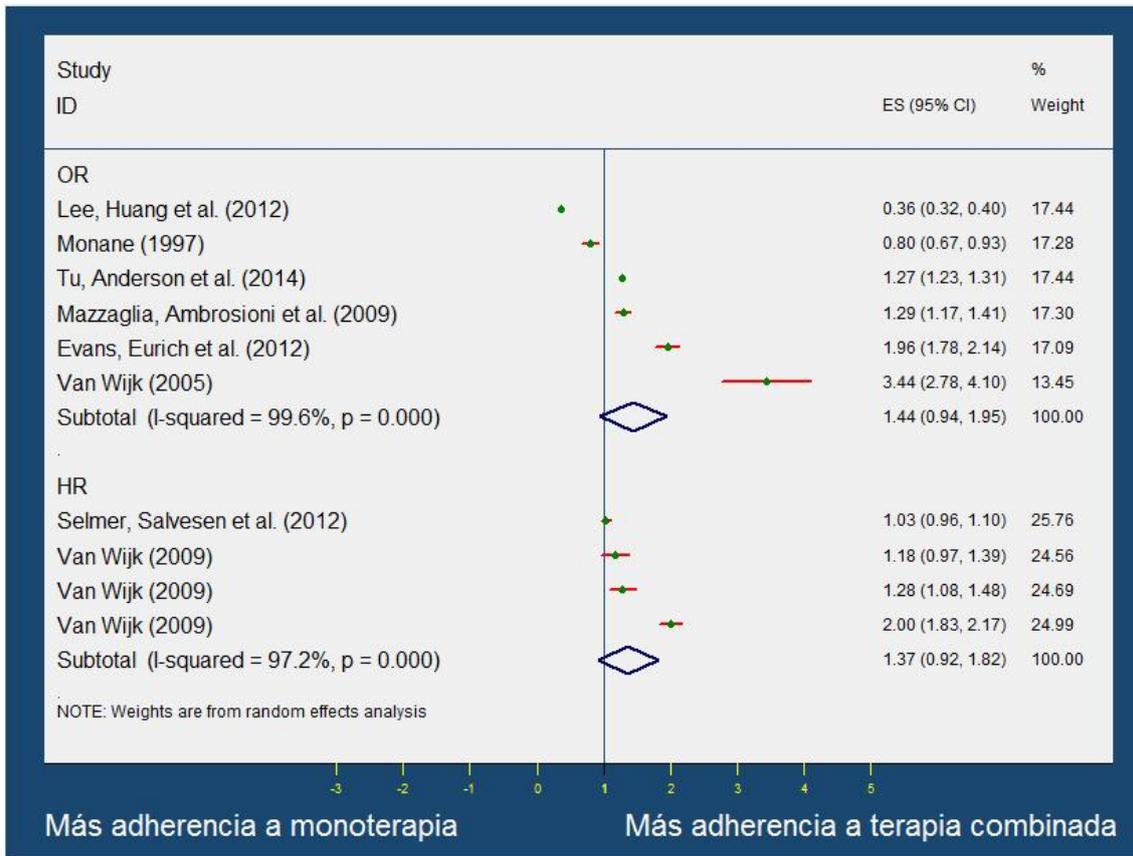


Figura 4.13. Forest plot OR y HR adherencia a la monoterapia vs. terapia combinada

En resumen, asumiendo un modelo de efectos aleatorios (tabla 4.7), la mayor adherencia a los antihipertensivos se asocia de forma significativa con muestras de personas: de mayor edad, de raza blanca, con diabetes, sin depresión y que toman ARAII, IECA y una pauta de antihipertensivos en combinación fija. Mientras que las muestras de personas que toman diuréticos, en comparación con otros antihipertensivos, son las que obtienen una menor adherencia.

Las muestras de pacientes que residen en una zona urbana frente a las que residen en una zona rural, las que padecen una enfermedad cardiaca frente a las que no la padecen, las que tienen un mayor índice de comorbilidad o una pauta combinada de antihipertensivos frente a monoterapia, aunque se asocian a una mayor adherencia, no obtienen diferencias significativas.

Se obtuvo una elevada heterogeneidad en las estimaciones de tamaño de efecto globales de todas estas variables. En los análisis bivariados, destinados a explicar esta heterogeneidad, resultaron significativas las siguientes variables de cada uno de los subgrupos y conjuntos creados:

- En el subgrupo “Edad”: el tamaño de la muestra, el número de personas que toman IECA, CCB, BB, diuréticos y el tamaño del *gap* (tabla 4.8).
- En el subgrupo “Hombres vs. Mujeres”: la calidad de los estudios y el continente donde se realizó el estudio (tabla 4.9 continuación).

- En el subgrupo “Mujeres vs. Hombres”: el número de personas que toman ARAII y diuréticos, el número de covariables por las que se ajusta (tabla 4.10), el continente y el tipo de cumplimiento (tabla 4.10 continuación).
- En el conjunto “Diuréticos vs ARAII”: edad media de las muestras, la calidad de los estudios (tabla 4.11) y el continente (tabla 4.11 continuación).
- En el conjunto “Diuréticos vs ARAII” (HR): tamaño de la muestra, IECA, ARAII, CCB, BB, tamaño del gap (tabla 4.12) y tipo de población (tabla 4.12 continuación).
- En el conjunto “Diuréticos vs. IECA”: el año en el que fueron recogidos los datos, el tamaño de la muestra, la duración del intervalo de persistencia, el nº de estimaciones que se extrajeron del estudio, el número de variables que el estudio empleó para ajustar el índice (tabla 4.13), el continente donde se llevó a cabo el estudio, el tipo de población y el tipo de cumplimiento registrado (tabla 4.13 continuación).
- En el conjunto “Diuréticos vs CCB”: el número de personas con CCB (tabla 4.14) el tipo de población y el tipo de adherencia (tabla 4.14 continuación).
- En el conjunto “Diuréticos vs BB”: tipo de población, tipo de adherencia (tabla 4.15), *naive* e IECA, CCB, BB, diuréticos (tabla 4.15 continuación).

## Resultados

Tabla 4.8. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Edad

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	19	-0,006	0,792	0,00%
Año recogida	19	0,010	0,624	0,00%
Duración estudio	19	0,000	0,804	0,00%
Tamaño muestra	19	0,000	0,014	33,58%
Calidad	19	-0,102	0,251	0,00%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	19	0,000	0,006	39,58%
Mujeres	19	0,000	0,026	28,31%
Edad media	10	0,048	0,072	0,00%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	9	0,000	0,167	61,46%
IECA	8	0,000	<,0001	54,53%
ARAI	7	0,000	0,051	0,00%
CCB	9	0,000	<,0001	86,48%
BB	9	0,000	<,0001	82,84%
Diurético	9	0,000	<,0001	82,84%
<b>Adherencia</b>				
Gap	3	-0,010	0,019	68,37%
Persistencia	18	0,008	0,775	0,94%
Número OR	19	-0,036	0,233	14,46%
Número variables ajuste	16	0,081	0,400	0,00%

Tabla 4.8. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	8			
Europa Occidental	4	-0,208	0,539	0,00%
Asia	7	-0,119	0,667	
<b>Financiación</b>				
Sí	10			
No	9	0,131	0,590	0,00%
<b>Tipo población</b>				
Primera	4			
Continua	7	0,248	0,377	24,64%
Naive	8	-0,413	0,130	
<b>Calidad</b>				
Regular	5			
Buena	11	-0,060	0,832	0,00%
Excelente	3	-0,418	0,272	
<b>Tipo</b>				
Cumplimiento	13			
Persistencia	3	-0,016	0,963	0,00%
Ambas	3	-0,413	0,216	
<b>Cumplimiento</b>				
MPR	5			
PDC	7	0,130	0,703	0,00%
CMA	4	0,386	0,318	

## Resultados

Tabla 4.9. Análisis bivariado. Efectos mixtos. Hombres vs. Mujeres

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Estudio				
Año publicación	11	-0,014	0,350	2,07%
Año recogida	11	-0,005	0,443	0,00%
Duración estudio	11	0,000	0,648	0,00%
Tamaño muestra	11	0,000	0,145	9,36%
Calidad	11	0,0528	0,007	43,36%
Sociodemográficas				
Hombres	10	0,000	0,261	1,38%
Mujeres	10	0,000	0,178	7,51%
Edad media	7	-0,003	0,716	0,00%
Antihipertensivos				
Naive	6	0,000	0,253	4,60%
IECA	7	0,000	0,378	0,00%
ARAI	5	0,000	0,660	0,00%
CCB	7	0,000	0,179	11,51%
BB	7	0,000	0,322	0,00%
Diurético	7	0,000	0,590	0,00%
Adherencia				
Gap	3	0,002	0,214	70,68%
Persistencia	11	-0,003	0,911	0,00%
Número OR	11	0,007	0,648	0,00%
Número variables ajuste	8	-0,028	0,210	8,42%

Tabla 4.9. Continuación.

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Continente				
América Norte	6			
Europa Occidental	2	0,302	<,0001	82,02%
Asia	3	0,001	0,983	
Financiación				
Si	5			
No	6	0,057	0,415	0,00%
Tipo población				
Primera	5			
Continua	3	-0,081	0,368	0,00%
Naive	3	-0,008	0,927	
Calidad				
Regular	2			
Buena	7	0,065	0,240	61,79%
Excelente	2	0,251	0,000	
Tipo				
Cumplimiento	5			
Persistencia	3	-0,006	0,949	0,00%
Ambas	3	-0,031	0,739	
Cumplimiento				
MPR	4			
PDC	3	0,123	0,258	0,00%
CMA	1	-0,061	0,672	

## Resultados

Tabla 4.10. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Mujeres vs Hombres

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	10	-0,001	0,937	0,00%
Año recogida	10	0,000	0,995	0,00%
Duración estudio	10	0,000	0,621	0,00%
Tamaño muestra	10	0,000	0,734	0,00%
Calidad	10	0,005	0,877	0,00%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	10	0,000	0,773	0,00%
Mujeres	10	0,000	0,705	0,00%
Edad media	4	-0,001	0,992	0,00%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	10	-0,001	0,937	0,00%
ARAI	3	0,000	<,0001	100,00%
CCB	3	0,000	0,816	0,00%
BB	3	0,000	0,858	0,00%
Diurético	3	0,000	<,0001	100,00%
<b>Adherencia</b>				
Persistencia	9	0,007	0,567	0,00%
Número OR	10	-0,012	0,454	0,00%
Número variables ajuste	9	-0,105	0,023	35,34%

Tabla 4.10. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	4			
Europa Occidental	2	0,260	0,001	54,91%
Asia	4	0,023	0,608	
<b>Financiación</b>				
Si	6			
No	4	0,003	0,962	0,00%
<b>Tipo población</b>				
Primera	1			
Continua	5	-0,096	0,362	0,00%
Naive	4	-0,004	0,975	
<b>Calidad</b>				
Regular	4			
Buena	5	0,034	0,645	0,00%
Excelente	1	0,077	0,517	
<b>Tipo</b>				
Cumplimiento	8			
Persistencia	1	0,151	0,336	0,00%
Ambas	1	-0,009	0,935	
<b>Cumplimiento</b>				
MPR	2			
PDC	4	0,150	0,001	70,83%
CMA	3	0,025	0,591	

## Resultados

Tabla 4.11. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Diuréticos vs. ARAII

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Estudio				
Año publicación	9	-0,015	0,857	0,00%
Año recogida	9	0,092	0,148	12,26%
Duración estudio	9	-0,0023	0,086	19,75%
Tamaño muestra	9	0,000	0,211	6,64%
Calidad	9	0,726	0,008	43,56%
Sociodemográficas				
Hombres	8	0,000	0,279	2,33%
Mujeres	8	0,000	0,541	0,00%
Edad media	7	-0,128	0,007	51,30%
Antihipertensivos				
Naive	9	-0,015	0,857	0,00%
IECA	7	0,000	0,242	5,76%
ARAII	6	0,000	0,449	0,00%
CCB	7	0,000	0,501	0,00%
BB	7	0,000	0,360	0,00%
Diurético	7	0,000	0,269	3,55%
Adherencia				
Gap	3	-0,025	0,158	33,63%
Persistencia	9	-0,304	0,343	0,00%
Número OR	9	0,090	0,754	0,00%
Número variables ajuste	8	-0,234	0,190	9,37%

Tabla 4.11. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Continente				
América Norte	6			
Europa Occidental	2	1,958	0,000	65,98%
Asia	1	1,678	0,014	
Financiación				
Si	4			
No	5	-0,087	0,911	0,00%
Tipo población				
Primera	3			
Continua	2	-0,289	0,786	0,00%
Naive	4	0,596	0,504	
Calidad				
Regular				
Buena	8			29,13%
Excelente	1	1,992	0,039	
Tipo				
Cumplimiento	3			
Persistencia	5	-0,638	0,430	0,00%
Ambas	1	0,794	0,534	
Cumplimiento				
MPR	4			
PDC	1	2,109	0,088	32,36%
CMA				

## Resultados

Tabla 4.12. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Diuréticos vs. ARAII (HR)

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	10	0,017	0,771	0,00%
Año recogida	10	-0,033	0,704	0,00%
Duración estudio	10	-0,0006	0,762	0,00%
Tamaño muestra	10	0,000	0,003	47,81%
Calidad	10	-0,393	0,147	10,99%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	10	0,000	0,003	46,55%
Mujeres	10	0,000	0,002	48,70%
Edad media	5	0,198	0,308	1,11%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	10	0,017	0,771	0,00%
IECA	9	0,000	0,001	58,99%
ARAI	9	0,000	0,001	58,60%
CCB	9	0,000	0,001	58,68%
BB	8	0,000	0,006	48,73%
Diurético	9	0,000	0,224	5,82%
<b>Adherencia</b>				
Gap	3	1,879	<,0001	
Persistencia	10	-0,267	0,054	23,28%
Número OR	10	0,098	0,326	0,00%
Número variables ajuste	10	0,073	0,573	0,00%

Tabla. 4.12. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	3			
Europa Occidental	7	0,345	0,417	0,00%
Asia				
<b>Financiación</b>				
Si	8			
No	2	0,219	0,661	0,00%
<b>Tipo población</b>				
Primera	1			
Continua				54,46%
Naive	9	-1,458	0,001	
<b>Calidad</b>				
Regular	4		0,331	
Buena	6	0,378		0,00%
Excelente				
<b>Tipo</b>				
<b>Cumplimiento</b>				
Persistencia	8			0,00%
Ambas	2	-0,421	0,382	

## Resultados

Tabla 4.13. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Diuréticos vs. IECA

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	12	-0,036	0,112	0,00%
Año recogida	12	-0,036	0,003	39,34%
Duración estudio	12	0,000	0,476	0,00%
Tamaño muestra	12	0,000	0,021	16,43%
Calidad	12	0,053	0,541	0,00%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	11	0,000	0,057	0,00%
Mujeres	11	0,000	0,067	0,00%
Edad media	7	0,005	0,818	0,00%
Blancos	3	0,000	0,340	0,01%
Negros	3	0,000	0,209	26,35%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	8	0,000	0,213	0,00%
IECA	9	0,000	0,091	0,00%
ARAI	6	0,000	0,188	0,00%
CCB	10	0,000	0,166	0,00%
BB	10	0,000	0,336	0,00%
Diurético	10	0,000	0,336	0,00%
<b>Adherencia</b>				
Persistencia	12	0,088	<b>0,005</b>	19,21%
Número OR	12	-0,135	<b>0,025</b>	0,00%
Número variables ajuste	10	-0,145	<b>0,017</b>	0,00%

Tabla 4.13. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	8			
Europa Occidental	2	0,203	0,001	47,47%
Asia	2	1,168	0,524	
<b>Financiación</b>				
Si	7	-0,350	0,285	
No	5			0,34%
<b>Tipo población</b>				
Primera	5			
Continua	2	0,072	0,858	25,24%
Naive	5	0,706	0,022	
<b>Calidad</b>				
Regular	1			
Buena	9	-0,248	0,687	0,00%
Regular	2	0,191	0,789	
<b>Tipo</b>				
Cumplimiento	5			
Persistencia	6	0,265	0,414	8,44%
Ambas	1	-0,725	0,214	
<b>Cumplimiento</b>				
MPR	3			
PDC	2	0,701	0,003	67,62%
CMA	1	-0,224	0,443	

## Resultados

Tabla 4.14. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Diuréticos vs. CCB

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	10	-0,026	0,133	13,07%
Año recogida	10	-0,023	0,089	17,12%
Duración estudio	10	0,0005	0,311	0,00%
Tamaño muestra	10	0,000	0,678	0,00%
Calidad	10	0,022	0,787	0,00%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	9	0,000	0,625	0,00%
Mujeres	9	0,000	0,452	0,00%
Edad media	6	-0,014	0,495	0,00%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	6	0,000	0,275	9,73%
IECA	7	0,000	0,238	8,00%
ARAI	5	0,000	0,545	0,00%
CCB	8	0,000	0,001	68,19%
BB	8	0,000	0,281	1,78%
Diurético	8	0,000	0,188	10,20%
<b>Adherencia</b>				
Persistencia	10	0,025	0,503	0,00%
Número OR	10	-0,075	0,100	19,79%
Número variables ajuste	9	-0,011	0,851	0,00%

Tabla 4.14. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	8			
Europa Occidental	2	-0,011	0,969	0,00%
Asia				
<b>Financiación</b>				
Si	7			
No	3	-0,091	0,689	0,00%
<b>Tipo población</b>				
Primera	3			
Continua	2	0,5573	0,008	45,50%
Naive	5	0,378	0,030	
<b>Calidad</b>				
Regular	1			
Buena	8	-0,112	0,753	0,00%
Excelente	1	0,190	0,690	
<b>Tipo</b>				
Cumplimiento	3			
Persistencia	6	-0,3208	0,033	57,09%
Ambas	1	-0,782	0,001	
<b>Cumplimiento</b>				
MPR	3			
PDC	1	0,209	0,647	0,00%
CMA	4			

## Resultados

Tabla 4.15. Análisis bivariado. Efectos mixtos.  
Diuréticos vs. BB

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	10	-0,020	0,285	2,11%
Año recogida	10	-0,010	0,505	0,00%
Duración estudio	10	-0,0001	0,853	0,00%
Tamaño muestra	10	0,000	0,543	0,00%
Calidad	10	0,031	0,698	0,00%
<b>Sociodemográficas</b>				
Hombres	9	0,000	0,794	0,00%
Mujeres	9	0,000	0,584	0,00%
Edad media	6	-0,024	0,321	1,20%
<b>Antihipertensivos</b>				
Naive	6	0,000	0,004	63,00%
IECA	7	0,000	0,001	66,32%
ARAII	5	0,000	0,274	6,56%
CCB	8	0,000	0,007	57,49%
BB	8	0,000	0,057	34,01%
Diurético	8	0,000	0,024	44,70%
<b>Adherencia</b>				
Persistencia	10	-0,049	0,112	14,77%
Número OR	10	-0,063	0,191	7,35%
Número variables ajuste	9	0,011	0,834	0,00%

Tabla 4.15. Continuación

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Continente</b>				
América Norte	8			
Europa Occidental	2	-0,138	0,607	0,00%
Asia				
<b>Financiación</b>				
Si	7			
No	3	-0,130	0,558	0,00%
<b>Tipo población</b>				
Primera	3			
Continua	2	0,593	0,005	44,50%
Naive	5	0,318	0,064	
<b>Calidad</b>				
Regular	1			
Buena	8	-0,082	0,821	0,00%
Excelente	1	0,150	0,756	
<b>Tipo</b>				
Cumplimiento	3			
Persistencia	6	-0,3771	0,043	29,46%
Ambas	1	-0,562	0,061	
<b>Cumplimiento</b>				
MPR	3			
PDC	1	0,129	0,832	0,00%
CMA				

Las variables que resultaron significativas en los análisis bivariados se introdujeron en modelos de regresión lineal multivariantes. El escaso número de variables que resultaron significativas en los modelos bivariantes, el pequeño número de estudios que registraron algunas de estas variables, así como la pérdida de significación estadística de algunas de las variables seleccionadas al introducirlas en los modelos multivariantes limitó el número de ecuaciones posibles. Los modelos multivariantes estimados fueron:

- Edad. El 99,95% de la variabilidad del índice de tamaño de efecto se puede predecir ( $k=8$ ) con la ecuación constituida por las variables: tamaño de muestra, y el número de personas que consumían IECA, CCB y BB (tabla 4.16).
- Diuréticos vs. ARAll. El 90,6% de la variabilidad del OR se predice ( $k=7$ ) por la edad media de los participantes y el continente donde se llevó a cabo el estudio (tabla 4.17).
- Diuréticos vs. ARAll. El 80,64% de la variabilidad del HR se predice ( $k=9$ ) por el número de mujeres que participan en el estudio y el número de personas a las que se les prescribió IECA (tabla 4.18).
- Diuréticos vs. BB. El 97,72% y el 100% de la variabilidad se predice ( $k=6$ ) por el tipo de adherencia o el ser *naïve* al tratamiento antihipertensivo (tabla 4.19) o ser *naïve* al tratamiento antihipertensivo y la prescripción de CCB (tabla 4.20).

Tabla 4.16. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Edad.

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Tamaño de la muestra		-0,0000156	0,008	
IECA		0,0000234	0,015	
CCB	8	0,0000205	0,004	99,95%
BB		0,000019	0,009	
Constante		1,277629	0,000	

Tabla 4.17. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARAll.

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Edad media		-0,080722	0,026	
Continente	7	0,3633354	0,009	90,91%
Constante		6,083142	0,02	

## Resultados

Tabla 4.18. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. ARAll (HR).

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Mujeres		0,0000571	0,029	
IECA	9	-0,0001042	0,041	80,64%
Constante		2,023815	0	

Tabla 4.19. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs. BB.

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Naive		-2,43E-06	0,007	
Tipo de adherencia	6	-0,2237129	0,025	97,72%
Constante		1,737117	0,001	

Tabla 4. 20. Análisis multivariante. Efectos mixtos. Diuréticos vs BB.

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Naive		-1,43E-06	0,022	
CCB	6	-0,0000117	0,014	100%
Constante		1,36149	0	

Por último, los análisis de sensibilidad destinados a determinar la influencia de cada estudio en la estimación global del índice de tamaño de efecto se llevaron a cabo en todos los grupos integrados por, al menos, 4 estimaciones (fig. 4.14-4.37). Estos análisis detectaron cuatro estudios que ejercían una influencia más marcada en las estimaciones globales de tamaño de efecto:

- El estudio número 24, en el subgrupo “Edad”. La retirada de este estudio disminuyó la precisión de la estimación global (fig. 4.14).
- El estudio número 18, en el subgrupo “Hombre vs. Mujer”. Su eliminación provocó una reducción marcada tanto en la estimación global como de su intervalo de confianza (fig. 4.15). En el grupo IECA vs. ARAll, al retirar este estudio, también se observó una disminución de la precisión de la estimación global (fig. 4.23).
- El estudio número 26, en el subgrupo “Monoterapia” (fig. 4.21) y en el grupo “Diurético vs. IECA” (fig. 4.25). En ambos grupos su retirada incrementó la estimación global y la precisión del intervalo de confianza
- El estudio número 17a, en el subgrupo “Monoterapia”. Su supresión redujo la estimación global y el intervalo de confianza (fig. 4.31).

## Resultados

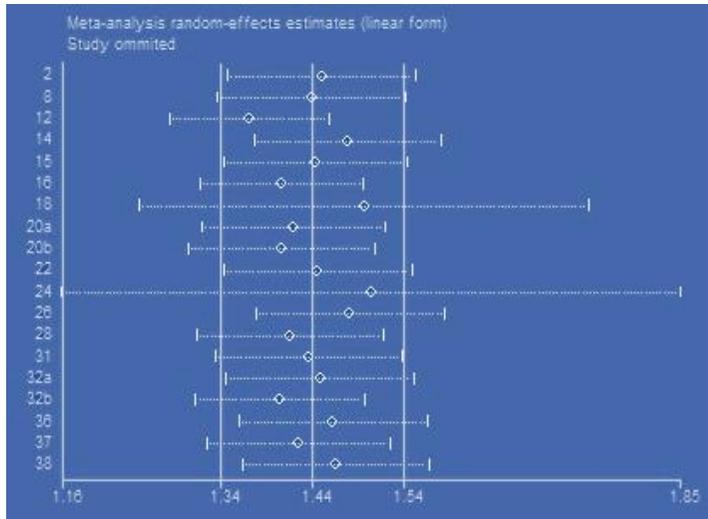


Figura 4.14. Análisis de sensibilidad. Edad. OR

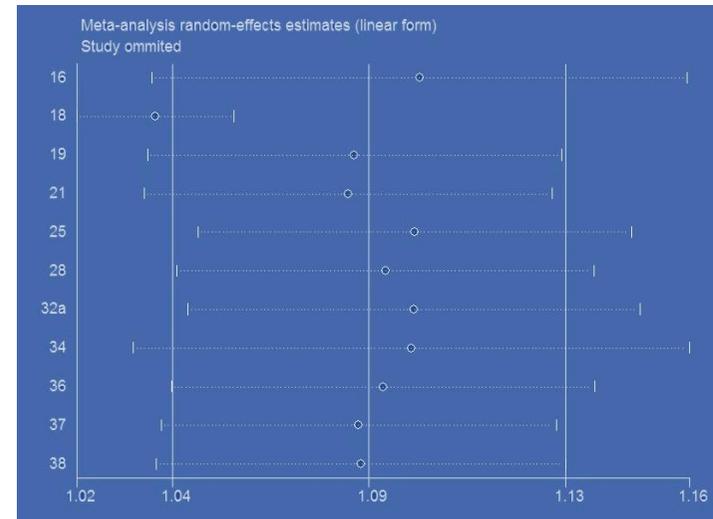


Figura 4.15. Análisis de sensibilidad. Hombre vs. Mujer OR

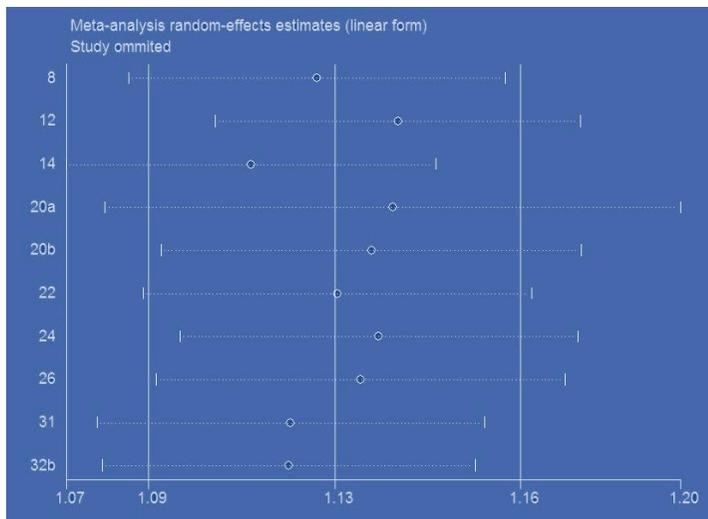


Figura 4.16. Análisis de sensibilidad. Mujer vs. Hombre. OR

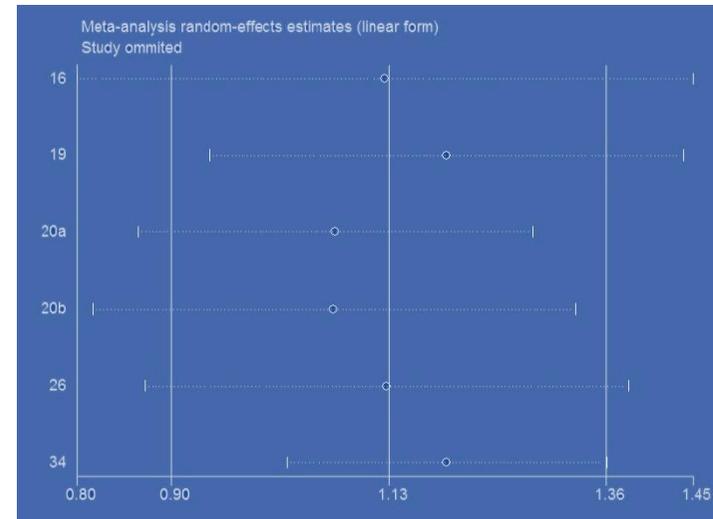


Figura 4.17. Análisis de sensibilidad. Residencia. OR

## Resultados

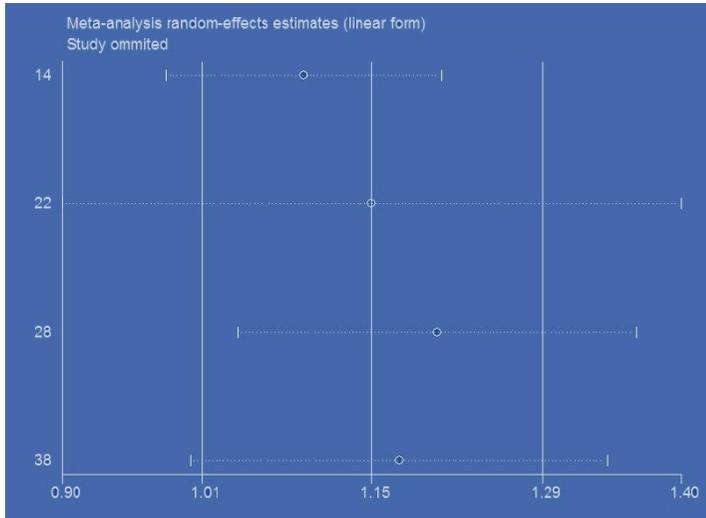


Figura 4.18. Análisis de sensibilidad. Diabetes. OR

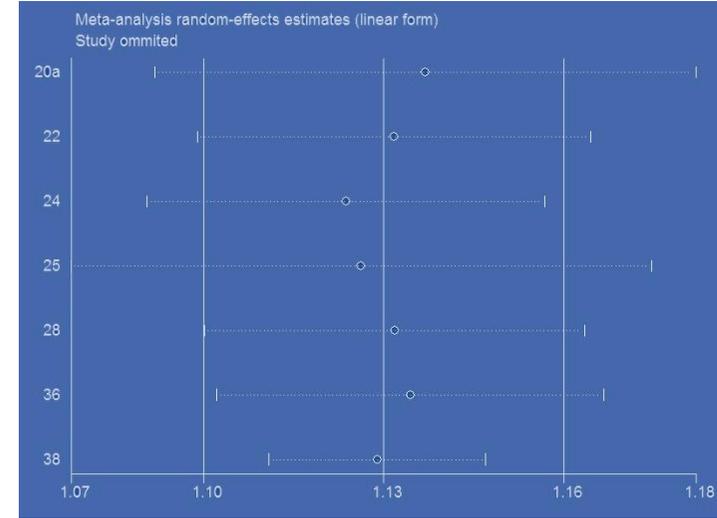


Figura 4.19. Análisis de sensibilidad. Depresión. OR

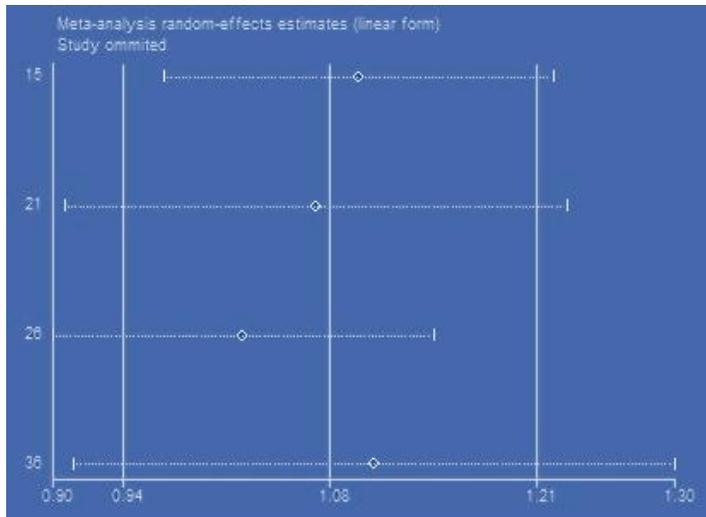


Figura 4.20 Análisis de sensibilidad. CCI. OR

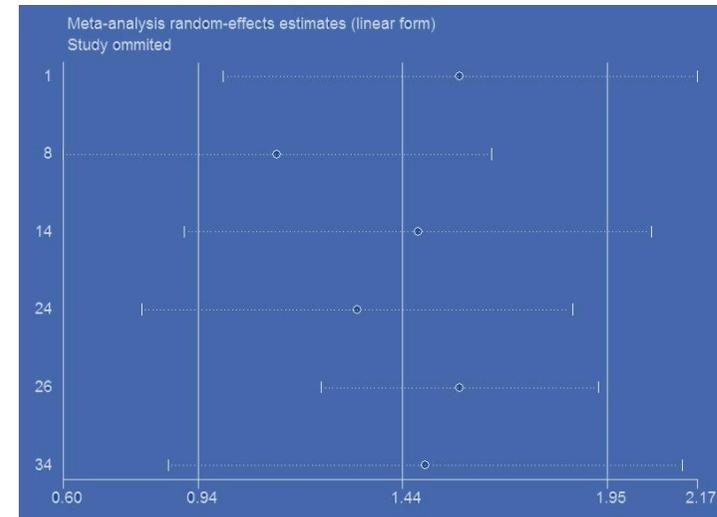


Figura 4.21. Análisis de sensibilidad. Monoterapia. OR

## Resultados

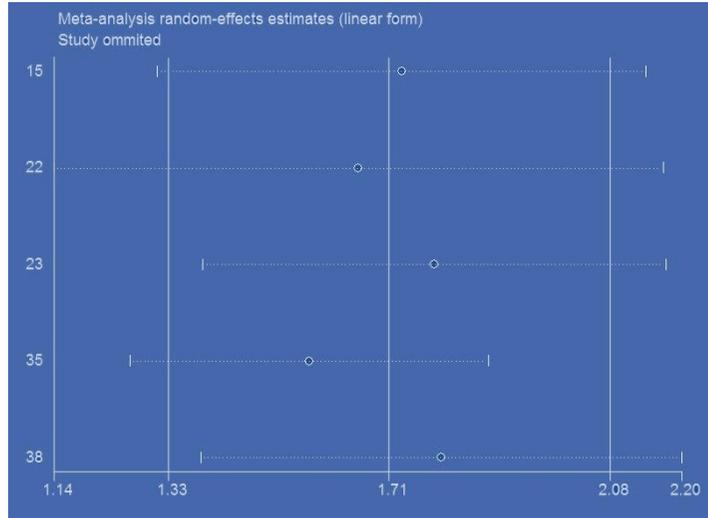


Figura 4.22. Análisis de sensibilidad. Combinación. OR

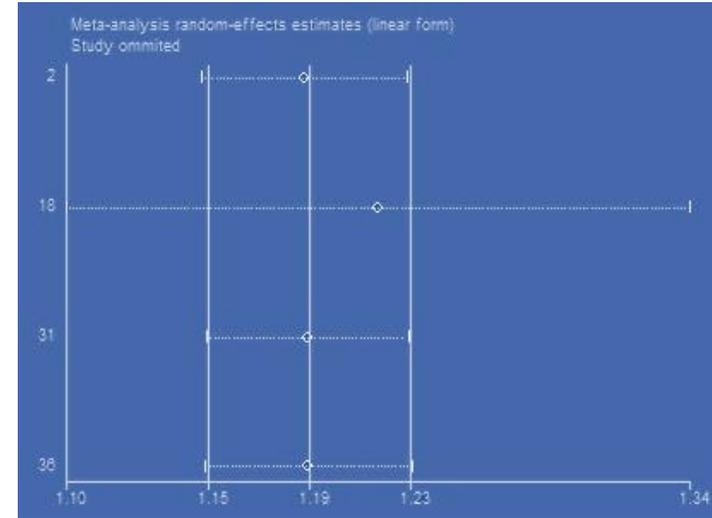


Figura 4.23. Análisis de sensibilidad. IECA vs. ARAII. OR

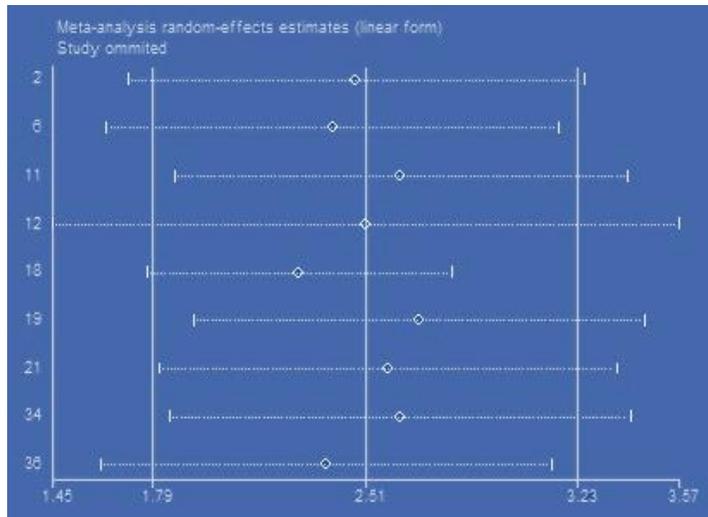


Figura 4.24. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. ARAII. OR

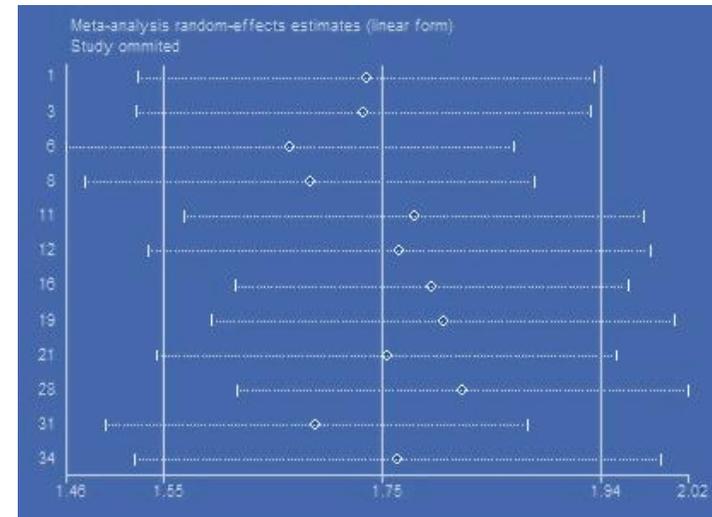


Figura 4.25. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. IECA. OR

## Resultados

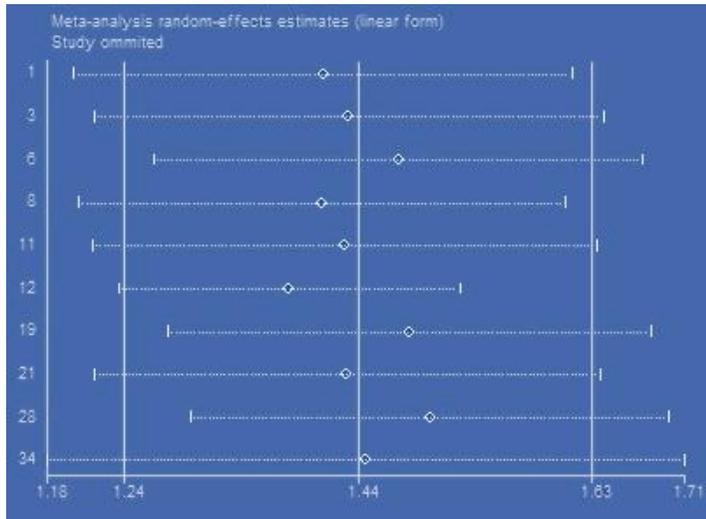


Figura 4.26. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. CCB. OR

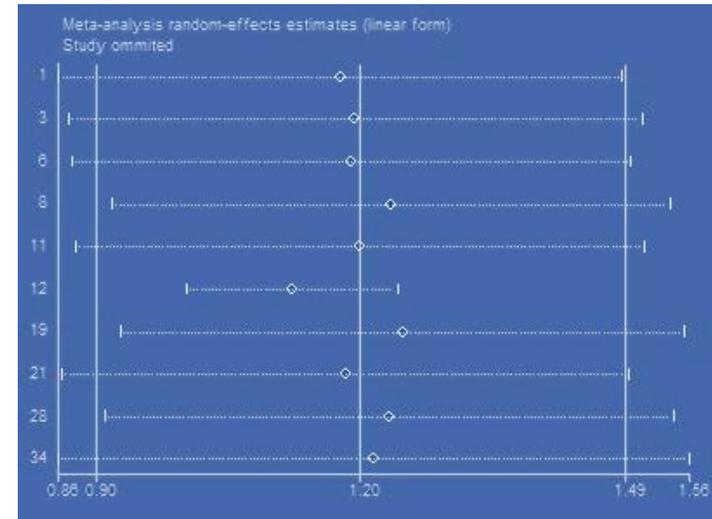


Figura 4.27. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. BB. OR

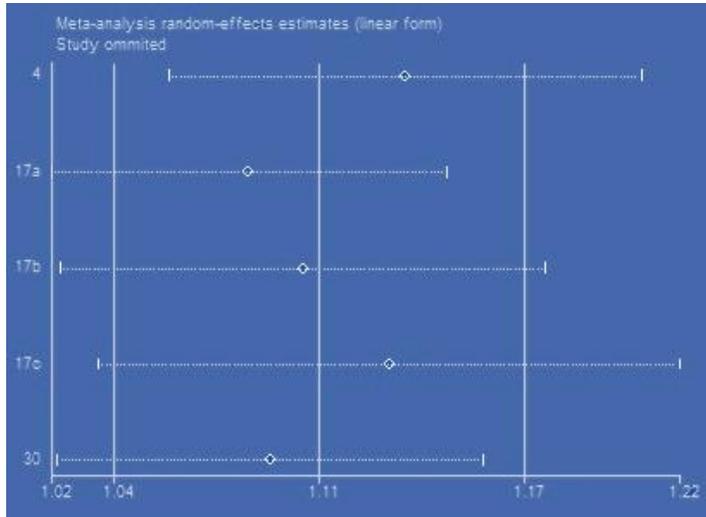


Figura 4.28. Análisis de sensibilidad. Hombre vs. Mujer. HR

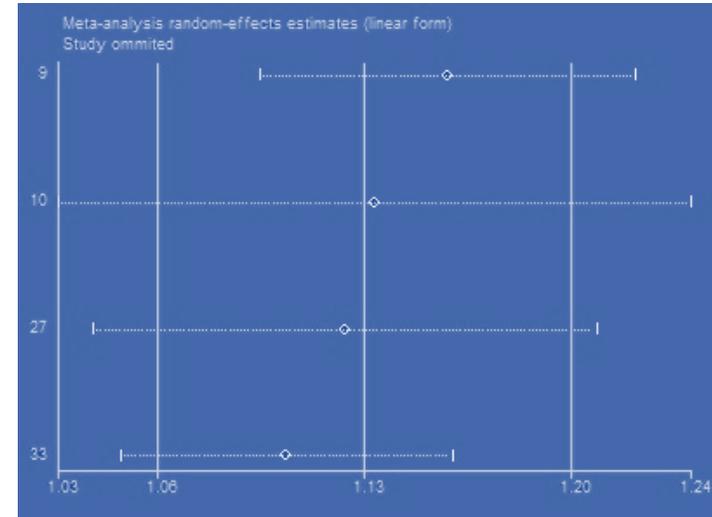


Figura 4.29. Análisis de sensibilidad. Mujer vs. Hombre. HR

## Resultados

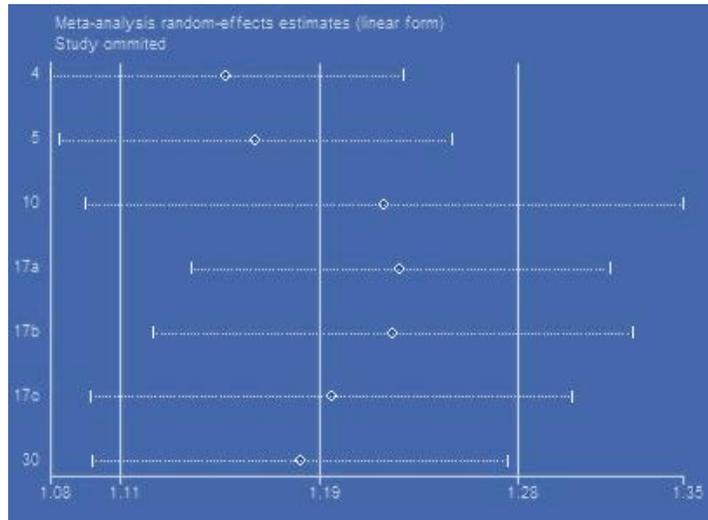


Figura 4.30. Análisis de sensibilidad. Diabetes. HR

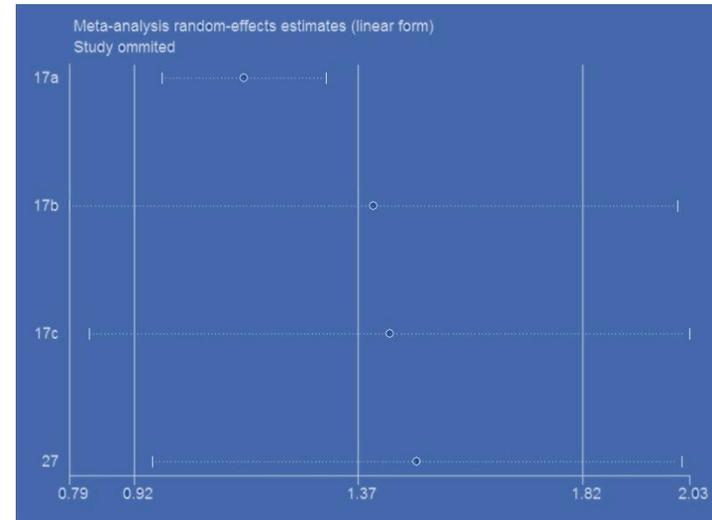


Figura 4.31. Análisis de sensibilidad. Monoterapia. HR

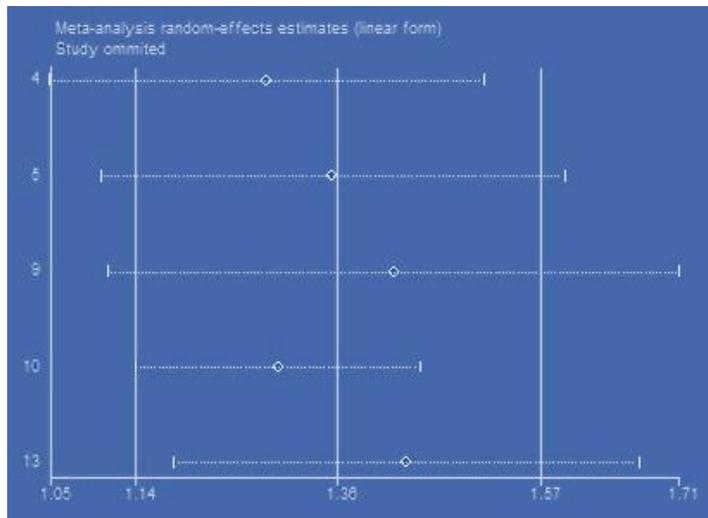


Figura 4.32. Análisis de sensibilidad. IECA vs. ARAII. HR

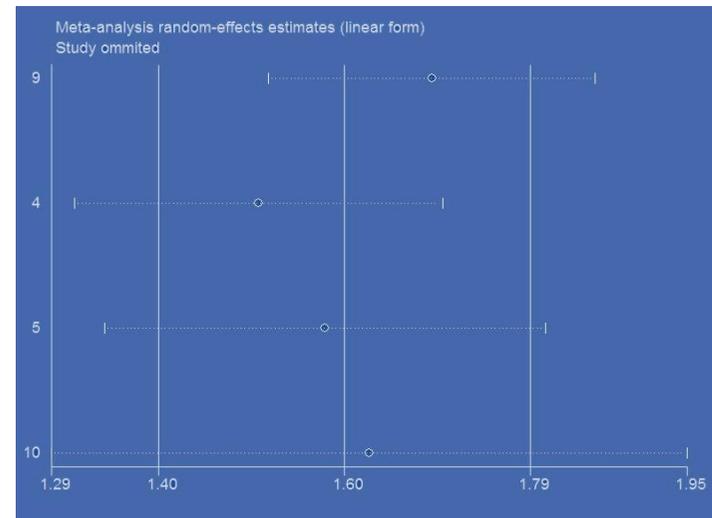


Figura 4.33. Análisis de sensibilidad. CCB vs. ARAII. HR

## Resultados

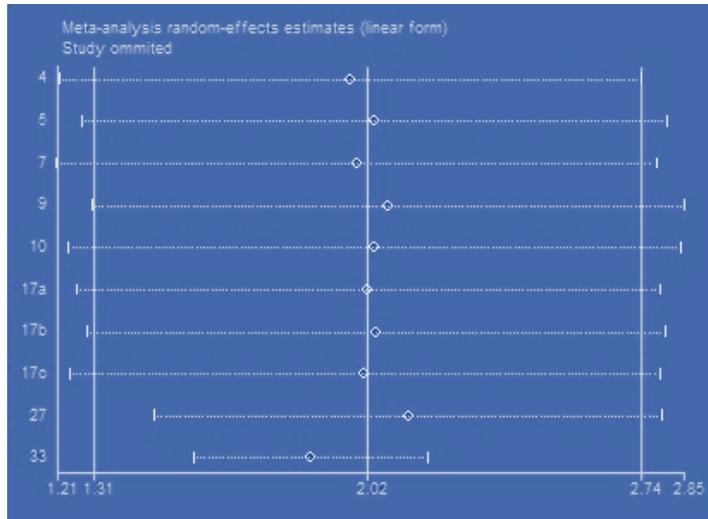


Figura 4.34. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. ARAII. HR

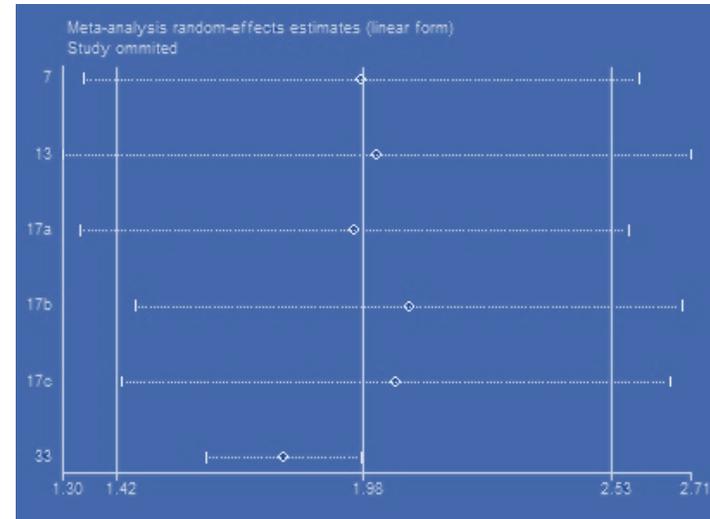


Figura 4.35. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. IECA. HR

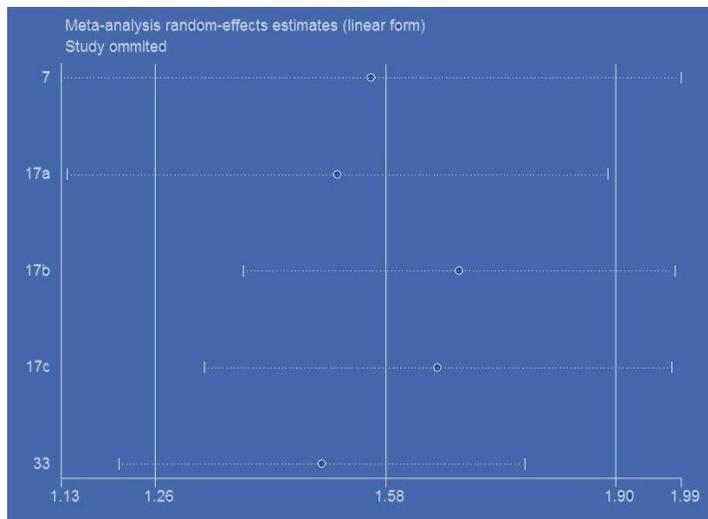


Figura 4.36. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. CCB. HR

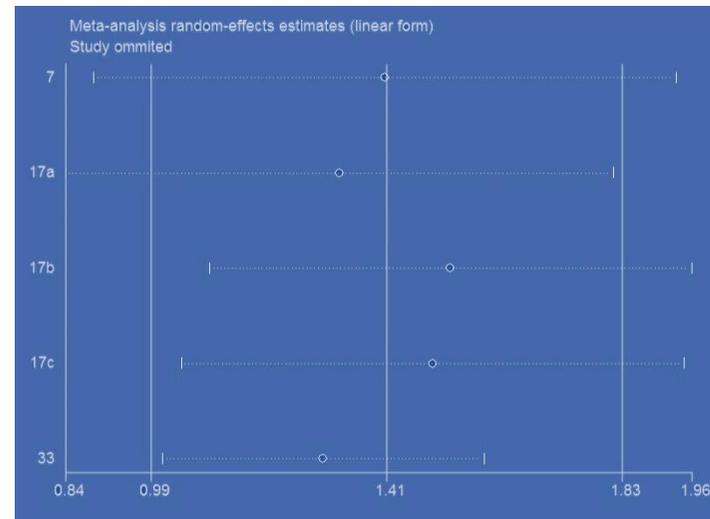


Figura 4.37. Análisis de sensibilidad. Diurético vs. BB. HR

## Resultados

Con el fin de evaluar si el paso del tiempo había afectado a la adherencia a los antihipertensivos se realizaron análisis acumulativos en los grupos que contaban con, al menos, 10 estimaciones. Dichos análisis acumulativos parecen indicar que el paso del tiempo no afectó a la adherencia (fig. 4.38-4.41).

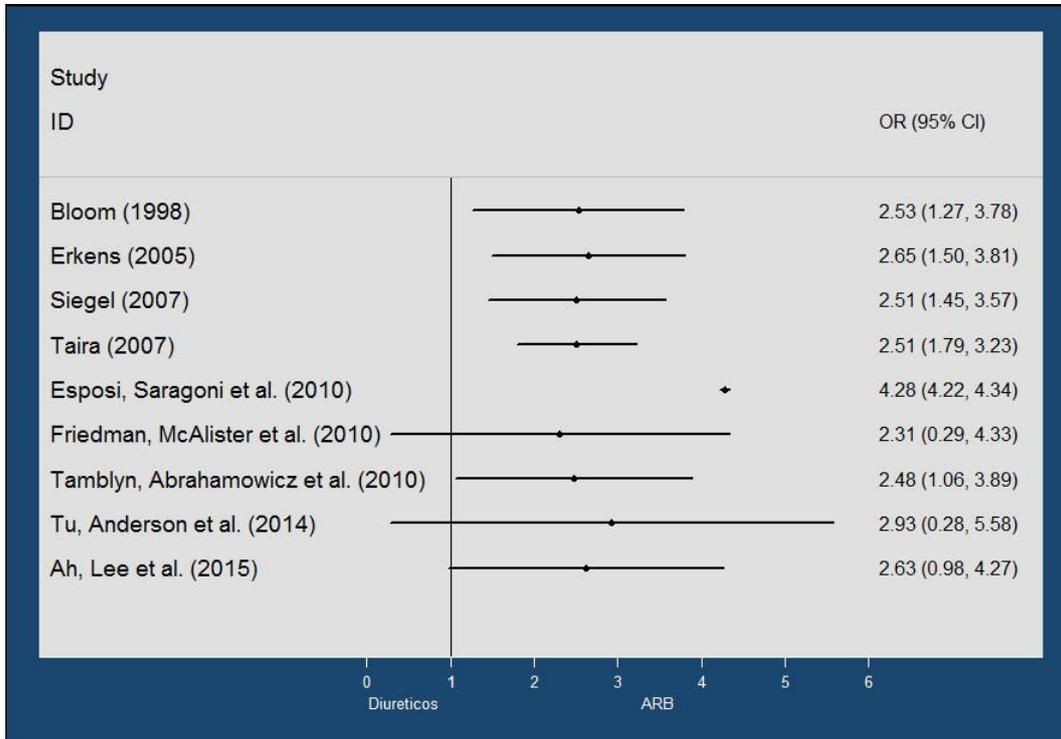


Figura 4.38. Análisis acumulativo. Diurético vs. ARAII.

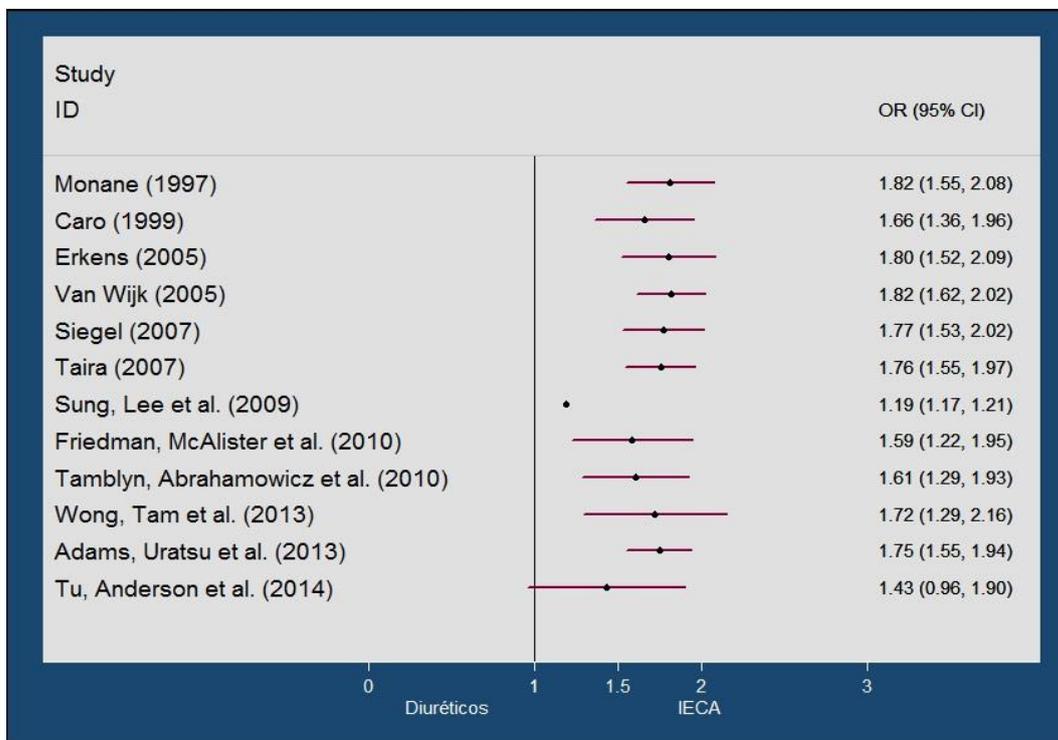


Figura 4.39. Análisis acumulativo. Diurético vs. IECA.

## Resultados

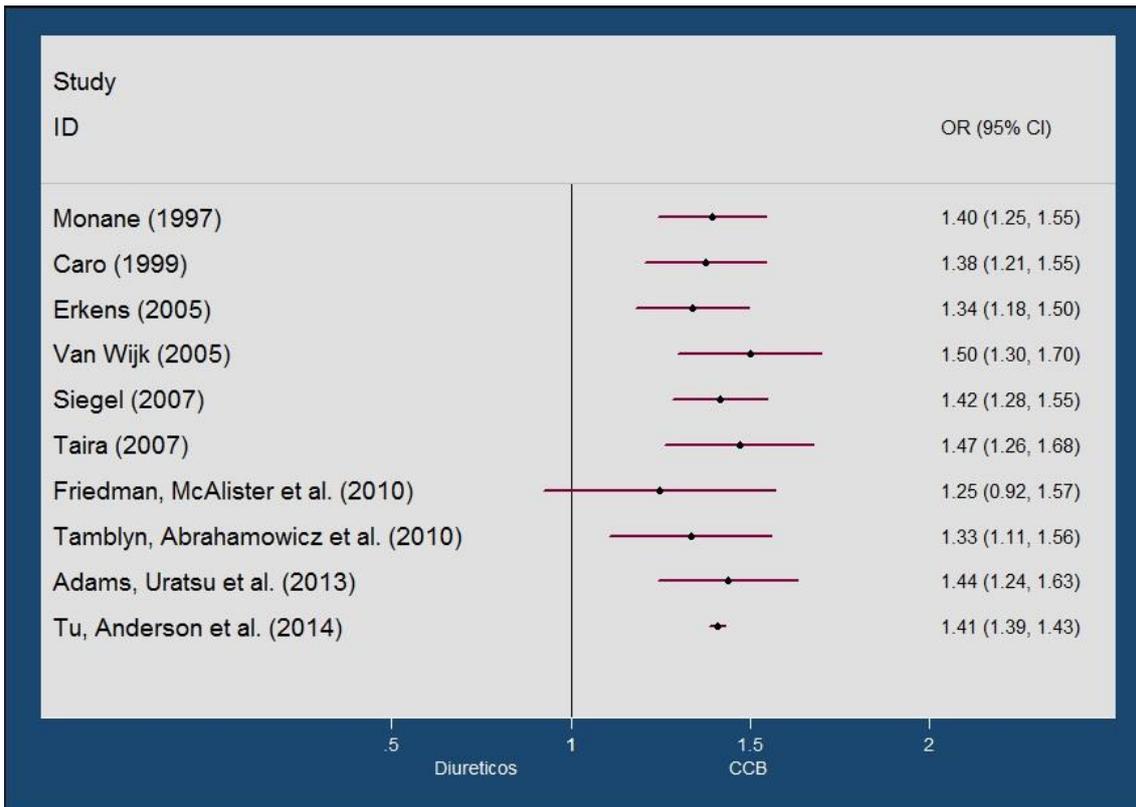


Figura 4.40. Análisis acumulativo. Diurético vs. CCB.

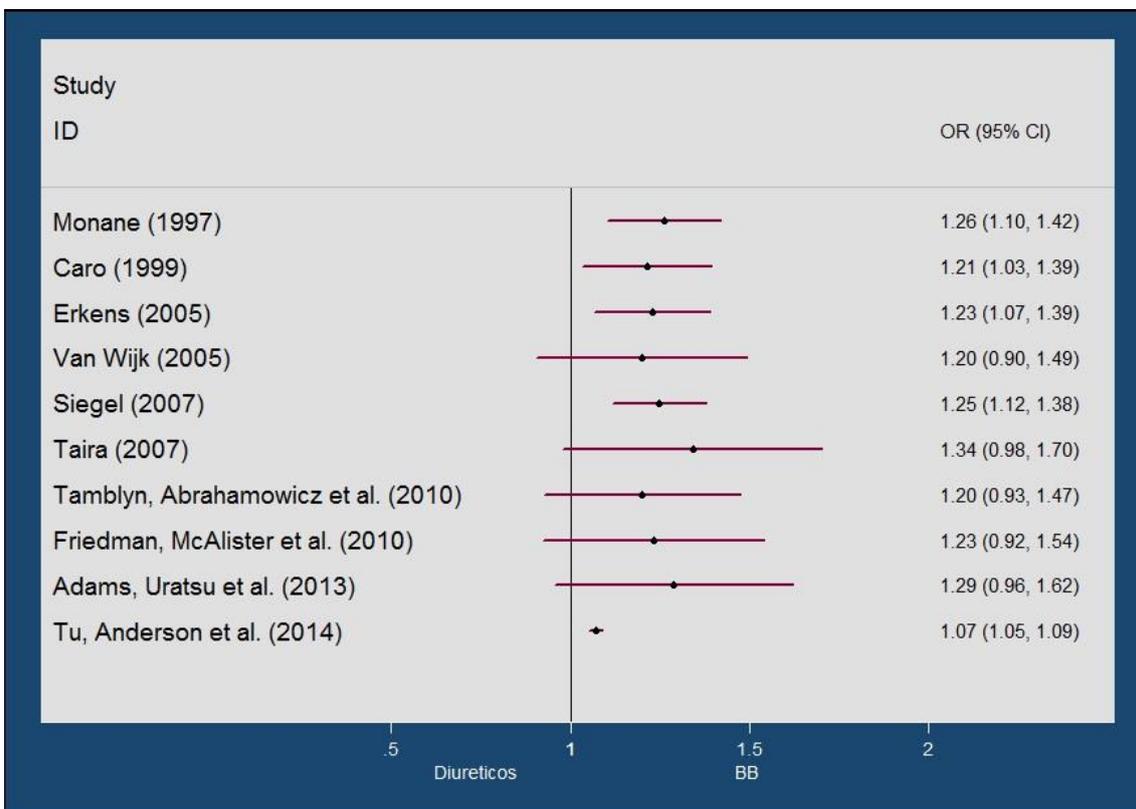


Figura 4.41. Análisis acumulativo. Diurético vs. BB.

## 4.2. Metaanálisis: intervenciones para mejorar la PA

### 4.2.1. Descripción de los estudios

La búsqueda exhaustiva finalizó el treinta de mayo de dos mil dieciséis, habiendo encontrado 4.932 estudios relacionados con intervenciones que mejoran las cifras de PA (fig. 4.42). De ellos, 85 estudios cumplían los criterios de inclusión y se seleccionaron para formar parte de esta revisión sistemática (tabla 4.21). Los 85 estudios proporcionaron 103 estimaciones independientes de TE de la PAS (71 estudios aportaron una única estimación; 10, dos estimaciones y 4, tres estimaciones) y 90 estimaciones de la PAD (67 estudios aportaron una única estimación; 7, dos estimaciones y 3, tres estimaciones). Es decir, todos los estudios proporcionaron, al menos, una estimación de la PAS y 77, de estos estudios, también de la PAD.

En cuanto al diseño de los estudios: el 71,8% (n=61) eran ensayos clínicos aleatorizados, el 27,1% (n=23) ensayos clínicos con grupos aleatorizados (cluster) y el 1,2% (n=1) estudios casi experimentales aleatorizados. Ningún estudio fue ciego, aunque en el 43,5% (n=37) la secuencia de aleatorización se ocultó.

Los estudios se publicaron entre 2009-2016 y los años de recogida de datos oscilaron entre 2000-2014. La puntuación media en calidad, en una escala de 0-13, fue de 9,89 (dt=1,39) tras categorizar la variable en tres categorías: buena, el 85,9% (n=73); excelente, 11,8% (n=10) y regular, 2,4% (n=2).

El 75,3% (n=64) de los estudios habían sido financiados; el 98,8% (n=84) estaban publicados en revistas y el 1,2% (n=1) era una tesis doctoral; el 91,8% (n=78) estaban redactados en inglés y el 8,2% (n=7) en español; el 43,5% (n=37) se llevaron a cabo en América del Norte, el 31,8% (n=27) en Europa Occidental, el 20% (n=17) en Asia, el 2,4% (n=2) en África y el 2,4% (n=2) uno en América del Sur y otro en Oceanía.

La forma más habitual de reclutamiento de los participantes fue el contacto clínico, 84,3% (n=70). En el 13,1% (n=11) de los estudios, los pacientes recibieron algún tipo de incentivo (económico o en especie) por participar.

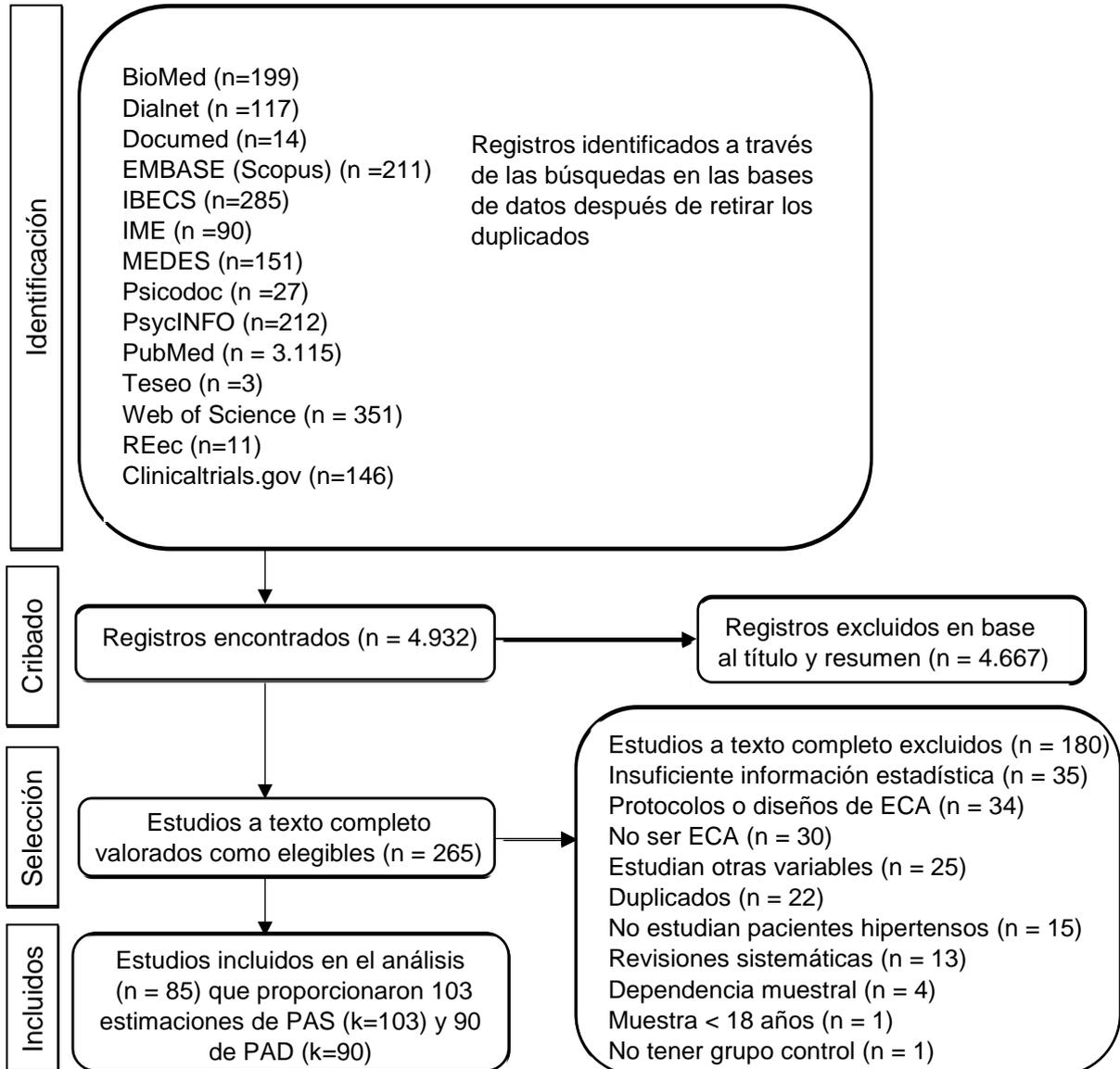


Figura 4.42. Proceso de selección

## Resultados

Tabla 4.21. Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis. Intervenciones

Nº de estudio	Autores (año de publicación)	Año recogida datos	Financiación	País	Nº de comparaciones	Diseño <sup>a</sup>	Ocultamiento secuencia aleatorización	Porcentaje abandonos	Duración intervención (semanas)	Incentivos	Tipo población <sup>b</sup>	Calidad del estudio <sup>c</sup>
1	Carter, Bergus et al. (2009) (357)	2004 2006	Sí	Estados Unidos	1	2	No	10,61	39	Sí	2	11
2	Carter et al. (2009) (358)	2005 2008	Sí	Estados Unidos	1	2	No	17,41	26	Sí	2	10
3	Godwin et al. (2009) (359)	2002 2005	Sí	Canadá	1	2	Sí	0,00	52	No	2	12
4	Gómez et al. (2009) (360)	2002 2006	Sí	España	1	2	No	3,41	104	No	1	9
5	Márquezl et al. (2009) (361)	2007	Sí	España	1	1	Sí	3,67	24	No	2	12
6	Rinfret et al. (2009) (362)	2004 2007	Sí	Canadá	1	1	Sí	0,00	52	No	1	12
7	Rodríguez et al. (2009) (363)	2005 2008	Sí	España	1	1	Sí	7,92	52	No	1	12
8	Saptharishi et al. (2009) (364)	2002 2006	Sí	India	3	1	No	3,45	8	No	3	9
9	Svetkey et al (2009) (365)	2005 2007	No	Estados Unidos	3	1	Sí	8,53	78	No	1	12
10	Baig et al. (2010) (366)	2006 2007	Sí	Estados Unidos	1	1	No	15,00	52	No	2	10
11	Brennan et al. (2010) (367)	2006 2007	Sí	Estados Unidos	1	2	No	24,00	52	No	1	11
12	Chiu & Wong (2010) (368)	2008 2009	No	China	1	1	Sí	0,00	8	No	1	11
13	McManus et al. (2010) (369)	2007 2008	Sí	Reino Unido	1	1	No	9,00	52	No	2	10
14	Pezzin et al. (2010) (370)	2009	No	Estados Unidos	2	2	Sí	24,80	12	No	2	10
15	Pladevall et al (2010) (371)	2000 2002	Sí	España	1	2	No	6,60	156	No	2	9
16	Stewart et al (2010) (372)	2009 2010	No	Australia	1	2	Sí	11,39	26	Sí	1	10
17	Tobari et al. (2010) (373)	2007	No	Japón	1	1	Sí	3,03	26	No	2	12
18	Torres et al. (2010) (374)		Sí	España	1	1	Sí	25,90	26	No	1	10
19	Varis & Kantola (2010) (375)		Sí	Finlandia	1	1	Sí	16,90	52	No	1	10
20	Amado et al. (2011) (376)		Sí	España	1	2	No	12,85	52	No	1	10
21	Albsoul-Younes et al. (2011) (377)	2009	Sí	Jordania	1	1	Sí	0,00	39	No	2	11
22	Cohen et al. (2011) (378)		Sí	Estados Unidos	1	1	No	26,92	12	No	3	9
23	Cooper et al. (2011) (379)	2002 2005	Sí	Estados Unidos	3	1	No	0,00	52	No	1	10

## Resultados

24	Hacihasanoglu & Gözüml (2011) (380)	2006	No	Turquía	2	1	No	9,00	26	No	1	9
25	Hyman et al. (2011) (381)	2006 2007	Sí	Estados Unidos	1	2	No	0,00	104	No	2	9
26	Johnson et al. (2011) (382)	2005 2007	Sí	Estados Unidos	2	1	No	9,51	26	No	2	10
27	Kauric-Klein (2011) (383)		No	Estados Unidos	1	1	No	9,23	16	No	2	8
28	Magid et al. (2011) (384)		Sí	Estados Unidos	1	1	No	16,27	26	No	1	9
29	Morgado et al. (2011) (385)	2009 2010	Sí	Portugal	1	1	Sí	0,00	38	No	1	12
30	Ribeiro, et al (2011) (386)	2009	Sí	Brasil	1	1	No	9,68	22	No	1	10
31	Rodríguez et al. (2011) (252)		No	España	1	1	No	2,29	32	No	1	8
32	Wang et al. (2011) (387)	2007 2008	No	China	1	1	No	1,67	52	No	2	10
33	Alhalaiga et al. (2012) (388)	2009 2010	Sí	Jordania	1	1	Sí	7,35	11	No	1	10
34	Márquez et al. (2012) (389)	2009	Sí	España	1	1	Sí	9,92	26	No	2	11
35	Turner et al. (2012) (390)	2007 2008	Sí	Estados Unidos	1	1	Sí	11,79	26	Sí	2	10
36	Bove et al. (2013) (391)		Sí	Estados Unidos	1	1	No	14,52	26	No	2	8
37	Chen et al. (2013) (392)		Sí	Estados Unidos	1	2	No	6,97	26	No	2	10
38	Harrison et al. (2013) (393)	2010	Sí	Estados Unidos	1	1	No		4	No	2	7
39	Margolis et al. (2013) (394)	2009 2011	Sí	Estados Unidos	1	1	Sí	15,50	78	No	1	10
40	McKinstry et al. (2013) (395)	2009 2010	Sí	Escocia	1	1	No	10,47	26	No	1	12
41	Pouchain et al. (2013) (396)	2006	Sí	Francia	1	2	No	6,10	104	No	1	10
42	Sen et al. (2013) (397)	2005 2007	Sí	Suecia	2	2	No	6,00	52	No	2	8
43	Svarstad et al (2013) (398)	2006 2007	Sí	Estados Unidos	1	2	Sí	5,20	52	No	2	9
44	Thiboutot et al. (2013) (399)	2008	Sí	Estados Unidos	1	2	Sí	16,40	52	No	1	8
45	Tinsel et al. (2013) (400)	2009 2011	Sí	Alemania	1	2	Sí	34,10	78	No	2	11
46	Wolff et al. (2013) (401)	2008 2011	Sí	Suecia	2	1	No	1,82	12	No	1	10
47	Wong et al (2013) (402)	2011	No	China	1	1	No	15,69	26		1	10
48	Ziv et al. (2013) (403)		Sí	Israel	1	1	Sí	5,30	26	No	1	11
49	Beune et al. (2014) (404)	2009 2010	Sí	Holanda	1	2	Sí	4,80	26	Sí	1	12
50	Blom et al. (2014) (405)		Sí	Canadá	1	1	Sí	13,86	12	Sí	4	8

## Resultados

51	Cheng et al. (2014) (406)	2010	2011	Sí	China	2	1	No		52	No	1	5
52	Chmiel et al. (2014) (407)	2009	2011	Sí	Suiza	1	1	Sí	11,60	26	No	2	11
53	Cicolini et al. (2014) (408)	2011	2012	No	Italia	1	1	Sí	2,47	26	No	1	13
54	Dean et al. (2014) (409)	2008		Sí	Reino Unido	1	1	No	11,34	43	No	1	11
55	Ebid et al. (2014) (410)	2013		No	Egipto	1	1	No	17,14	12	No	1	8
56	Green et al. (2014) (411)	2010	2011	Sí	Estados Unidos	1	1	No	10,90	26	No	2	11
57	Hirsch et al. (2014) (412)	2010	2012	Sí	Estados Unidos	1	1	No	3,61	39	Sí	2	10
58	Hosseinasab et al. (2014) (413)	2012	2013	Sí	Irán	1	1	No	3,06	24	No	2	11
59	Kim et al. (2014) (414)	2007	2011	Sí	Estados Unidos	1	2	No	16,14	78	No	2	9
60	Leiva et al. (2014) (415)	2013		Sí	España	1	1	No	0,00	52	No	2	12
61	Lin et al. (2014) (416)	2010	2012	Sí	China	1	2	No	4,89	104	Sí	1	10
62	Ma et al. (2014) (417)	2011	2012	Sí	China	1	1	Sí	11,67	52	No	1	10
63	McManus et al. (2014) (418)	2011	2013	Sí	Reino Unido	1	1	No	19,00	52	No	1	9
64	Niiranen et al. (2014) (419)			No	Finlandia	1	2	No	3,90	52	No	1	10
65	Park et al. (2014) (420)	2011		Sí	Corea del Sur	1	1	No	0,00	8	No	3	9
66	Thiyagarajan et al. (2014) (421)	2010	2013	No	India	1	1	Sí	0,00	12	No	3	9
67	Tolbaños & Mas (2014) (422)			No	España	1	1	No	60,00	12	No	1	7
68	Whittle et al. (2014) (423)			Sí	Estados Unidos	1	2	No	6,19	52	No	2	9
69	Carter et al. (2015) (424)	2010	2013	No	Estados Unidos	1	2	No	13,76	39	No	2	9
70	Greer et al. (2015) (425)	2009	2010	No	Estados Unidos	1	1	No	0,00	26	No	2	9
71	Hedegaard et al. (2015) (426)	2012	2013	Sí	Dinamarca	1	1	Sí	22,85	52	No	1	11
72	Hickman et al. (2015) (427)	2010	2011	No	Estados Unidos	1	1	Sí	19,45	17	No	2	8
73	Johnson et al. (2015) (428)			No	Estados Unidos	1	1	No	31,48	26	Sí	2	8
74	Lu et al. (2015) (429)	2011	2013	Sí	China	2	1	Sí	4,17	104	No	1	10
75	Liu et al. (2015) (430)	2012	2013	Sí	Corea	1	1	Sí	10,00	12	No	1	9
76	Manze et al. (2015) (431)			Sí	Estados Unidos	1	1	No	0,00	52	No	2	8
77	Méndez et al. (2015) (432)	2013		No	México	1	3	Sí	24,13	26	No	2	10
78	Petry et al. (2015) (433)			Sí	Estados Unidos	1	1	No	9,68	12	Sí	1	10

## Resultados

79	Schwartz et al. (2015) (434)	2012		Sí	Estados Unidos	2	2	Sí		35	No	1	10
80	Sun & Buys (2015) (435)	2012	2014	No	China	1	1	Sí	11,30	52	No	1	11
81	Tsuyuki et al. (2015) (436)	2009	2013	Sí	Canadá	1	1	No	13,31	26	No	2	11
82	Yi et al. (2015) (437)	2010	2011	Sí	Estados Unidos	3	1	No	20,69	39	No	2	10
83	Bobrow et al. (2016) (438)	2012		Sí	Sudáfrica	2	1	Sí	8,60	52	No	1	11
84	Friedberg et al. (2016) (439)	2006	2009	Sí	Estados Unidos	2	1	Sí	10,70	26	Sí	2	10
85	Wolff et al. (2016) (440)	2013		Sí	Suecia	1	1	Sí	10,47	12	No	1	10

<sup>a</sup>Diseño 1: Ensayo clínico aleatorizado, 2: Ensayo clínico grupo aleatorizado, 3: Estudio casi experimental aleatorizado; <sup>b</sup>Tipo población1: Hipertensos que continúan con el tratamiento, 2: Hipertensión mal controlada, 3: Prehipertensión, 4: Naive al tratamiento farmacológico; <sup>c</sup>Calidad de los estudios en una escala del 1-13

#### 4.2.2. Descripción de la muestra

La muestra la integraron 90.770 pacientes (45.650 en el grupo de intervención y 45.120 en el grupo control) con una edad media de 65,48 años (dt=59,84) (tabla 4.22). En el 49,4% (n=42) de los estudios los pacientes eran hipertensos que continuaban con el tratamiento, 44,7% (n=38) hipertensos mal controlados, 4,7% (n=4) prehipertensos y 1,2% (n=1) *naives* para el tratamiento antihipertensivo.

Tabla 4.22. Datos sociodemográficos y de salud más frecuentes

<i>Variables</i>	<i>Global</i>	<i>Intervención</i>	<i>Control</i>
<b>Sexo</b>			
Hombres	41580	20781	20799
Mujeres	49190	24869	24321
Edad (m $\pm$ dt)	65,48 $\pm$ 59,84	64,75 $\pm$ 57,91	66,34 $\pm$ 62,40
<b>Raza/etnia</b>			
Blanco	30797	15334	15463
Latino	16701	8160	8541
Negro	14414	7280	7134
Asiático	9811	2677	7134
Otro	5586	2651	2935
<b>Estudios</b>			
Sin estudios	863	449	414
Primarios	1572	812	760
Medios	701	339	362
Superiores	476	262	214
<b>Actividad laboral</b>			
No trabaja	2254	1171	1083
En activo	2416	1254	1162
<b>Convivencia</b>			
Solo	505	245	260
Familia	2319	1223	1096
<b>Comorbilidad</b>			
Obesidad	964	613	351
Diabetes	23757	11790	11967
Enf. Cardíaca	190	95	95
Depresión	270	145	125
IMC (m $\pm$ dt)	29,58 $\pm$ 3,06	29,61 $\pm$ 3,13	29,54 $\pm$ 3,01

m: media, dt: desviación típica, IMC: Índice de masa corporal

#### 4.2.3. Descripción de las intervenciones

La duración media de las intervenciones fue de 39,85 semanas (dt= 27,31), con un rango de 4-156 semanas, siendo lo más habitual 6 o 12 semanas. El número medio de sesiones fue de 14,70 (dt=58,57, moda=6, amplitud 1-168) y la

duración media de las sesiones fue de 40,67 minutos (dt=25,44, moda=30, amplitud 3-120) (tabla 4.23 y tabla 4.23 continuación).

Las características más frecuentes de las intervenciones fueron las siguientes (tabla 4.23 y tabla 4.23 continuación):

- El 71,8% (n=61) tenía como objetivo varias conductas de salud además de la PA.
- El 84,7% (n=72) no mencionaba una teoría en la que se apoyará la intervención.
- El 51,8% (n=44) empleaba material de refuerzo escrito.
- El 51,8% (n=43) utilizaba el contacto directo como la forma más frecuente de interacción entre el profesional y el paciente.
- El 48,8% (n=40) se realizaba la intervención tanto en la consulta como en el domicilio.
- El 61,2% (n=52) no incluía formación adicional al profesional para participar en la intervención.
- El 87,1% (n=74) aplicaba los cuidados habituales al grupo control. Es decir, el grupo control no recibió ninguna intervención.

La descripción de los estudios por tipo de intervención se puede ver en la tabla 4.24. Los tipos de componentes más frecuentemente utilizados en las intervenciones para el control de la PAS fueron: los educativos, empleados en el 66,99% de los casos (n=69), seguidos de la auto-medición de la PA 33,98% (n=35) y de la distribución de sistemas de seguimiento y monitorización de la PA 33,01% (n=34) (tabla 4.25). Una frecuencia similar se observa en el control de la PAD (tabla 4.26).

Para el control de la presión sistólica, el 39,8% de los grupos (k=41) habían empleado dos componentes en la intervención (tabla 4.27), siendo el educativo el más utilizado. Cuando este se combina lo suele hacer con la auto-medición, los sistemas de seguimiento, la intervención conductual, las instrucciones personalizadas, el mensaje telefónico y el counselling (tabla 4.28).

En el control de la presión diastólica, igual que ocurría con la presión sistólica, lo más habitual es utilizar dos componentes en las intervenciones (tabla 4.29), siendo el componente más empleado el educativo, seguido de la auto-medición y de la distribución de sistemas de control y seguimiento (tabla 4.30).

Los profesionales que con mayor frecuencia participan en las intervenciones destinadas al control de la PAS son: 38,20% (n=36) médico, 28,72% (n=27) enfermera y 22,34% (n=21) farmacéutico (tabla 4.31). Porcentajes muy similares se dan en la PAD (tabla 4.32).

## Resultados

Tabla 4.23. Descripción de las intervenciones

Número de estudio	Autores (año publicación)	Duración intervención (semanas)	Nº de sesiones	Tiempo de cada sesión (minutos)	Tipo de componente <sup>a</sup>	Modalidad <sup>b</sup>	Teoría
1	Carter, Bergus et al. (2009)	39	4		1 3 9 11	I	No
2	Cart et al. (2009)	26	3		3 6	I	No
3	Godwin et al. (2009)	52			3 5	I	No
4	Gómez et al. (2009)	104	10		6	G	No
5	Márquez et al. (2009)	24	4		1 5 7	I	No
6	Rinfret et al. (2009)	52			1 3	I	No
7	Rodríguez et al. (2009)	52	6	90	1 7	G	No
8	Saptharishi et al. (2009)	8			1 7 10	I	No
9	Svetkey et al. (2009)	78	2	45	5 6	G	Sí
10	Baig et al. (2010)	52	4		1 14	I	No
11	Brennan et al. (2010)	52	3	20	1 3 5 7 11 12	I	Sí
12	Chiu & Wong (2010)	8	4		3 5	I	No
13	McManus et al. (2010)	52			3 5	I	No
14	Pezzin et al. (2010)	12			3 5	I	No
15	Pladevall et al. (2010)	156	3		1 2 5 7	I	No
16	Stewart et al. (2010)	26			1 2 3 6	I	No
17	Tobari et al. (2010)	26	6	15	9 14	I	No
18	Torres et al. (2010)	26	6		1 14	I	No

## Resultados

19	Varis & Kantola (2010)	52	8		3	9				I	No
20	Amado et al. (2011)	52	4	15	1	9				I	No
21	Albsoul-Younes et al. (2011)	39	9	30	1	9				I	No
22	Cohen et al. (2011)	12	18	70	8					G	No
23	Cooper et al. (2011)	52			2	6	14			I	No
24	Hacihasanoglu & Gözüm (2011)	26	6	30	1					I	No
25	Hyman et al. (2011)	104			5	9				I	No
26	Johson et al. (2011)	26		30	1	3	6	9	14	I	No
27	Kauric-Klein (2011)	16	12	15	1	3	5	7	9	I	Sí
28	Magid et al. (2011)	26			1	5	3	7	14	I	No
29	Morgado et al. (2011)	38	3	30	1	14				I	No
30	Ribeiro et al. (2011)	22	10	60	1	9				I	No
31	Rodríguez et al. (2011)	32	5		1	7				I	No
32	Wang et al. (2011)	52	6		1					I	No
33	Alhalaiga et al. (2012)	11	7	20	1					I	No
34	Márquez et al. (2012)	26	3		3	5				I	No
35	Turner et al. (2012)	26	5	30	1	2				I	Sí
36	Bove et al. (2013)	26			1	3	5	11		I	No
37	Chen et al. (2013)	26	4		1					I	No
38	Harrison et al. (2013)	4	1	3	11					I	No
39	Margolis et al. (2013)	78	10		1	3	5			I	No

## Resultados

40	McKinstry et al. (2013)	26			3	5				I	No		
41	Pouchain et al. (2013)	104			6					I	No		
42	Sen et al. (2013)	52			1					I	No		
43	Svarstad et al. (2013)	52	6		1	5	6	7		I	Sí		
44	Thiboutot et al. (2013)	52	12		7	9	11			I	No		
45	Tinsel et al. (2013)	78			1	2	9	13		I	No		
46	Wolff et al. (2013)	12	12	60	8	9				G	No		
47	Wong et al. (2013)	26	3	20	1	9				I	No		
48	Ziv et al. (2013)	26	16		1	3	5	7	8	12	G	No	
49	Beune et al. (2014)	26	3	30	1	10				I	No		
50	Blom et al. (2014)	12	10	50	1	8				G	No		
51	Cheng et al. (2014)	52			1	3	7	9		I	Sí		
52	Chmiel et al. (2014)	26			3	5				I	No		
53	Cicolini et al. (2014)	26		60	1	11				I	No		
54	Dean et al. (2014)	43	6		1	2	11			G	No		
55	Ebid et al. (2014)	12	4	20	1					I	No		
56	Green et al. (2014)	26	14		1	2	3	5	11	12	14	I	Sí
57	Hirsch et al. (2014)	39	4	30	1	9				I	No		
58	Hosseinasab et al. (2014)	24	3		1	3	5			I	No		
59	Kim et al. (2014)	78	24	120	1	3	5	10	14	A	No		
60	Leiva et al. (2014)	52	3	35	2	3	5	9		I	Sí		

## Resultados

61	Lin et al. (2014)	104	22	30	1	3	7	11	14	A	Sí	
62	Ma et al. (2014)	52	8	40	1	2				I	Sí	
63	McManus et al. (2014)	52	3	60	3	5				I	No	
64	Niiranen et al. (2014)	52	24	60	1	3	5	7	14	A	No	
65	Park et al. (2014)	8	16	30	8					G	No	
66	Thiyagarajan et al. (2014)	12	36	45	1	8				G	No	
67	Tolbaños & Mas (2014)	12	26	90	8					G	No	
68	Whittle et al. (2014)	52	12	10	1	5	6			G	No	
69	Carter et al. (2015)	39	6		1	9	11			I	No	
70	Greer et al. (2015)	26	6	90	1	10				G	Sí	
71	Hedegaard et al. (2015)	52	4	30	1	2				I	Sí	
72	Hickmen et al. (2015)	17	4	20	1	3	5	7	9	13	I	No
73	Johnson et al. (2015)	26	6		1	3	5			I	No	
74	Lu et al. (2015)	104	24	30	1	11				G	No	
75	Liu et al. (2015)	12	16	20	8					I	No	
76	Manze et al. (2015)	52			1	6				I	No	
77	Méndez et al. (2015)	26	39	60	7					G	No	
78	Petry et al. (2015)	12		60	1	5	7			I	No	
79	Schwartz et al. (2015)	35			4	11				I	No	
80	Sun & Buys (2015)	52	156	60	8					A	No	
81	Tsuyuki et al. (2015)	26	6		1	11	14			I	No	

## Resultados

---

82	Yi et al. (2015)	39			1	3	5		I	No
83	Bobrow et al. (2016)	52	52		1	10	11		I	No
84	Friedberg et al. (2016)	26	6	30	1	7	9		I	Sí
85	Wolff et al. (2016)	12	168	15	8				I	No

---

<sup>a</sup>*Tipo de componente* 1: Educativo, 2: Entrevista motivacional, 3: Auto-medición de la tensión arterial, 4: Acciones en la organización, 5: Proporciona sistemas de seguimiento y monitorización, 6: Actividades dirigidas al profesional de la salud, 7: Conductual, 8: Terapias alternativas, 9: Instrucciones personalizadas, 10: Adaptación cultural, 11: Mensaje telefónico o correo electrónico: 12: Dieta, 13: Juego interactivo, 14: Counselling; <sup>b</sup>*Modalidad* I: Individual, G: Grupal, A: Ambas

---

## Resultados

Tabla 4.23. Descripción de las intervenciones. Continuación

Número de estudio	Material de refuerzo escrito	Objetivo de la intervención <sup>c</sup>	Contacto durante la intervención <sup>d</sup>	Nº de sesiones	Tiempo de cada sesión (minutos)	Profesional <sup>e</sup>	Profesión del profesional <sup>f</sup>	Formación del profesional	Lugar donde se realiza la intervención <sup>g</sup>	Grupo control <sup>h</sup>
1	Sí	PA	A	4		V	F M	Sí	A	Sin
2	No	PA	A	3		V	F M	Sí	C	Sin
3	No	PA	A			V	M	No	A	Sin
4	Sí	V	D	10				Sí	C	Sin
5	Sí	V	D	4		V	M	No	A	Sin
6	Sí	PA	InD			V	F E M	No	D	Sin
7	No	V	D	6	90	V	E M N	Sí	C	Sin
8	No	PA	D					No	D	Sin
9	Sí	PA	D	2	45	P	M	Sí	C	Sin
10	No	PA	A	4		V	E M	No	A	Sin
11	Sí	V	A	3	20	V	E	Sí	D	Sin
12	No	V	A	4		V	E	Sí	A	Sin
13	No	PA	A			V	M	No	A	Sin
14	Sí	V	A			V	E	Sí	A	Sin
15	Sí	V	D	3		V	M	Sí	C	Sin
16	Sí	V	A			V	F	Sí	D	Sin
17	Sí	V	D	6	15	V	F M	No	C	Sin
18	Sí	V	D	6		V	F	Sí	C	Sin
19	No	PA	A	8		V	M	No	A	Sin
20	Sí	V	D	4	15	V	E	Sí	C	Sin
21	Sí	V	D	9	30	V	F M	No	C	Sin
22	Sí	PA	D	18	70	V	O	No	A	Con
23	Sí	PA	A			V	M	Sí	C	Con

## Resultados

24	No	V	D	6	30		E		No	A	Sin
25	No	PA	A			V	M		Sí	A	Sin
26	No	V	D		30	V	E		Sí	C	Sin
27	Sí	PA	D	12	15	U	E		No	A	Sin
28	No	V	A			V	F	M	No	A	Sin
29	Sí	V	D	3	30	V	F		No	C	Sin
30	No	V	D	10	60		O		No	A	Con
31	Sí	V	D	5		U	F		No	C	Sin
32	No	V	D	6		U	F		No	C	Sin
33	No	V	D	7	20	U	E		Sí	A	Sin
34	No	PA	D	3		A	M		No	A	Sin
35	No	V	A	5	30	V	Mu	Mu	Sí	A	Sin
36	No	V	A			V	M		No	A	Sin
37	Sí	PA	A	4		V	F	M	No	A	Sin
38	No	PA	InD	1	3		O		No	D	Sin
39	No	V	A	10		V	F		Sí	A	Sin
40	Sí	PA	InD			V	E	M	Sí	D	Sin
41	No	V	D			V	O		Sí		Sin
42	No	PA	D			V	M		No	C	Sin
43	Sí	V	D	6		V	F		Sí	C	Sin
44	Sí	V	A	12		V	M		No	A	Con
45	Sí	V	D			V	M		Sí	C	Sin
46	Sí	V	D	12	60	U	O		No	A	Sin
47	Sí	V	D	3	20	U	F		No	C	Sin
48	No	V	A	16		V	Mu		No	A	Con
49	Sí	V	D	3	30	U	E		No	C	Sin
50	No	V	D	10	50	V	O		No	C	Sin
51	Sí	V	A				E		No	A	Sin

## Resultados

52	No	PA	D			A	M	No	A	Sin
53	Sí	V	InD		60	U	E	No	A	Sin
54	No	V	A	6		V	E	No	A	Sin
55	Sí	V		4	20	V	F	No	C	Sin
56	Sí	V	A	14		V	N	Sí	A	Sin
57	No	PA	A	4	30	V	F	No	C	Sin
58	No	V	D	3		V	Mu	No	A	Sin
59	No	V	A	24	120	V	E N T	No	A	Sin
60	Sí	V	D	3	35	V	F E	Sí	C	Sin
61	Sí	V	A	22	30	V	E M	Sí	A	Sin
62	Sí	V	D	8	40	V	E	Sí	A	Sin
63	No	PA	D	3	60	V	M	No	A	Sin
64	Sí	V	A	24	60		E M	Sí	A	Sin
65	No	V	D	16	30	U	O	No	A	Sin
66	No	V	D	36	45	V	O	No	C	Con
67	No	PA	D	26	90	V		No	C	Sin
68	Sí	V	D	12	10	V	O	Sí	C	Con
69	No	V	A	6		V	F M	No	C	Sin
70	Sí	V	D	6	90	U	E	No	C	Sin
71	Sí	V	A	4	30	V	F	Sí	A	Sin
72	Sí	V	InD	4	20	V	O	No		Con
73	Sí	V	D	6		U	T	No	D	Sin
74	Sí	V	A	24	30			No	C	Con
75	No	PA	D	16	20	V	O	No	C	Sin
76	Sí	V					M	Sí		Sin
77	No	V	D	39	60	V	N	No	C	Con
78	No	V	A		60	V		No	A	Sin
79	No	V	InD			V	Mu	Sí	D	Sin

## Resultados

80	No	V	D	156	60	V	O	No	A	Pla
81	Sí	V	D	6		V	F	Sí	C	Sin
82	No	PA	A			V	M	No	A	Sin
83	Sí	V	InD	52				No	D	Sin
84	No	V	InD	6	30	V	P T	No	D	Sin
85	Sí	V	A	168	15	V	M	Sí	A	Sin

<sup>c</sup>Objetivo de la intervención PA: La presión arterial, V: Varias conductas de salud además de la PA, <sup>d</sup>Contacto durante la intervención D: Directo, InD: Indirecto; A: Ambos; <sup>e</sup>Profesional que imparte la intervención U: Único profesional, V: Varios profesionales, P: Personaje virtual, A: Auto-medición; <sup>f</sup>Profesión del profesional que realiza la intervención E: Enfermera, F: Farmacéutico, M: Médico, Mu: Equipo multidisciplinar N: Nutricionista, O: Otras, P: Psicólogo, T: Trabajador de la salud; <sup>g</sup>Lugar donde se realiza la intervención C: Consulta, D: Domicilio, A: Ambos; <sup>h</sup>Grupo control Sin: Sin intervención, Con: Intervención, Pla: Placebo

## Resultados

Tabla 4. 24. Descripción de los estudios por tipo de intervención

<i>Estudio</i>	<i>Teoría</i>	<i>Persona</i>	<i>Contenido</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Modalidad</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tipo de intervención</i>
Albsoul-Younes et al.	NC	Farmacéutico	Educativo: adherencia, dieta, tabaquismo	Varias conductas de salud	Individual directa + refuerzo escrito	9 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Alhalaiga et al.	NC	Enfermera	Educativo: terapia de adherencia	Varias conductas de salud	Individual directa	7 sesiones de 20 minutos	Educativa dirigida al paciente
Amado et al.	NC	Enfermera	Educativo: Estilos de vida saludable, dosis, efectos adversos, etc.	Varias conductas de salud	Individual y directo, material escrito	4 sesiones de 15 minutos	Educativa dirigida al paciente
Baig et al.	NC	Enfermera y médico	Educativa y Counseling	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Beune et al.	NC	Enfermera	Educativo: Estilos de vida saludable, dosis, efectos adversos, etc.	Varias conductas de salud	Individual y directo, adaptado culturalmente, material escrito	3 sesiones de 30 minutos	Educativa dirigida al paciente
Blom et al.	NC	Otros	Mindfulness y Yoga	Varias conductas de salud	Grupal directo	10 sesiones de 50 minutos	Terapias alternativas: Mindfulness y Yoga.
Bobrow et al.	NC	Sistema automático	Material educativo escrito sobre HTA y estilos de vida saludable. Mensaje reforzando adherencia, persistencia, apoyo social	Varias conductas de salud	Individual indirecto a través de SMS + refuerzo escrito	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Bobrow et al.	NC	Sistema automático	Material educativo escrito sobre HTA y estilos de vida saludable. Mensaje reforzando adherencia, persistencia, apoyo social	Varias conductas de salud	Individual indirecto a través de SMS + refuerzo escrito	54 sesiones	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Bove et al.	NC	Sistema automático. Telemedicina. Web y sistema telefónico	Educación. Auto-medición. Revisión de objetivos PA	Varias conductas de salud	Individual indirecto	NC	Educativa dirigida al paciente
Brennan et al.	HBM y Modelo Transteórico	Enfermera	Educativo: Cambios en estilo de vida, dieta DASH, HTA, etc. Además, auto-medición	Varias conductas de salud	Individual indirecto. Teléfono + refuerzo escrito por mail	3 sesiones de 15-20 minutos	Educativa dirigida al paciente
Carter et al. (2009)	NC	Farmacéutico	Educativo: adherencia	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Carter et al. (2015)	NC	Farmacéutico y médico	Educativo: Adherencia a la medicación y modificación de estilo de vida	Varias conductas de salud	Individual directo + 2 llamadas telefónicas	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Carter, Bergus et al.	NC	Farmacéutico y médico	Educativo: Adherencia a la medicación, recomendaciones para mejorar la PA	Varias conductas de salud	Individual directo + refuerzo escrito + teléfono si no control PA	4 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Chen et al.	NC	Farmacéutico	Educativo: evaluación de la medicación	La PA	Individual directo + teléfono	3 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Cheng et al. (GI A)		Enfermera	Educativo basado en la cronoterapia. Ejercicio, dieta, tabaco, alcohol. Modificación de la pauta terapéutica adaptándolo a la cronoterapia	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Cheng et al. (GI B)	NC	Enfermera	Educativo basado en la cronoterapia. Ejercicio, dieta, tabaco, alcohol	Varias conductas de salud	Individual	NC	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Chiu et al.	NC	Enfermera	Intervención conductual con objetivos en varias conductas de salud	Varias conductas de salud	Individual directo e indirecto. Teléfono	1 sesión de 45 minutos + 4 llamadas de teléfono	Conductual
Chmiel et al.	NC	El propio paciente	Auto-medición	La PA	Individual y directo	NC	Automonitorización
Cicolini et al.	NC	Enfermera	Educativo: Auto-medición, adherencia, estilo de vida	Varias conductas de salud	Grupal directo + llamadas telefónicas y correos electrónicos + material escrito	1 sesión de 1 hora	Educativa dirigida al paciente
Cohen et al.	NC	Otros	Terapia alternativa: Yoga	Varias conductas de salud	Grupal directo	18 sesiones	Terapias alternativas: Yoga
Cooper et al. (GI A)	NC	Médico	Educativa: grabación entrevistas, visionado y ejercicios CD-ROM	Valoración adherencia, comprobar conocimiento del paciente, etc.	Individual directo	NC	Educativa dirigida al profesional
Cooper et al. (GI B)	NC	Médico y otros	Educativa: Counseling sobre adherencia, plan terapéutico, etc.	Varias conductas de salud	Individual	NC	Educativa dirigida al paciente
Cooper et al. (GI C)	NC	Médico y otros	Taller para mejorar comunicación con el médico, counselling	Varias conductas de salud	Individual con refuerzo de telenovelas y material escrito	NC	Conductual
Dean et al.	NC	Enfermera	Entrevista motivacional. Adherencia, cambios en el estilo de vida	Varias conductas de salud	Individual directo + refuerzo telefónico	6 sesiones	Conductual
Ebid et al.	NC	Farmacéutico	Educativa: HTA, adherencia medicación, dieta, ejercicio, etc.	Varias conductas de salud	Individual directo con refuerzo escrito	4 sesiones	Educativa

## Resultados

Friedberg et al. (GI A)	Modelo Transteórico	Psicólogo y Trabajador social	Counselling: adherencia a la medicación, dieta y ejercicio adaptado al estado del cambio	Varias conductas de salud	Individual indirecto, teléfono	6 sesiones de 30 minutos	Conductual
Friedberg et al. (GI B)	Ninguno	Psicólogo y Trabajador social	Counselling: adherencia a la medicación, dieta y ejercicio sin estar adaptado al estado del cambio	Varias conductas de salud	Individual indirecto, teléfono	6 sesiones de 30 minutos	Educativa dirigida al paciente
Godwin et al.	NC	El propio paciente	Auto-medicación y registro en un cuaderno	La PA	Individual directo	NC	Automonitorización
Gómez et al.	NC	Médicos y enfermeras	Dirigida a los sanitarios: diagnóstico, control, tratamiento y seguimiento de la HTA	NA	NA	NA	Educativa dirigida al profesional
Green et al.	NC	Nutricionista	Educación sobre dieta y objetivos conductuales	NA	Grupal directo	14 sesiones	Educativa dirigida al profesional
Greer et al.	NC	Enfermera	Educativa: Actividad física, peso, prevención infarto	Varias conductas de salud	Grupal directo + refuerzo escrito	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Hacihasanoglu et al. (GI A)	NC	Enfermera	Educativo: Adherencia a la medicación	Varias conductas de salud	Individual directo y teléfono + domicilio	6 sesiones de 45 minutos	Educativa dirigida al paciente
Hacihasanoglu et al. (GI B)	NC	Enfermera	Educativo: Adherencia a la medicación + Estilos de vida saludable	Varias conductas de salud	Individual directo y teléfono + domicilio	6 sesiones de 45 minutos	Educativa dirigida al paciente
Harrison et al.	NC	Otros. Mensaje grabado telefónico	Mensaje animando a acudir a tomarse la PA	La PA	Individual indirecto. Teléfono	3 llamadas telefónicas	Educativa dirigida al paciente
Hedegaard et al.	NC	Farmacéutico + médico y enfermera	Educativo y entrevista motivacional: problemas relacionados con los fármacos y adherencia	La adherencia a la medicación	Individual indirecto. Teléfono	4 sesiones de 30 minutos	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Hickman et al.	NC	Juego interactivo	Material educativo, interacción con avatar basado en profesionales sanitarios. Fomento de la auto-medición	Varias conductas de salud	Individual a través de ordenador	16 sesiones de 20 minutos	Educativa dirigida al paciente
Hirsch et al.	NC	Farmacéutico	Educativa: HTA, auto-medición, objetivos del tratamiento	Varias conductas de salud	Individual directa	4 sesiones de 30 minutos	Educativa dirigida al paciente
Hoseininasab et al.	NC	El propio paciente y un equipo médico	Auto-medición y registro en un cuaderno	La PA	Individual y directo	NC	Automonitorización
Hyman et al.	NC	Médico	Educativo: counselling en adherencia y estilo de vida	Varias conductas de salud	Individual directo + counselling telefónico	NC	Educativa dirigida al paciente
Johnson, Shaya et al. (PHE)	NC	Especialistas en HTA	Manejo de la HTA, Fisiopatología, métodos de investigación, etc.	NA	NC	15 sesiones	Educativa dirigida al profesional
Johnson, Shaya et al. (PAE)	NC	Otros. Trabajador comunitario de salud	Educativo. Fomento de la auto-medición y conductas: dieta, ingesta de sal, ejercicio, manejo del estrés	Varias conductas de salud	Individual directo + refuerzo telefónico	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Johnson, Ezeugwu et al.	NC	Trabajador comunitario	Educativo + counselling: Estilo de vida	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Kauric-Klein et al.	NC	Enfermera	Conductual. Sesiones educativas y sesiones de revisión de objetivos conductuales	Varias conductas de salud	Individual directo	12 sesiones	Conductual
Kim et al.	NC	Enfermera y nutricionista	Educativo: Entrenamiento en auto-medición y conductas saludables. El paciente remite medición a website	Varias conductas de salud	Grupal directo + refuerzo telefónico	12 sesiones educativas + 12 llamadas telefónicas de counselling	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Leiva et al.	Health Believe Model	Enfermera y médico	Conductual + entrevista motivacional. Constructos del HBM, instrucciones de auto-medición y apoyo social. Simplificación del régimen terapéutico	Varias conductas de salud	Individual directo	3 sesiones	Conductual
Lin et al.	HBM	Equipo: 3 médicos y 2 enfermeras	Educación, counselling, entrenamiento en habilidades, entrenamiento conductual	Varias conductas de salud	Individual y grupal.	16 sesiones grupo (1 hora)6 sesiones individuales (30')	Conductual
Liu et al.	NC	Otros	Terapias alternativas: Acupuntura	La PA	Individual directo	16 sesiones	Terapias alternativas: Acupuntura
Lu et al. (GI 3)	NC	NC	Talleres interactivos con objetivos	Varias conductas de salud	Grupal directo	24 sesiones	Conductual
Lu et al. (GI 2)	NC	NC	Educativo: conocimiento sobre la HTA, adherencia, conductas saludables, etc.	Varias conductas de salud	Grupal directo	24 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Ma et al.	Teoría cognitivo social	Enfermera	Entrevista motivacional, estrategias para el cambio, valorar autoeficacia, planificar el cambio conductual	Varias conductas de salud	Individual directo. Consulta y domicilio	8 sesiones de 30-40 minutos	Conductual
Magid et al.	NC	Farmacéutico y médico	Educativo: HTA. Entrenamiento en toma PA y sistema para reportar. Counselling por parte del farmacéutico	Varias conductas de salud	Individual indirecto. Teléfono	NC	Educativo dirigido al paciente
Manze et al.	NC	Médico	Educativa + counselling. Adherencia, estilo de vida	NA	Individual directo	NC	Educativo dirigido al profesional
Margolis et al.	NC	Farmacéutico	Educativo: adherencia a la medicación, modificación de estilo de vida, HTA, telemonitorización de la PA	Varias conductas de salud	Individual directo e indirecto. Teléfono	26 sesiones	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Márquez, Espinosa et al.	NC	El propio paciente y el médico	Auto-medición y cambio de tto si era preciso	La PA	Individual directo	3 sesiones	Automonitorización
Márquez, Martel et al.		Material postal	Educativo: revista bimensual con todos los contenidos educativos sobre la HTA	Varias conductas de salud	Individual indirecto. Revista	3 sesiones	Educativa dirigida al paciente
McKinstry et al.	NC	El propio paciente y el médico	Auto-medición y cambio de tto si era preciso	La PA	Individual directo	NC	Automonitorización
McManus et al. (2010)	NC	El propio paciente y el médico	Auto-medición y cambio de tto si era preciso	La PA	Individual directo	NC	Automonitorización
McManus et al. (2014)	NC	El propio paciente y el médico	Auto-medición y cambio de tto si era preciso	La PA	Individual directo	NC	Automonitorización
Méndez et al.	NC	Nutricionista	HTA, dieta, ejercicio, ingesta de sal.	Varias conductas de salud	Grupal directo	39 sesiones	Conductual
Morgado et al.	NC	Farmacéutico	Educación y counselling: adherencia, estilo de vida, HTA	Varias conductas de salud	Individual directo con refuerzo escrito	3 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Niiranen et al.	NC	Enfermera y médico	Educación grupal y sesiones de counselling individual. Auto-medición y envío al médico por mail	Varias conductas de salud	Individual y grupal directo + refuerzo escrito	12 sesiones individuales y 1 grupal	Educativa dirigida al paciente
Park et al.	NC	Otros	Terapias alternativas: Qi Gong	La PA	Grupal directo	16 sesiones	Terapias alternativas: Qi Gong
Petry et al.	NC	El propio paciente y otros	Grabación de la toma de medicación por el propio paciente con incentivo económico + una sesión educativa	La adherencia a la medicación	Individual directo	1 sesión de 30 minutos	Conductual
Pezzin et al. (GA)	NC	Equipo multidisciplinar.	Enfermeras visitantes+ counselling telefónico	Varias conductas de salud	Individual directo + teléfono y refuerzo escrito		Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Pezzin et al. (GB)	NC	Equipo multidisciplinar.	Guía escrita sobre autocuidado PA y aparato medición	Varias conductas de salud	Individual indirecto. Teléfono. Refuerzo escrito	NC	Automonitorización
Pladevall et al.	NC	Médico y el propio paciente	Recuento de medicación mediante MEMS, designación de un miembro de la familia como apoyo a la adherencia e información escrita. Entrevista motivacional con el médico	La adherencia a la medicación	Individual directo	3 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Pouchain, et al	NC	Médico	Educación y revisión de la medicación. Dieta, ejercicio, adherencia, tabaco.	NA	Individual directo	4 sesiones	Educativa dirigida al profesional
Ribeiro et al.	NC	Otros	Educativa: Tópicos de la hipertensión, medidas dietéticas y ejercicio físico	Varias conductas de salud	Grupal directo + domicilio	3 sesiones + 5 visitas domicilio	Educativa dirigida al paciente
Rinfret et al.	NC	El propio paciente + médico, farmacéutico y enfermera	Auto-medición y contacto con sanitarios si se precisa. Educación indirecta (manual educativo)	La PA e indirectamente otras conductas	NC	NC	Automonitorización
Rodríguez Castaño et al.	NC	Farmacéutico	Educativa: adherencia a la medicación, educación sanitaria	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Rodríguez García et al.	Modelo Transteórico	Médico y enfermera	Educativa: conocimientos HTA, adherencia, taller alimentación, taller ejercicio físico	Varias conductas de salud	Grupal directo	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Saptharishi et al. (Physical)	NC	Otros	Educativa: beneficios del ejercicio físico	Varias conductas de salud	Grupal directo	NC	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Saptharishi et al.(Salt)	NC	Otros	Intervención conductual. reducción de sal	Varias conductas de salud	Grupal directo	NC	Conductual
Saptharishi et al. (Yoga)	NC	Otros	Intervención conductual. práctica de yoga	Varias conductas de salud	Grupal directo	NC	Conductual
Schwartz et al. (Education)	NC	Equipo multidisciplinar con apoyo de equipo específico formado con personal no clínico	Entrevista motivacional, counselling sobre cambios conductuales y apoyo sobre la adherencia a la medicación	NA	Individual. Teléfono, mail	NC	Educativa dirigida al profesional
Schwartz et al. (Support)	NC	Equipo multidisciplinar con apoyo de equipo específico formado con personal no clínico	Entrevista motivacional, counselling sobre cambios conductuales y apoyo sobre la adherencia a la medicación	NA	Individual. Teléfono, mail	NC	Educativa dirigida al profesional
Sen et al. (G.I)	NC	Enfermera	Educativa: Cambios en el estilo de vida, reglas básicas a seguir en la evolución de las cifras de PA mediante su registro en una tabla	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Sen et al. (G.IN)	NC	Enfermera	Educativa: Cambios en el estilo de vida, reglas básicas a seguir en la evolución de las cifras de PA mediante su registro en una tabla	Varias conductas de salud	Individual directo con refuerzo telefónico	NC	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Stewart et al.	NC	Farmacéutico	Educativa y entrevista motivacional para mejorar adherencia y alcanzar objetivos de la PA. Entrenamiento en auto-medición	Varias conductas de salud	Individual directo	3 sesiones + recordatorios por mail o mensaje de texto telefónico	Educativa dirigida al paciente
Sun et al.	NC	Otros	Terapias alternativas: Tai Chi	Varias conductas de salud	Grupal directo	NC	Terapias alternativas: Tai Chi
Svarstad et al.	Health Collaboration Model	Farmacéutico y mancebo	Educativa: Adherencia y conductas de salud. Al paciente se le entrega tarjeta de registro, podómetro y pastillero	NA	Individual directa	6 sesiones	Educativa dirigida al profesional
Svetkey et al. (GA)	NC	NC	Guías clínicas sobre HTA	NA	NC	NC	Educativa dirigida al profesional
Svetkey et al. (GB)	Stages of change	Otros: intervencionistas conductuales	Conductual: 20 sesiones de grupo con objetivos conductuales de bajar peso, incrementar ejercicio físico, reducir sal, etc. Utiliza entrevista motivacional	Varias conductas de salud	Grupal directa y refuerzo telefónico con consejo breve sobre estilo de vida	20 sesiones	Conductual
Svetkey et al. (GC)	NC	NC		NA	NC	NC	Educativa dirigida al profesional

## Resultados

Thiboutot et al.	NC	Módulo de hipertensión basado en la Web y consulta con el médico	Educativa: Software con contenido sobre HTA y conductas saludables	Varias conductas de salud	Individual indirecta por ordenador y visitas directas con recordatorios por mail	NC	Educativa dirigida al paciente
Thiyagarajan et al.	NC	Otros	Terapias alternativas: Yoga	Varias conductas de salud		36 sesiones	Terapias alternativas: Yoga
Tinsel et al.	NC	Médico	Educativa: adherencia, conocimiento de la HTA	NA	NA	NC	Educativa dirigida al profesional
Tobari et al.	NC	Farmacéutico	Educativa + counselling, HTA	Varias conductas de salud	Individual directo	6 sesiones	Conductual
Tolbaños et al.	NC	Otros	Terapias alternativas: Yoga	La PA	Individual directo	26 sesiones	Terapias alternativas: Yoga
Torres et al.	NC	Farmacéutico	Educativa + counselling. Adherencia, estilo de vida	Varias conductas de salud	Individual directo con refuerzo escrito	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Tsuyuki et al.	NC	Farmacéutico	Counselling sobre RCV, control de la PA, medicación, etc.	Varias conductas de salud	Individual directa y refuerzo escrito	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente
Turner et al.	Teoría de la Conducta Planificada	Equipo multidisciplinar	Counselling dirigido a actitudes, normas sociales, modelado, control percibido de la conducta, etc. Entrevista motivacional	Varias conductas de salud	Individual directo e indirecto. Teléfono. Refuerzo escrito	NC	Educativa dirigida al paciente
Varis et al.	NC	El propio paciente y el médico	Auto-medicación y registro enviado por mail al médico	La PA	Individual directa e indirecta	8 sesiones	Automonitorización
Wang et al.	NC	Farmacéutico	Educación: adherencia, estilo de vida, dieta	Varias conductas de salud	Individual directa	6 sesiones	Educativa dirigida al paciente

## Resultados

Whittle et al.	NC	Educación de pares y equipo médico	Educativo: Auto-medición, adherencia, etiquetas alimenticias, visitas al médico, dieta DASH, mitos de la HTA, etc.	Varias conductas de salud	Grupal y directo	12 Sesiones breves de 12 minutos	Educativa dirigida al paciente
Wolff et al. (G1)		Médico	Terapias alternativas: Yoga	Varias conductas de salud	Grupal y directo	12 sesiones	Terapias alternativas: Yoga
Wolff et al. (G2)	NC	Médico	Terapias alternativas: Yoga	Varias conductas de salud	Grupal y directo	1 sesión	Terapias alternativas: Yoga
Wolff et al. (2016)	NC	Otros	Terapias alternativas: Yoga	Varias conductas de salud	Grupal y directo	168 sesiones	Terapias alternativas: Yoga
Wong et al.	NC	Farmacéutico	Counselling: adherencia a la medicación, conocimiento sobre la enfermedad, distribución de pastilleros	La adherencia a la medicación	Individual directo	3 sesiones de 20 minutos	Educativa dirigida al paciente
Yi et al. (Black)	NC	Médico	Educativo: Materiales sobre HTA. Entrenamiento en auto-medición y registro automático	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Yi et al. (Hispanic)	NC	Médico	Educativo: Materiales sobre HTA. Entrenamiento en auto-medición y registro automático	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Yi et al. (White)	NC	Médico	Educativo: Materiales sobre HTA. Entrenamiento en auto-medición y registro automático	Varias conductas de salud	Individual directo	NC	Educativa dirigida al paciente
Ziv et al.	NC	Equipo multidisciplinar	Intervención conductual con talleres educación nutricional, elaboración comidas, ejercicio físico	Varias conductas de salud	Grupal directo	16 sesiones	Conductual

NA: No aplicable; NC: No consta

## Resultados

Tabla 4.25. Componentes utilizados en las intervenciones para el control de la PAS

<i>Tipo de componente</i>	<i>Respuesta múltiple</i>		<i>Porcentaje de casos (k=103)</i>
	<i>g= 267</i>	<i>Porcentaje</i>	
1. Educativo	69	25,84	66,99
2. Entrevista motivacional	12	4,49	11,65
3. Auto-medición PA	35	13,11	33,98
4. Acciones en la organización	2	0,75	1,94
5. Proporciona sistemas de monitorización	34	12,73	33,01
6. Actividades dirigidas al profesional de la salud	12	4,49	11,65
7. Conductual	23	8,61	22,33
8. Terapias alternativas	12	4,49	11,65
9. Instrucciones personalizadas	21	7,87	20,39
10. Adaptación cultural	8	3,00	7,77
11. Mensaje telefónico o correo electrónico	17	6,37	16,50
12. Dieta	4	1,50	3,88
13. Juego interactivo	3	1,12	2,91
14. Counselling	15	5,62	14,56

Tabla 4.26. Componentes utilizados en las intervenciones para el control de la PAD

<i>Tipo de componente</i>	<i>Respuesta múltiple</i>		<i>Porcentaje de casos (k=90)</i>
	<i>g= 236</i>	<i>Porcentaje</i>	
1. Educativo	60	25,42	66,67
2. Entrevista motivacional	12	5,08	13,33
3. Auto-medición PA	33	13,98	36,67
4. Acciones en la organización	2	0,85	2,22
5. Proporciona sistemas de monitorización	29	12,29	32,22
6. Actividades dirigidas al profesional de la salud	8	3,39	8,89
7. Conductual	19	8,05	21,11
8. Terapias alternativas	11	4,66	12,22
9. Instrucciones personalizadas	19	8,05	21,11
10. Adaptación cultural	6	2,54	6,67
11. Mensaje telefónico o correo electrónico	15	6,36	16,67
12. Dieta	4	1,69	4,44
13. Juego interactivo	3	1,27	3,33
14. Counselling	15	6,36	16,67

## Resultados

Tabla 4.27. Número de componentes en las intervenciones. PAS

<i>Número de componentes</i>	<i>Frecuencia (k=103)</i>	<i>%</i>
Un componente	19	18,4
Dos componentes	41	39,8
Tres componentes	22	21,4
Cuatro componentes	10	9,7
Cinco componentes	7	6,8
Seis componentes	3	2,9
Siete componentes	1	1,0

Tabla 4.28. Número de asociaciones entre componentes. PAS (k=103)

<i>Tipo de componente</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>	<i>13</i>	<i>14</i>
1. Educativo		8	22	0	20	5	20	5	15	8	13	4	3	12
2. Entrevista motivacional			3	0	3	2	1	0	2	0	2	1	1	3
3. Auto-medición PA				0	25	3	10	1	7	1	5	3	1	6
4. Acciones en la organización					0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
5. Proporciona sist. de seguimiento y monitorización						5	11	1	4	1	3	3	1	4
6. Actividades dirigidas al profesional de la salud							1	0	1	0	0	0	0	2
7. Conductual								2	6	3	4	3	1	4
8. Terapias alternativas									1	1	0	1	0	0
9. Instrucciones personalizadas										0	4	0	2	4
10. Adaptada culturalmente											2	1	0	1
11. Mensaje telefónico o correo electrónico												2	0	4
12. Dieta													0	1
13. Juego interactivo														0
14. Counselling														

## Resultados

Tabla 4.29. Número de componentes en las intervenciones. PAD

<i>Número de intervenciones</i>	<i>Frecuencia (k=90)</i>	<i>%</i>
Un componente	16	17,8
Dos componentes	38	42,2
Tres componentes	16	17,8
Cuatro componentes	9	10,0
Cinco componentes	7	7,8
Seis componentes	3	3,3
Siete componentes	1	1,1

Tabla 4.30. Número de asociaciones entre componentes. PAD (k=90)

<i>Tipo de componente</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>	<i>13</i>	<i>14</i>
1. Educativo		8	20	0	18	4	16	5	13	6	11	4	3	12
2. Entrevista motivacional			3	0	3	2	1	0	2	0	2	1	1	3
3. Auto-medición PA				0	25	3	8	1	6	1	5	3	1	6
4. Acciones en la organización					0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
5. Proporciona sist. de monitorización						1	10	1	4	1	3	3	1	4
6. Actividades dirigidas al profesional de salud							1	0	1	0	0	0	0	2
7. Conductual								2	4	3	4	3	1	4
8. Terapias alternativas									1	1	0	1	0	0
9. Instrucciones personalizadas										0	4	0	2	4
10. Adaptado culturalmente											0	1	0	1
11. Mensaje telefónico o correo electrónico												2	0	4
12. Dieta													0	1
13. Juego interactivo														0
14. Counselling														

## Resultados

Tabla 4.31. Profesionales. Intervenciones para el control de la PAS

<i>Profesionales</i>	<i>Respuesta múltiple</i>		<i>Porcentaje de casos (k=94)</i>
	<i>g= 115</i>	<i>Porcentaje</i>	
1. Farmacéutico	21	18,26	22,34
2. Enfermera	27	23,48	28,72
3. Médico	36	31,30	38,30
4. Psicólogo	4	3,48	4,26
5. Trabajador de la salud	4	3,48	4,26
6. Nutricionista	4	3,48	4,26
7. Equipo multidisciplinar	5	4,35	5,32
8. Otros	14	12,17	14,89

Tabla 4.32. Profesionales. Intervenciones para el control de la PAD

<i>Profesionales</i>	<i>Respuesta múltiple</i>		<i>Porcentaje de casos (k=84)</i>
	<i>g= 102</i>	<i>Porcentaje</i>	
1. Farmacéutico	20	19,61	23,81
2. Enfermera	25	24,51	29,76
3. Médico	34	33,33	40,48
4. Psicólogo	0	0,00	0,00
5. Trabajador de la salud	2	1,96	2,38
6. Nutricionista	4	3,92	4,76
7. Equipo multidisciplinar	5	4,90	5,95
8. Otros	12	11,76	14,29

Con el fin de simplificar la extensa variedad de componentes utilizados en las intervenciones se realizó una categorización de estas, siguiendo los criterios de otros autores (441-443) y atendiendo al componente único o fundamental utilizado en ellas. Se establecieron únicamente cinco tipos de intervenciones que podían utilizar o no múltiples componentes añadidos. El tipo de intervención más frecuentemente empleado tanto en el control de la PAS como en la PAD fue la educativa (53,4% en la PAS y 53,3% en la PAD). El siguiente tipo de intervención más frecuente fue el conductual, tanto para la PAS como para la PAD (tablas 4.33 y 4.34).

Tabla 4.33. Tipos de intervención. PAS

	<i>k=10</i>	<i>Porcentaje de casos</i>
1. Educativa	55	53,4
2. Auto-medición de la PA	10	9,7
3. Intervenciones en el profesional de la salud	12	11,7
4. Conductual	16	15,5
5. Terapias alternativas	10	9,7
Total	103	100,0

Tabla 4.34. Tipos de intervención. PAD

	<i>k = 90</i>	<i>Porcentaje de casos</i>
1. Educativa	48	53,3
2. Auto-medicación PA	10	11,1
3. Intervenciones en el profesional de la salud	10	11,1
4. Conductual	13	14,4
5. Terapias alternativas	9	10,0
Total	90	100,0

#### 4.2.4. Acuerdo intercodificadores

Para establecer el acuerdo intercodificadores, dos investigadores realizaron la codificación de forma independiente. Tras la codificación, el acuerdo intercodificadores fue 0,78 (media de Kappa de Cohen  $\kappa=0,60$  y media de la correlación de Spearman-Brown  $r=0,96$ ). Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión entre codificadores.

#### 4.2.5. Sesgo de distribución

##### *Presión Sistólica*

La distribución tipificada de los TE se puede visualizar en el diagrama de embudo (fig. 4.43). Mientras que el test de Begg indicó ausencia de sesgo ( $z=1,12$ ,  $p=0,261$ ), el test de Egger detectó sesgo negativo y significativo (sesgo =  $-1,17$ ,  $p=0,001$ ) (fig. 4.44).

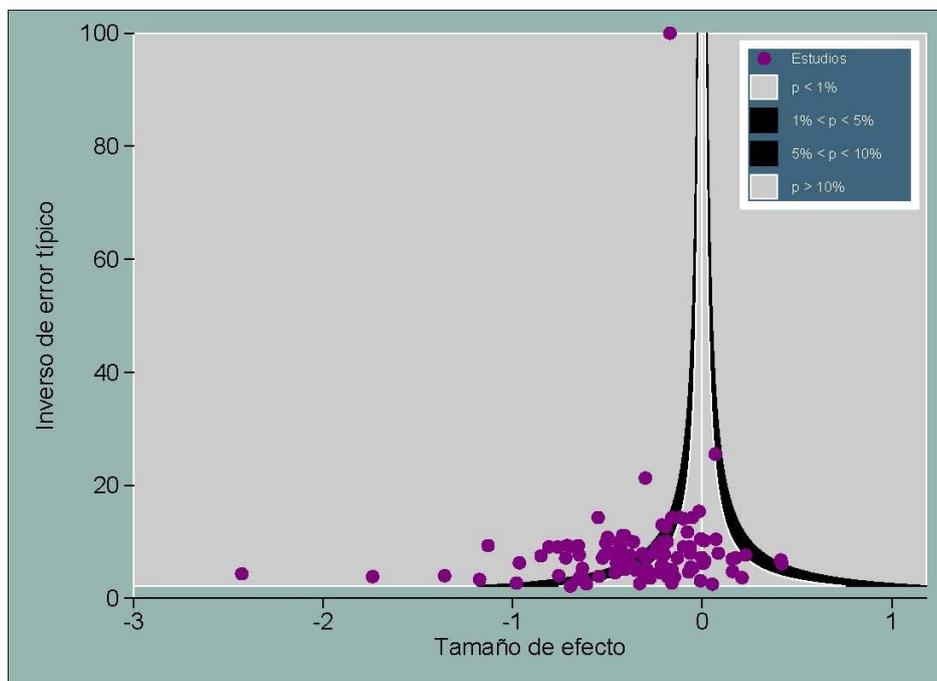


Figura 4.43. Diagrama de embudo. Presión arterial sistólica

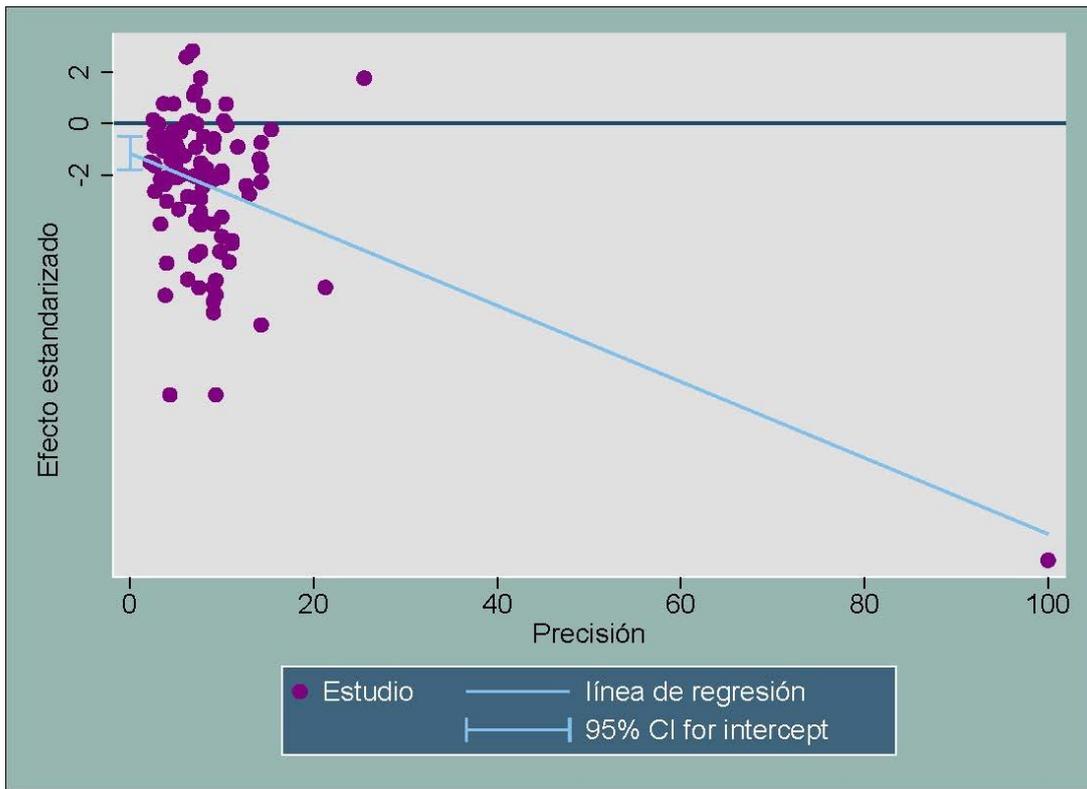


Figura 4.44. Diagrama de regresión de Egger. Presión arterial sistólica.

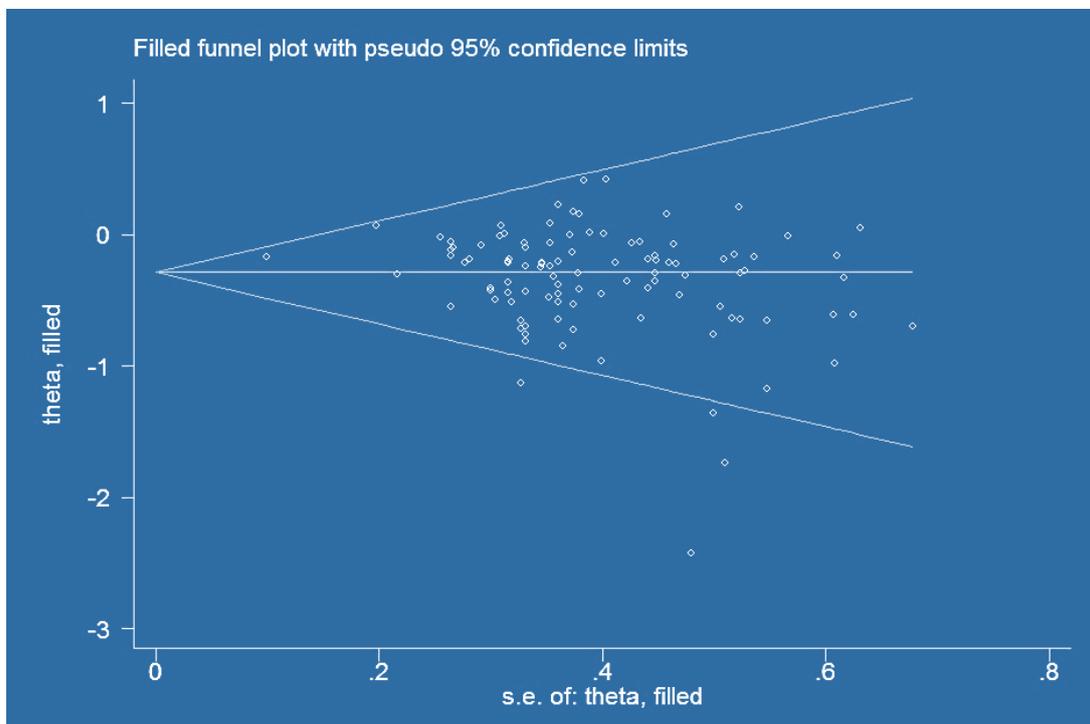


Figura 4.45. Funnel plot con pseudo 95% IC. Presión arterial sistólica.

*Presión diastólica*

En el diagrama de embudo (fig. 4.46) se representa la distribución tipificada de los TE. Al igual que en la PAS, el test de Begg mostró ausencia de sesgo ( $z=1,58$ ,  $p=0,114$ ) mientras que el test de Egger detectó sesgo negativo y significativo (sesgo =  $-1,12$ ,  $p=0,002$ ) (fig. 447). Esto último indica que predominan los TE grandes en los estudios de tamaño muestral pequeño.

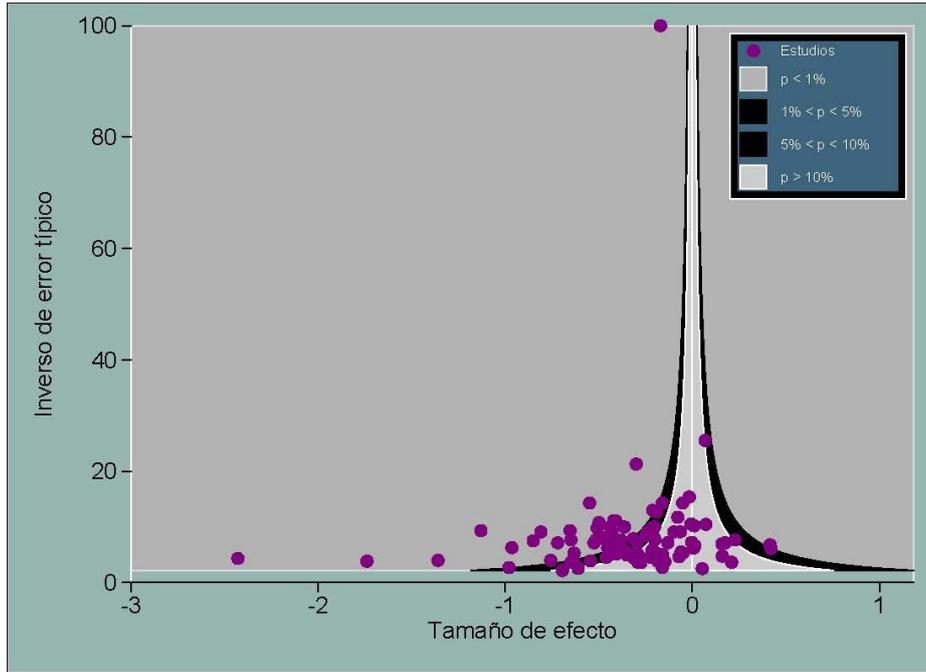


Figura 4.46. Diagrama de embudo. Presión arterial diastólica

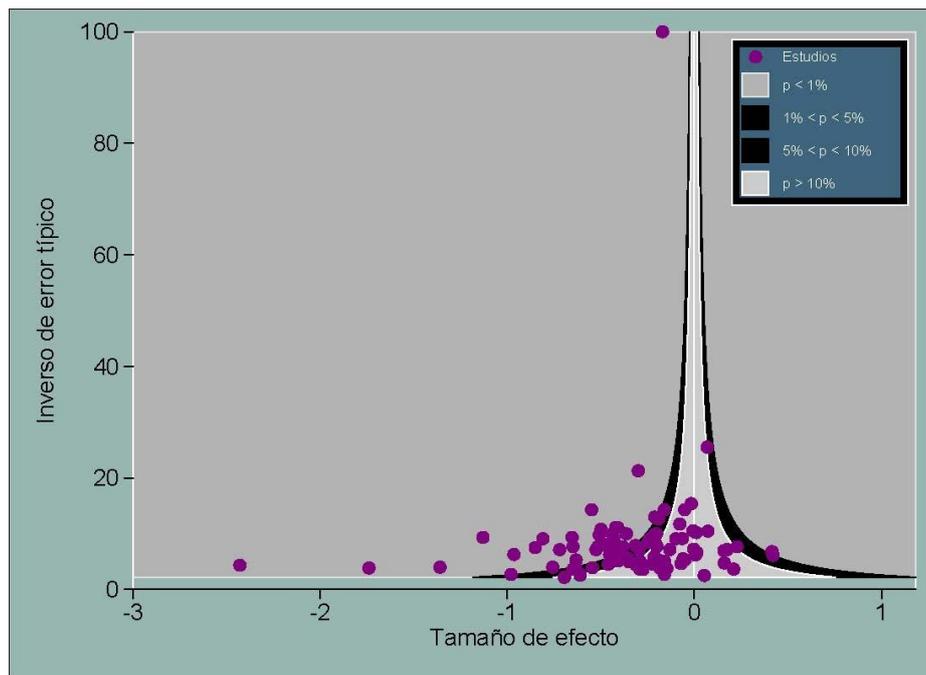


Figura 4.47. Diagrama de regresión de Egger. Presión arterial diastólica

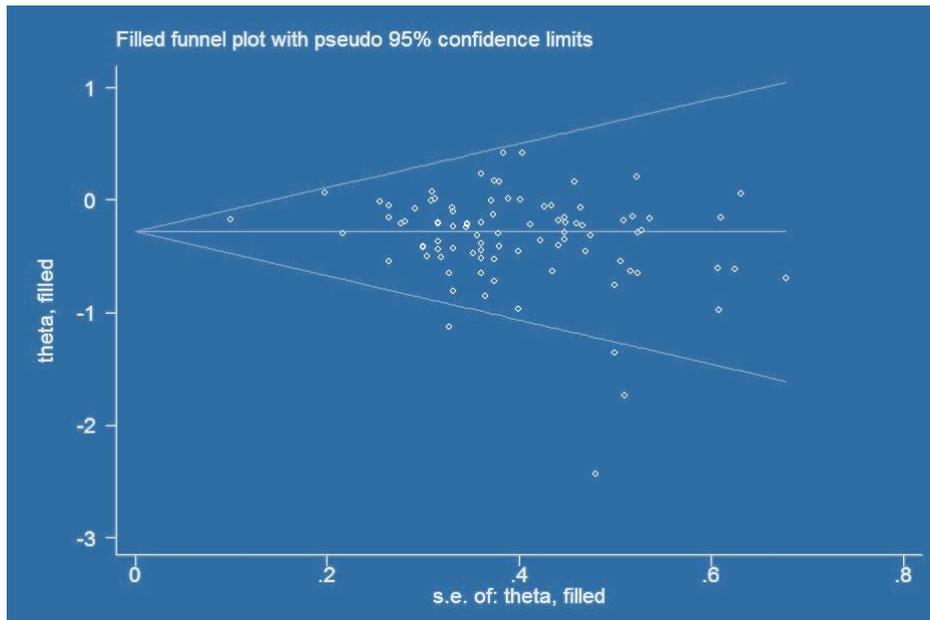


Figura 4.48. Funnel plot con pseudo 95% IC. Presión arterial diastólica.

#### 4.2.6. Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad se hicieron con la finalidad de detectar la influencia de posibles puntuaciones extremas o atípicas y visualizar una posible tendencia de los resultados.

##### *Presión sistólica*

En la distribución de los TE de la PAS se detectó una puntuación extrema y varias atípicas (fig. 4.49). No obstante, los análisis de sensibilidad mostraron que tras la retirada de estos TE, la puntuación promedio global, así como su heterogeneidad no sufrían un cambio marcado (tabla 4.35). Por otro lado, los análisis de sensibilidad también parecían indicar que ningún estudio ejercía una influencia llamativa en la distribución (fig. 4.50). Todo ello, unido a la pérdida de información que implica la retirada de estudios, condujo a la decisión de no eliminar ninguno de los estudios inicialmente seleccionados.

## Resultados

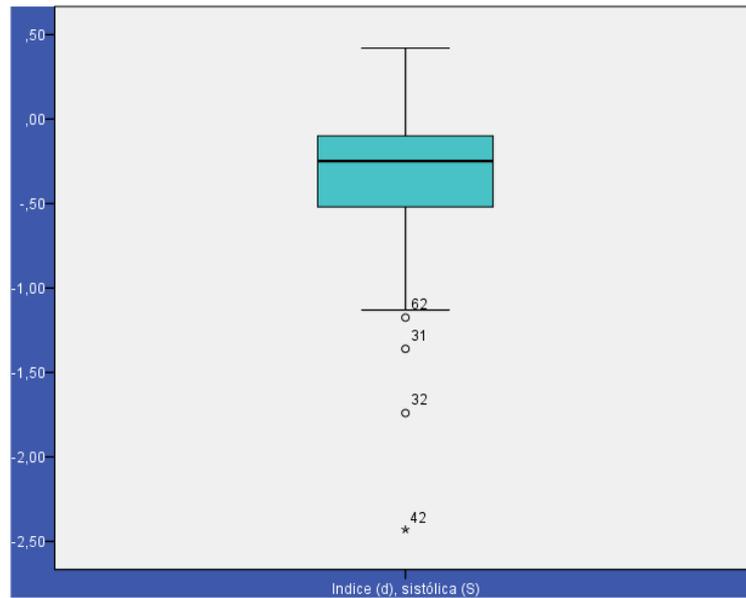
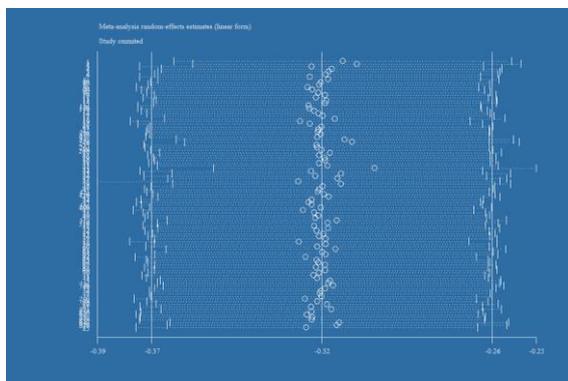


Figura 4.49. Diagrama de caja. Índices TE: PAS (k=103)

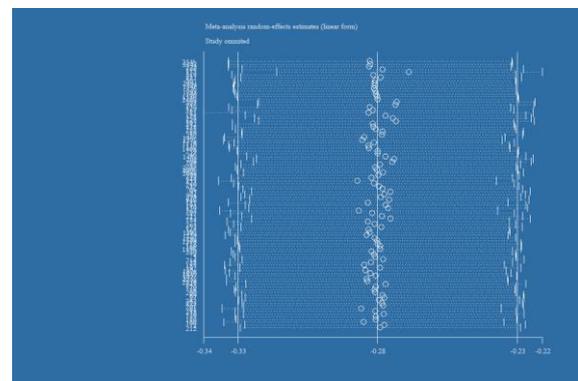
Tabla 4.35. Análisis de sensibilidad. Puntuaciones atípicas. Presión sistólica (k=103)

<i>k</i>	<i>TE</i> <i>excluidos</i>	<i>TE</i> <i>Efectos</i> <i>fijos</i>	<i>Media ponderada</i>				<i>Homogeneidad de los TE</i>			
			<i>IC 95%</i>		<i>TE</i> <i>Efectos</i> <i>aleatorios</i>	<i>IC 95%</i>		<i>P</i>	<i>IC 95%</i>	
103	-	-0,207	-0,222	-0,192	-0,319	-0,374	-0,264	86,050	83,614	88,123
102	>-2,42	-0,204	-0,219	-0,189	-0,302	-0,354	-0,250	84,160	81,267	86,606
101	>-1,73	-0,203	-0,218	-0,188	-0,293	-0,344	-0,241	83,408	80,317	86,013
100	>-1,35	-0,202	-0,217	-0,187	-0,286	-0,336	-0,235	82,968	79,752	85,673
99	>-1,17	-0,201	-0,216	-0,186	-0,281	-0,331	-0,230	82,828	79,560	85,574

*k* = número de grupos



**k=103**



**k=99**

Figura 4.50. Evaluación de la influencia de cada estudio. Presión Sistólica

*Presión diastólica*

En los índices de TE de la PAD se detectaron 5 puntuaciones extremas y 3 atípicas (fig. 4.51). Los análisis de sensibilidad indicaron que su eliminación no modificaba de forma relevante la puntuación global del TE ni su heterogeneidad (tabla 4.36). Por otro lado, ningún estudio parecía ejercer una influencia marcada en la distribución del TE (fig. 4.52). Por todo ello, se decidió mantener todos los estudios inicialmente seleccionados.

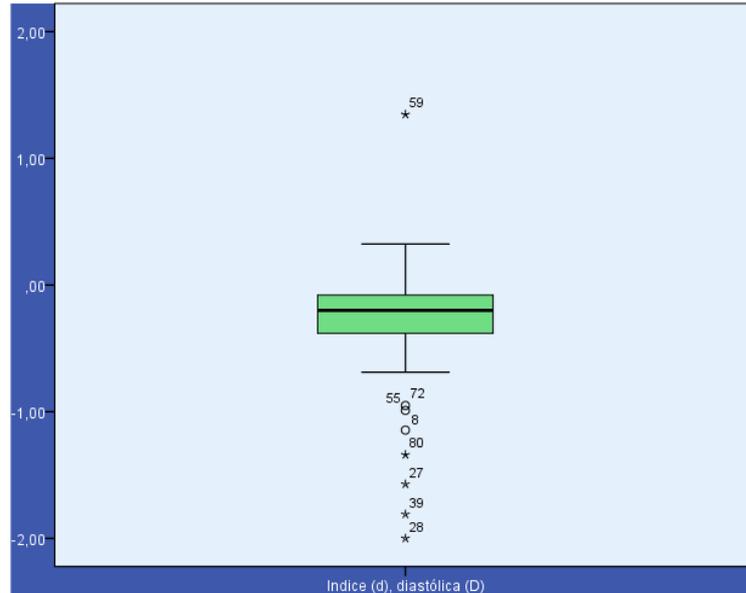


Figura 4.51. Diagrama de caja. Índices TE: PAD (k=90)

Tabla 4.36. Análisis de sensibilidad. Puntuaciones atípicas. Presión diastólica (k=90)

k	TE excluidos	TE Efectos fijos	Media ponderada				Homogeneidad de los TE			
			IC 95%		TE Efectos aleatorios	IC 95%		$I^2$	IC 95%	
90	-	-0,101	-0,114	-0,088	-0,232	-0,283	-0,182	82,695	79,215	85,591
89	<1,34	-0,103	-0,117	-0,090	-0,245	-0,292	-0,198	79,497	75,126	83,101
88	>-1,99	-0,102	-0,115	-0,089	-0,232	-0,277	-0,187	77,096	72,011	81,257
87	>-1,80	-0,100	-0,113	-0,087	-0,215	-0,257	-0,173	71,974	65,315	77,354
86	>-1,56	-0,099	-0,112	-0,086	-0,206	-0,246	-0,166	68,954	61,297	75,096
85	>-1,33	-0,099	-0,112	-0,086	-0,203	-0,242	-0,163	68,202	60,251	74,562
84	>-1,14	-0,099	-0,112	-0,085	-0,198	-0,237	-0,159	66,928	58,505	73,641
83	>-0,98	-0,097	-0,110	-0,084	-0,191	-0,228	-0,153	64,106	54,675	71,575
82	>-0,94	-0,097	-0,110	-0,084	-0,189	-0,227	-0,152	64,026	54,503	71,556

k = número de grupos

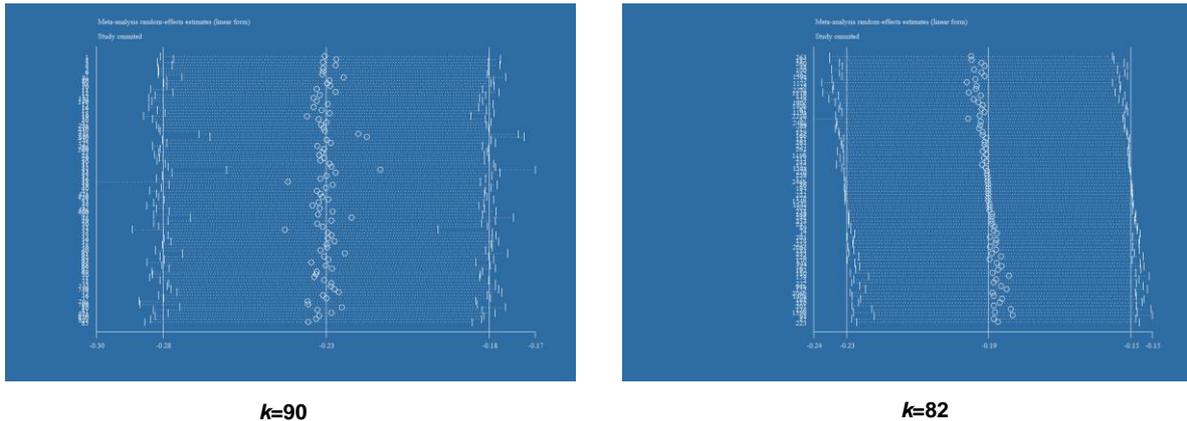


Figura 4.52. Evaluación de la influencia de cada estudio. Presión arterial diastólica.

#### 4.2.7. Estimación del tamaño del efecto global

##### *Presión sistólica*

Para la PAS, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, se obtuvo un tamaño de efecto global significativo y favorable al grupo de intervención  $TE = -0,319$  ( $k=103$ , IC 95%:  $[-0,374 -0,264]$ ,  $I^2 = 86,0$ ) (fig. 4.53). El signo negativo de la estimación indicó reducción de la PAS mayor en el grupo experimental que en el control. Se detectó una elevada heterogeneidad.

##### *Presión diastólica*

Para la PAD se obtuvieron resultados ligeramente inferiores a los detectados en la PAS, que también mostraron un efecto global significativo y favorable al grupo de intervención  $TE = -0,232$  ( $k=90$ , IC 95%:  $[-0,283 -0,182]$ ,  $I^2 = 82,7\%$ ) (fig. 4.54). El signo negativo de la estimación, de forma análoga al resultado en la PAS, indicó una reducción mayor de la PA en el grupo experimental que en el control. De nuevo se detectó una elevada heterogeneidad.

## Resultados

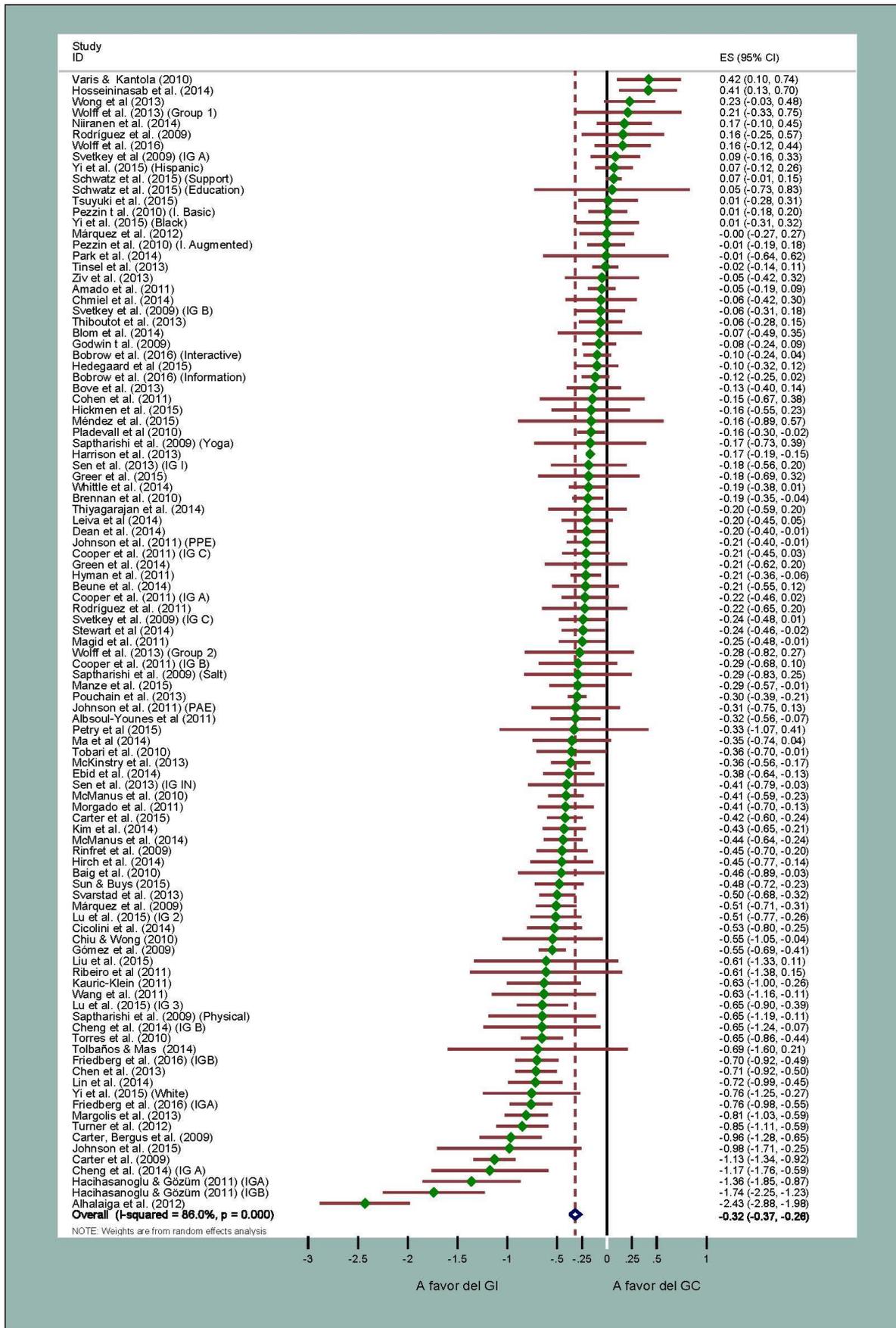


Figura 4.53. Forest plot. Efecto de la intervención sobre la PA sistólica ( $k=103$ )

## Resultados

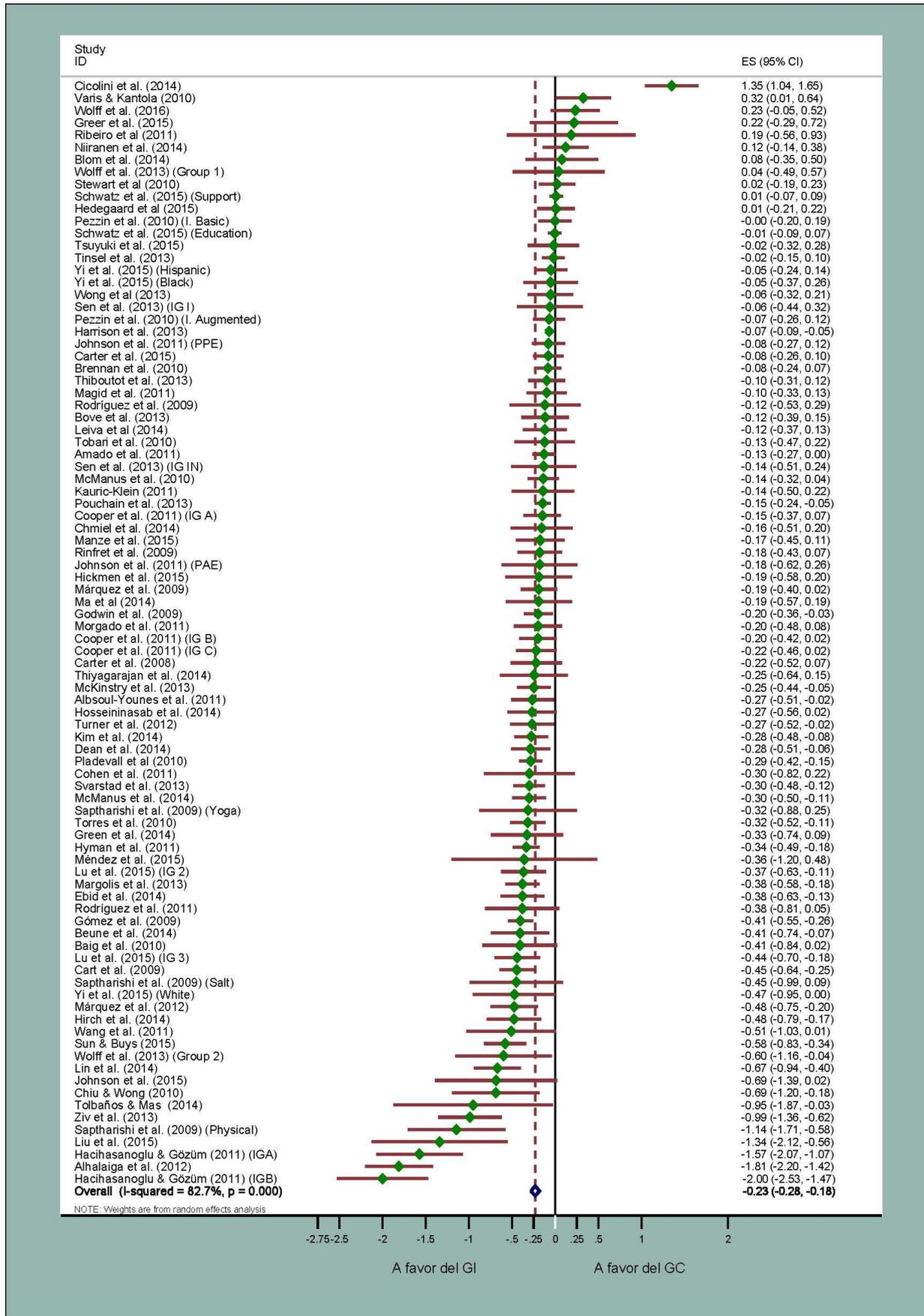


Figura 4.54. Forest plot. Efecto de la intervención sobre la PA diastólica (k=90)

#### 4.2.8. Análisis bivariado

Con el fin de explorar la elevada heterogeneidad detectada se realizaron análisis bivariados, y las variables que resultaron significativas se introdujeron en los análisis multivariantes.

##### *Presión sistólica*

Los análisis bivariados, asumiendo un modelo de efectos mixtos, realizados con las variables cuantitativas tan solo consiguieron resultados significativos en las personas con estudios primarios, en el grupo experimental, y con obesidad, en el grupo control (tabla 4.37). Respecto a las variables categóricas (tabla 4.38), se obtuvo una mayor reducción de la PAS en el grupo experimental frente al control en los estudios que: se apoyaban en una teoría, se administraban de forma individual, hubo una interacción directa, combinaban la consulta con el domicilio, los pacientes recibían incentivos por participar, y tenían un solo componente en la intervención. Estas diferencias tan solo resultaron significativas con los incentivos y el número de componentes, no obteniéndose significación estadística en el resto de las variables.

En cuanto a los componentes de las intervenciones, los más frecuentemente empleados fueron los educativos (n=69), los cuales producían una mayor reducción de la PAS que cuando se aplicaban otros componentes (-0,388 vs. -0,205), resultando esta diferencia significativa (tabla 4.39). En el resto de componentes de las intervenciones no se obtuvieron diferencias significativas.

La intervención más utilizada fue la educativa (k=55) seguido de la conductual (k=16). La intervención educativa produjo una reducción mayor y significativa de la PAS comparada con otro tipo de intervenciones (-0,4 vs. -0,23); IC 95% -0,483 -0,318 vs. -0,312 -0,148) (tabla 4.40). El siguiente tipo de intervención más efectiva resultó la conductual con una reducción de -0,37 (tabla 4.41). Sin embargo, en el forest plot (fig. 4.55), se observa que los 5 tipos de intervenciones provocaron una reducción de la PAS en el grupo de intervención frente al control.

Los profesionales que más participaron en las intervenciones fueron los médicos (n=36). Al comparar las intervenciones en las que ellos participan frente a las realizadas por otros profesionales no se detectaron diferencias significativas (tabla 4.42). Las intervenciones de las enfermeras o de los farmacéuticos fueron las que produjeron una mayor reducción de la presión arterial, siendo las de las enfermeras, las que resultaron marginalmente significativas.

A pesar de las pocas variables que resultaron significativas en los análisis bivariados, otras no significativas al obtener un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) mayor de 0% fueron capaces de explicar un porcentaje de variabilidad del índice de tamaño de efecto.

## Resultados

Tabla 4.37. Análisis bivariado por variables cuantitativas. Efectos mixtos. PAS

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	103	0,012	0,506	0,00%
Año recogida	86	0,017	0,205	1,39%
Porcentajes abandonos	98	0,002	0,704	0,00%
Duración estudio	103	0,000	0,739	0,00%
Tamaño muestra post (GE)	103	0,000	0,586	0,00%
Tamaño muestra post (GC)	103	0,000	0,572	0,00%
Calidad	103	0,052	0,070	1,73%
<b>Grupo experimental (GE)</b>				
Hombres	95	0,000	0,617	0,00%
Mujeres	97	0,000	0,588	0,00%
Edad media	94	0,000	0,617	0,00%
Blancos	30	0,000	0,402	0,00%
Negros	29	0,000	0,422	0,00%
Latinos	15	0,000	0,567	0,00%
Asiáticos	14	0,000	0,387	0,00%
Otros grupos	18	0,000	0,284	2,66%
Sin estudios	8	0,003	0,243	9,00%
Primarios	15	0,007	0,046	18,69%
Medios	14	0,006	0,293	0,00%
Superiores	15	0,004	0,383	0,00%
No trabaja	19	0,002	0,440	0,00%
En activo	20	0,002	0,319	0,00%
Solo	7	0,020	0,152	24,47%
Familia	15	-0,001	0,728	0,00%
Obesidad	7	-0,001	0,590	0,00%
Diabetes	49	0,000	0,696	0,00%
Enf. cardiaca	5	0,006	0,657	0,00%
Depresión	7	-0,007	0,229	23,50%
IMC	56	0,022	0,167	0,66%
<b>Grupo control (GC)</b>				
Hombres	81	0,000	0,645	0,00%
Mujeres	83	0,000	0,623	0,00%
Edad media	80	0,000	0,568	0,00%
Blancos	27	0,000	0,414	0,00%
Negros	23	0,000	0,425	0,00%
Latinos	12	0,000	0,577	0,00%
Asiáticos	12	0,000	0,343	0,98%
Otros grupos	15	0,000	0,354	0,00%
Sin estudios	7	0,003	0,322	3,16%
Primarios	12	0,006	0,087	21,01%
Medios	12	0,004	0,295	0,00%
Superiores	13	0,002	0,576	0,00%

## Resultados

---

No trabaja	16	0,003	0,329	0,00%
En activo	17	0,001	0,591	0,00%
Solo	7	0,014	0,283	6,26%
Familia	13	0,001	0,813	0,00%
Obesidad	6	-0,004	0,005	78,78%
Diabetes	42	0,000	0,744	0,00%
Enf. cardiaca	4	0,004	0,813	0,00%
Depresión	5	-0,007	0,315	21,28%
IMC	47	0,002	0,886	0,00%
Intervención				
Número sesiones	71	0,002	0,284	0,13%
Duración de las sesiones	46	0,002	0,535	0,00%
Momento recogida datos	102	0,001	0,636	0,00%
Número de componentes	103	0,042	0,152	1,27%
Número de profesionales	103	-0,067	0,311	1,05%

---

## Resultados

Tabla 4.38. Análisis bivariado por variables categóricas Presión sistólica (k=103)

Variables	k= 103	TE global	IC 95%		r <sup>2</sup>	Q <sub>moderadors</sub>	p <sub>moderadors</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Financiación										
Sí	78	-0,32	-0,381	-0,258	87,30%	0,040	0,841	-0,018	0,841	0,00%
No	25	-0,335	-0,477	-0,194	80,50%					
Calidad										
Buena	88	-0,327	-0,4	-0,254	86,80%	0,220	0,639	0,053	0,639	0,00%
Excelente	12	-0,273	-0,388	-0,158	62,30%					
Continente										
América del Norte	47	-0,315	-0,392	-0,237	87,00%					
Asia	21	-0,471	-0,698	-0,243	87,40%	2,731	0,255	-0,144	0,175	0,39%
Europa Occidental	30	-0,272	-0,376	-0,167	83,70%			0,040	0,658	
Diseño										
Ensayo clínico aleatorizado	76	-0,337	-0,406	-0,267	83,90%	0,474	0,491	0,058	0,491	0,00%
Ensayo clínico grupo aleatorizado	26	-0,287	-0,399	-0,174	90,60%					
Tipo de población										
Continua con el tratamiento	52	-0,337	-0,431	-0,242	87,60%	0,036	0,849	0,015	0,849	0,00%
Hipertensos no controlados	44	-0,322	-0,402	-0,242	86,30%					
Objetivo										
La tensión arterial	33	-0,309	-0,405	-0,212	84,20%	0,061	0,806	-0,020	0,806	0,00%
Varias conductas de salud además de la TA	70	-0,33	-0,409	-0,252	86,70%					
Teoría										
Sí	17	-0,417	-0,57	-0,264	81,70%	1,238	0,266	0,112	0,266	0,39%
No	86	-0,299	-0,359	-0,24	86,10%					
Modalidad										
Individual	81	-0,34	-0,402	-0,277	87,60%	2,308	0,129	0,161	0,129	0,50%

## Resultados

Grupal	17	-0,204	-0,343	-0,064	68,80%					
Material de refuerzo escrito										
Sí	54	-0,277	-0,348	-0,207	77,70%	1,646	0,200	-0,097	0,200	0,56%
No	49	-0,375	-0,468	-0,282	90,10%					
Interacción										
1. Directo (face to face)	49	-0,331	-0,429	-0,232	83,60%	0,065	0,968			0,00%
2. Indirecto (teléfono, mail, internet)	11	-0,299	-0,43	-0,168	90,60%			0,032	0,802	
3. Ambos	41	-0,324	-0,428	-0,221	85,60%			0,010	0,905	
Guía										
Único profesional	12	-0,468	-0,859	-0,077	90,50%	1,860	0,173	0,167	0,173	0,71%
Varios profesionales	72	-0,290	-0,359	-0,221	84,30%					
Formación previa del profesional										
Sí	40	-0,313	-0,417	-0,209	90,70%	0,096	0,757	-0,024	0,757	0,00%
No	63	-0,326	-0,396	-0,257	80,10%					
Lugar donde se realiza la intervención										
Consulta	39	-0,290	-0,382	-0,199	79,50%	0,7595	0,384	-0,076	0,3835	0,00%
Combinada	48	-0,368	-0,486	-0,25	87,70%					
Grupo control										
Sin intervención	89	-0,326	-0,386	-0,265	87,50%	0,412	0,521	0,075	0,521	0,00%
Intervención	13	-0,261	-0,373	-0,15	38,40%					
Incentivos										
Sí	12	-0,630	-0,827	-0,434	81,10%	9,108	0,002	0,335	0,003	12,46%
No	90	-0,281	-0,334	-0,227	83,20%					
Nº de componentes										
Uno	19	-0,565	-0,736	-0,395	92,80%	8,949	0,030			
Dos	41	-0,269	-0,370	-0,167	85,10%			0,299	0,005	5,52%
Tres	22	-0,257	-0,385	-0,128	83,40%			0,302	0,011	
Cuatro o más	21	-0,304	-0,417	-0,191	75,80%			0,252	0,035	

## Resultados

Tabla 4.39. Análisis bivariados. Tipos de componentes usados en la intervención. Presión sistólica (k=103)

<i>Moderador</i>	<i>k= 103</i>	<i>TE global</i>	<i>IC 95%</i>		<i>I<sup>2</sup></i>	<i>Q<sub>moderadores</sub></i>	<i>p<sub>Moderadores</sub></i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
			<i>inf</i>	<i>sup</i>						
Educativo										
Presente	69	-0,388	-0,472	-0,305	85,00%	5,800	0,016	-0,188	0,016	4,89%
Ausente	34	-0,205	-0,285	-0,125	85,10%					
Entrevista motivacional										
Presente	12	-0,237	-0,352	-0,121	67,60%	0,641	0,423	0,091	0,423	0,00%
Ausente	91	-0,332	-0,393	-0,27	87,10%					
Auto-medición PA										
Presente	34	-0,312	-0,435	-0,188	86,90%	0,228	0,633	0,038	0,633	0,00%
Ausente	69	-0,331	-0,395	-0,266	85,60%					
Proporciona sist. de seguimiento y monitorización										
Presente	34	-0,216	-0,301	-0,131	76,50%	4,355	0,037	0,162	0,037	4,44%
Ausente	69	-0,378	-0,452	-0,305	88,50%					
Acciones dirigidas al profesional de la salud										
Presente	12	-0,326	-0,481	-0,171	87,80%	0,003	0,958	0,006	0,958	0,00%
Ausente	91	-0,318	-0,377	-0,258	85,20%					
Conductual										
Presente	23	-0,317	-0,441	-0,193	75,40%	0,005	0,941	0,007	0,941	0,00%
Ausente	80	-0,32	-0,383	-0,258	87,50%					
Terapias alternativas										
Presente	12	-0,158	-0,32	0,004	35,50%	1,944	0,163	0,179	0,163	0,96%
Ausente	91	-0,334	-0,392	-0,276	87,40%					
Instrucciones personalizadas										
Presente	21	-0,282	-0,417	-0,146	83,20%	0,305	0,581	0,581	0,581	0,00%
Ausente	82	-0,33	-0,393	-0,268	86,80%					

## Resultados

Adaptado culturalmente										
Presente	8	-0,213	-0,331	-0,095	32,90%	0,291	0,590	0,078	0,590	0,00%
Ausente	95	-0,326	-0,384	-0,267	87,00%					
Counselling										
Presente	15	-0,317	-0,443	-0,192	64,90%	0,019	0,892	0,014	0,892	0,00%
Ausente	88	-0,32	-0,381	-0,26	87,20%					

Tabla 4.40. Análisis bivariados. Tipos de intervención. Presión sistólica (k=103)

Moderador	k=103	TE global	IC 95%		r <sup>2</sup>	Q <sub>between</sub>	p <sub>(Qbetween)</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Educativa										
Presente	55	-0,4	-0,483	-0,318	89,0%	7,898	0,004	-0,206	0,0049	6,28%
Ausente	48	-0,23	-0,312	-0,148	80,3%					
Auto-medición TA										
Presente	10	-0,112	-0,294	0,07	84,5%	4,295	0,038	0,2478	0,0382	3,54%
Ausente	93	-0,345	-0,404	-0,286	86,3%					
Intervención dirigida al profesional de salud										
Presente	12	-0,209	-0,356	-0,062	88,8%	1,550	0,213	0,1407	0,2131	0,17%
Ausente	91	-0,338	-0,4	-0,276	85,7%					
Intervención conductual										
Presente	16	-0,37	-0,509	-0,232	64,4%	0,163	0,686	-0,043	0,6864	0,00%
Ausente	87	-0,311	-0,371	-0,251	87,2%					
Terapias alternativas										
Presente	10	-0,172	-0,368	0,024	45,8%	1,311	0,252	0,1609	0,252	0,31%
Ausente	93	-0,33	-0,388	-0,273	87,1%					

## Resultados

Tabla 4.41. Análisis bivariados. Tipos de intervención. Presión sistólica (k=103)

Moderador	k= 103	TE global	IC 95%		R <sup>2</sup>	Q <sub>between</sub>	p <sub>(Qbetween)</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Educativa	55	-0,400	-0,483	-0,318	89,0%			-0,411	<,0001	
Auto-medicación TA	10	-0,112	-0,294	0,070	84,5%			0,304	0,013	
Intervención dirigida al profesional de salud	12	-0,209	-0,356	-0,062	88,8%			0,205	0,074	
Intervención conductual	16	-0,370	-0,509	-0,232	64,4%			0,045	0,677	
Terapias alternativas	10	-0,172	-0,368	0,024	45,8%			0,232	0,103	
Global	103	-0,319	-0,374	-0,264	86%	9,4311	0,051			4,82%

Tabla 4.42. Análisis bivariados. Profesionales. Presión sistólica (k=103).

Moderador	k= 103	TE global	IC 95%		R <sup>2</sup>	Q <sub>moderadors</sub>	p <sub>Moderadors</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Farmacéutico										
Presente	21	-0,428	-0,568	-0,289	84,80%	2,018	0,156	-0,128	0,156	2,39%
Ausente	82	-0,283	-0,342	-0,225	84,20%					
Enfermera										
Presente	27	-0,456	-0,61	-0,303	88,00%	3,760	0,053	-0,165	0,053	1,26%
Ausente	76	-0,284	-0,344	-0,224	85,10%					
Médico										
Presente	36	-0,26	-0,361	-0,159	84,80%	1,993	0,158	0,110	0,158	0,43%
Ausente	67	-0,356	-0,427	-0,286	86,60%					

## Resultados

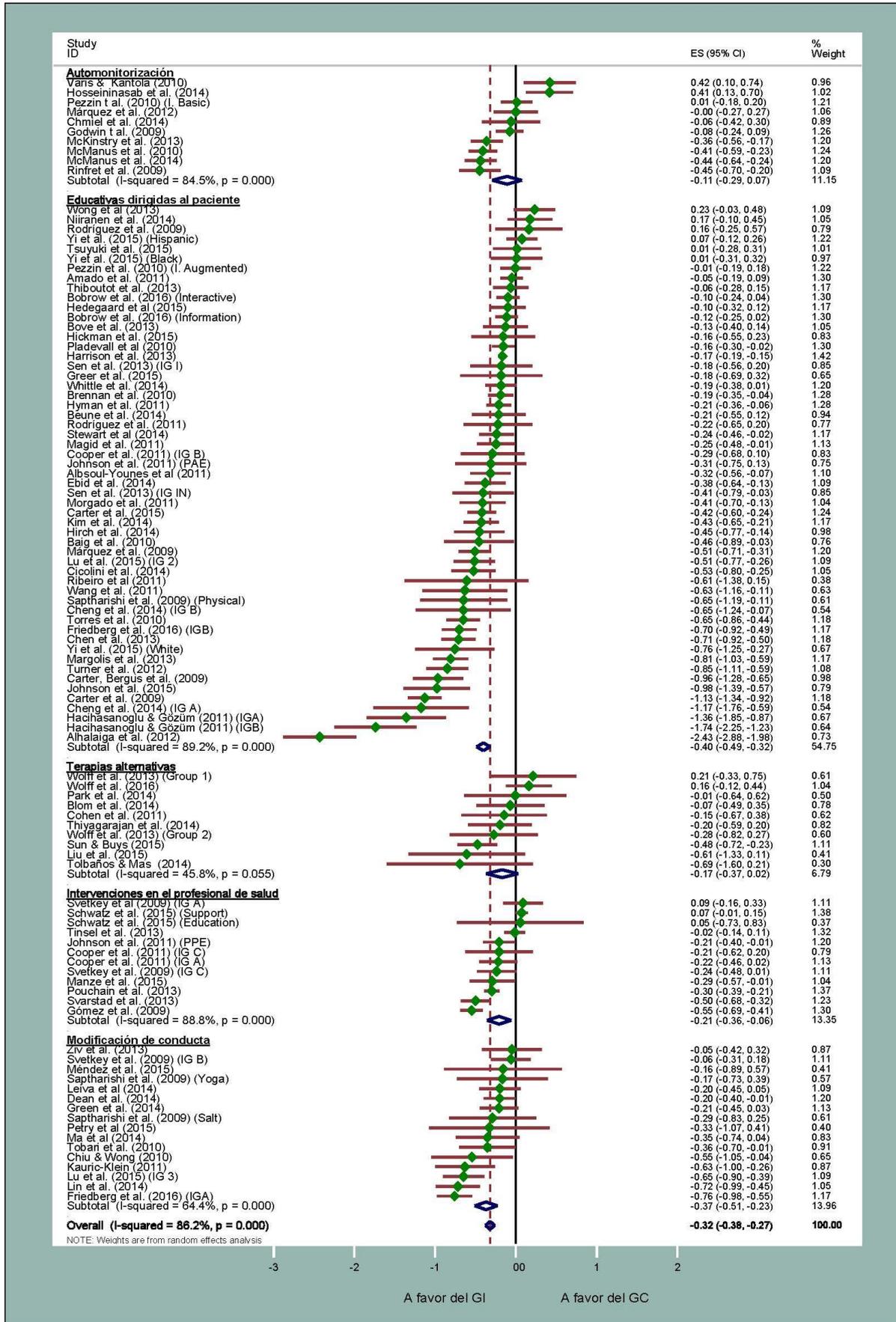


Figura 4.55. Forest plot Tipos de intervención. PAS

### *Presión diastólica*

En la presión diastólica, las variables cuantitativas que obtuvieron resultados significativos fueron: en el grupo experimental el número de personas blancas, negras y asiáticas y el IMC y en el grupo control el número de personas negras (tabla 4.43). Al igual que sucedía en la presión sistólica, algunas variables que no resultan significativas fueron capaces de explicar parte de la variabilidad del TE.

En cuanto a las variables categóricas, los mejores resultados los obtuvieron los estudios con menor calidad, los llevados a cabo en Asia, los que no incluían material de refuerzo, en los que la interacción era directa y que utilizaban un único componente, además en todos ellos las diferencias resultaron significativas (tabla 4.44).

De nuevo el componente de la intervención más empleado fue el educativo (n=60) y junto con las intervenciones que utilizaban terapias alternativas y estaban adaptadas culturalmente fueron las que obtuvieron mejores resultados, aunque estos no resultaron significativos (tabla 4.45).

La intervención más utilizada fue la educativa (k=48) seguido de la conductual (k=13). En este caso fue la intervención conductual la que produjo una reducción mayor de la PAD comparada con otro tipo de intervenciones (-0,370 vs. -0,212) aunque no resultó significativa (tabla 4.46). El siguiente tipo de intervención más efectiva resultó ser la que utilizaba terapias alternativas con una reducción de -0,330 (tabla 4.47). Como se observa en el forest plot (fig. 4.56) los 5 tipos de intervenciones provocaron una reducción de la PAD en el grupo de intervención frente al control.

Las intervenciones llevadas a cabo por enfermeras, seguidas de las realizadas por los farmacéuticos fueron las más efectivas, aunque no se consiguen resultados significativos. Los médicos fueron los profesionales que participan en mayor número de intervenciones (n=30) (tabla 4.48).

Resultados

Tabla 4.43. Análisis bivariado por variables cuantitativas. Efectos mixtos. PAD

<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
<b>Estudio</b>				
Año publicación	90	0,023	0,265	0,70%
Año recogida	76	0,019	0,171	1,55%
Porcentajes abandonos	87	0,001	0,778	0,00%
Duración estudio	90	0,000	0,787	0,00%
Tamaño muestra post (GE)	90	0,000	0,513	0,00%
Tamaño muestra post (GC)	90	0,000	0,524	0,00%
Calidad	90	0,058	0,068	2,31%
<b>Grupo experimental (GE)</b>				
Hombres	82	0,000	0,515	0,00%
Mujeres	84	0,000	0,540	0,00%
Edad media	81	0,001	0,382	0,00%
Blancos	25	0,000	0,024	52,83%
Negros	20	0,000	0,010	69,00%
Latinos	9	0,000	0,121	41,61%
Asiáticos	13	0,000	0,001	90,84%
Otros grupos	14	0,000	0,038	56,01%
Sin estudios	8	0,003	0,277	5,40%
Primarios	13	0,008	0,054	28,72%
Medios	12	0,007	0,287	0,98%
Superiores	13	0,003	0,594	0,00%
No trabaja	18	0,002	0,592	0,00%
En activo	18	0,003	0,183	5,08%
Solo	7	0,017	0,112	33,72%
Familia	15	0,000	0,927	0,00%
Obesidad	7	0,001	0,642	0,00%
Diabetes	41	0,000	0,336	0,08%
Enf. cardiaca	5	0,000	0,954	0,00%
Depresión	7	0,002	0,534	0,00%
IMC	47	0,043	0,038	6,21%
<b>Grupo control (GC)</b>				
Hombres	73	0,000	0,570	0,00%
Mujeres	75	0,000	0,593	0,00%
Edad media	72	0,000	0,472	0,00%
Blancos	23	0,000	0,067	41,53%
Negros	18	0,000	0,029	57,17%
Latinos	9	0,000	0,121	41,57%
Asiáticos	11	0,000	0,013	75,23%
Otros grupos	13	0,000	0,062	48,03%
Sin estudios	7	0,003	0,342	0,71%
Primarios	11	0,005	0,089	32,93%
Medios	11	0,003	0,415	0,00%
Superiores	12	0,000	0,891	0,00%

## Resultados

---

No trabaja	15	0,002	0,470	0,00%
En activo	16	0,001	0,402	0,00%
Solo	7	0,013	0,220	13,99%
Familia	13	0,001	0,650	0,00%
Obesidad	6	-0,002	0,242	49,56%
Diabetes	38	0,000	0,387	0,00%
Enf. cardiaca	4	0,001	0,779	0,00%
Depresión	5	0,002	0,763	0,00%
IMC	42	0,029	0,178	0,00%
Intervención				
Número sesiones	61	0,001	0,614	0,00%
Duración de las sesiones	40	0,003	0,424	0,00%
Momento recogida datos	89	0,002	0,390	0,00%
Número de intervenciones	90	0,032	0,301	0,00%
Número de profesionales	90	0,077	0,302	0,00%

---

## Resultados

Tabla 4.44. Análisis bivariado por variables categóricas Presión diastólica (k=90)

Variables	k= 90	TE global	IC 95%		I <sup>2</sup>	Q <sub>moderadores</sub>	p <sub>Moderadores</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Financiación										
Sí	68	-0.231	-0,280	-0,183	78,00%	0,010	0,921	-0,009	0,921	0,00%
No	22	-0.288	-0,504	-0,072	89,90%					
Calidad										
Buena	80	-0.265	-0,324	-0,205	78,60%	3,647	0,056	0,239	0,056	3,18%
Excelente	9	-0.041	-0,321	0,238	91,40%					
Continente										
América del Norte	39	-0.154	-0,199	-0,109	53,50%					
Asia	18	-0.548	-0,738	-0,358	80,80%	13,605	0,001	-0,363	0,000	16,45%
Europa Occidental	30	-0.204	-0,324	-0,084	87,50%			-0,027	0,746	
Diseño										
Ensayo clínico aleatorizado	65	-0.277	-0,354	-0,201	84,60%	1,763	0,184	0,113	0,184	0,14%
Ensayo clínico grupo aleatorizado	24	-0.169	-0,236	-0,101	75,50%					
Tipo de población										
Continua con el tratamiento	44	-0.283	-0,384	-0,182	89,20%	1,084	0,298	0,084	0,298	0,00%
Hipertensos no controlados	40	-0.188	-0,238	-0,137	54,00%					
Objetivo										
La presión arterial	29	-0.242	-0,320	-0,164	70,70%	0,122	0,727	0,030	0,727	0,00%
Varias conductas de salud además de la PA	61	-0.236	-0,312	-0,161	85,10%					
Teoría										
Sí	10	-0.201	-0,334	-0,069	59,40%	0,284	0,594	-0,066	0,594	0,00%
No	80	-0.237	-0,292	-0,183	83,80%					
Modalidad										
Individual	73	-0.211	-0,264	-0,158	82,70%	0,319	0,573	-0,067	0,573	0,00%
Grupal	13	-0.318	-0,467	-0,170	55,20%					
Material de refuerzo escrito										
Sí	45	-0.155	-0,229	-0,082	74,90%	6,934	0,009	-0,200	0,009	6,04%

## Resultados

No	45	-0.324	-0,401	-0,247	86,50%					
Interacción										
Directo (face to face)	45	-0.332	-0,425	-0,240	78,90%	9,766	0,008			
Indirecto (teléfono, mail, internet)	7	0.054	-0,094	0,202	93,40%			0,423	0,002	10,67%
Ambos	36	-0.209	-0,279	-0,139	67,30%			0,121	0,132	
Guía										
Único profesional	11	-0.264	-0,774	0,245	94,20%	0,025	0,874	0,018	0,874	0,00%
Varios profesionales	65	-0.195	-0,241	-0,149	63,50%					
Formación previa del profesional										
Sí	36	-0.202	-0,274	-0,131	81,10%	0,773	0,379	-0,069	0,379	0,00%
No	54	-0.272	-0,355	-0,189	83,40%					
Lugar donde se realiza la intervención										
Consulta	35	-0.230	-0,289	-0,171	44,50%	0,197	0,657	-0,040	0,657	0,00%
Combinada	43	-0.286	-0,405	-0,167	87,50%					
Grupo control										
Sin intervención	77	-0.219	-0,273	-0,166	83,50%	0,149	0,699	-0,046	0,699	0,00%
Intervención	12	-0.286	-0,418	-0,155	51,70%					
Incentivos										
Sí	9	-0.325	-0,496	-0,154	67,00%	0,378	0,539	0,081	0,539	0,00%
No	80	-0.224	-0,277	-0,171	83,20%					
Nº de intervenciones										
Una	16	-0.567	-0,759	-0,375	93,40%					
Dos	38	-0.156	-0,239	-0,073	79,50%	13,666	0,003	0,003	0,000	8,45%
Tres	16	-0.214	-0,308	-0,120	51,60%			0,311	0,016	
Cuatro o más	20	-0.207	-0,301	-0,113	65,90%			0,340	0,006	

## Resultados

Tabla 4.45. Análisis bivariado. Componentes de la intervención. Presión diastólica (k=90)

Variables	k= 90	TE global	IC 95%		R <sup>2</sup>	Q <sub>moderadors</sub>	p <sub>Moderadors</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Educativo										
Presente	60	-0,273	-0,359	-0,187	82,90%	0,667	0,414	-0,067	0,414	0,00%
Ausente	30	-0,181	-0,243	-0,12	76,70%					
Entrevista motivacional										
Presente	12	-0,151	-0,263	-0,039	54,70%	0,857	0,355	0,103	0,355	0,00%
Ausente	78	-0,232	-0,283	-0,182	84,50%					
Auto-medición PA										
Presente	32	-0,209	-0,282	-0,135	63,40%	0,354	0,552	0,048	0,552	0,00%
Ausente	58	-0,249	-0,316	-0,181	86,10%					
Proporciona sist. de seguimiento										
Presente	29	-0,222	-0,285	-0,159	52,00%	0,043	0,836	0,017	0,836	0,00%
Ausente	61	-0,238	-0,305	-0,171	85,80%					
Acciones dirigidas al profesional de salud										
Presente	8	-0,216	-0,326	-0,105	68,20%	0,136	0,713	0,048	0,713	0,00%
Ausente	82	-0,237	-0,292	-0,182	83,00%					
Conductual										
Presente	19	-0,264	-0,377	-0,151	67,70%	0,166	0,684	-0,040	0,684	0,00%
Ausente	71	-0,225	-0,282	-0,168	84,10%					
Terapias alternativas										
Presente	11	-0,403	-0,689	-0,116	78,20%	1,327	0,249	-0,152	0,249	0,08%
Ausente	79	-0,219	-0,27	-0,168	82,80%					
Instrucciones personalizadas										
Presente	19	-0,129	-0,198	-0,06	30,90%	3,211	0,073	0,169	0,073	1,61%
Ausente	71	-0,266	-0,327	-0,206	85,60%					
Adaptada culturalmente										
Presente	6	-0,375	-0,647	-0,102	61,90%	0,625	0,429	-0,134	0,429	0,00%
Ausente	84	-0,225	-0,277	-0,174	83,10%					

## Resultados

Mensaje telefónico o correo electrónico										
Presente	15	-0,075	-0,177	0,027	88,10%	4,902	0,027	0,218	0,027	5,41%
Ausente	75	-0,277	-0,338	-0,215	75,30%					
Counseling										
Presente	15	-0,198	-0,29	-0,106	42,60%	0,371	0,542	0,063	0,542	0,00%
Ausente	75	-0,241	-0,298	-0,184	84,60%					

Tabla 4.46. Tipos de intervención. Presión diastólica (k=90)

Moderador	k=90	TE global	IC 95%		I <sup>2</sup>	Q <sub>between</sub>	p(Q <sub>between</sub> )	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Educativa										
Presente	48	-0,243	-0,324	-0,163	86,7%	0,008	0,928	-0,007	0,928	0,00%
Ausente	42	-0,228	-0,297	-0,158	72,9%					
Auto-medición TA										
Presente	10	-0,174	-0,281	-0,066	54,9%	0,6731	0,412	0,098	0,412	0,00%
Ausente	80	-0,243	-0,298	-0,188	83,9%					
Intervención dirigida al profesional										
Presente	10	-0,137	-0,229	-0,046	76,7%	0,953	0,329	0,114	0,329	0,00%
Ausente	80	-0,254	-0,314	-0,193	83,4%					
Intervención conductual										
Presente	13	-0,370	-0,515	-0,225	56,2%	1,5561	0,212	-0,142	0,212	1,60%
Ausente	77	-0,212	-0,265	-0,160	83,3%					
Terapias alternativas										
Presente	9	-0,330	-0,631	-0,029	75,5%	0,233	0,629	-0,070	0,629	0,00%
Ausente	81	-0,228	-0,279	-0,177	83,2%					

## Resultados

Tabla 4.47. Tipos de intervención. Presión diastólica (k=90)

Moderador	k= 90	TE global	IC 95%		I <sup>2</sup>	Q <sub>between</sub>	p <sub>(Qbetween)</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Educativa	48	-0,243	-0,324	-0,163	86,7%			-0,258	<,0001	
Auto-medición PA	10	-0,174	-0,281	-0,066	54,9%			0,090	0,472	
Intervención dirigida al profesional de salud	10	-0,137	-0,229	-0,046	76,7%			0,103	0,400	
Intervención conductual	13	-0,370	-0,515	-0,225	56,2%			-0,120	0,3215	
Terapias alternativas	9	-0,330	-0,631	-0,029	75,5%			-0,062	0,681	
Global	90	-0,232	-0,283	-0,182	83%	2,920	0,571			0,00%

Tabla 4.48. Análisis bivariado. Profesionales. Presión diastólica (k=103).

Variables	k= 90	TE global	IC 95%		I <sup>2</sup>	Q <sub>moderadores</sub>	p <sub>Moderadores</sub>	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
			inf	sup						
Farmacéutico										
Presente	20	-0,214	-0,287	-0,141	41,10%	0,224	0,636	0,044	0,636	0,00%
Ausente	70	-0,240	-0,300	-0,180	85,10%					
Enfermera										
Presente	25	-0,297	-0,475	-0,119	91,20%	0,229	0,632	-0,042	0,632	0,00%
Ausente	65	-0,216	-0,263	-0,169	72,40%					
Médico										
Presente	34	-0,184	-0,244	-0,124	54,20%	2,030	0,154	0,113	0,154	0,02%
Ausente	56	-0,275	-0,348	-0,203	87,00%					

## Resultados

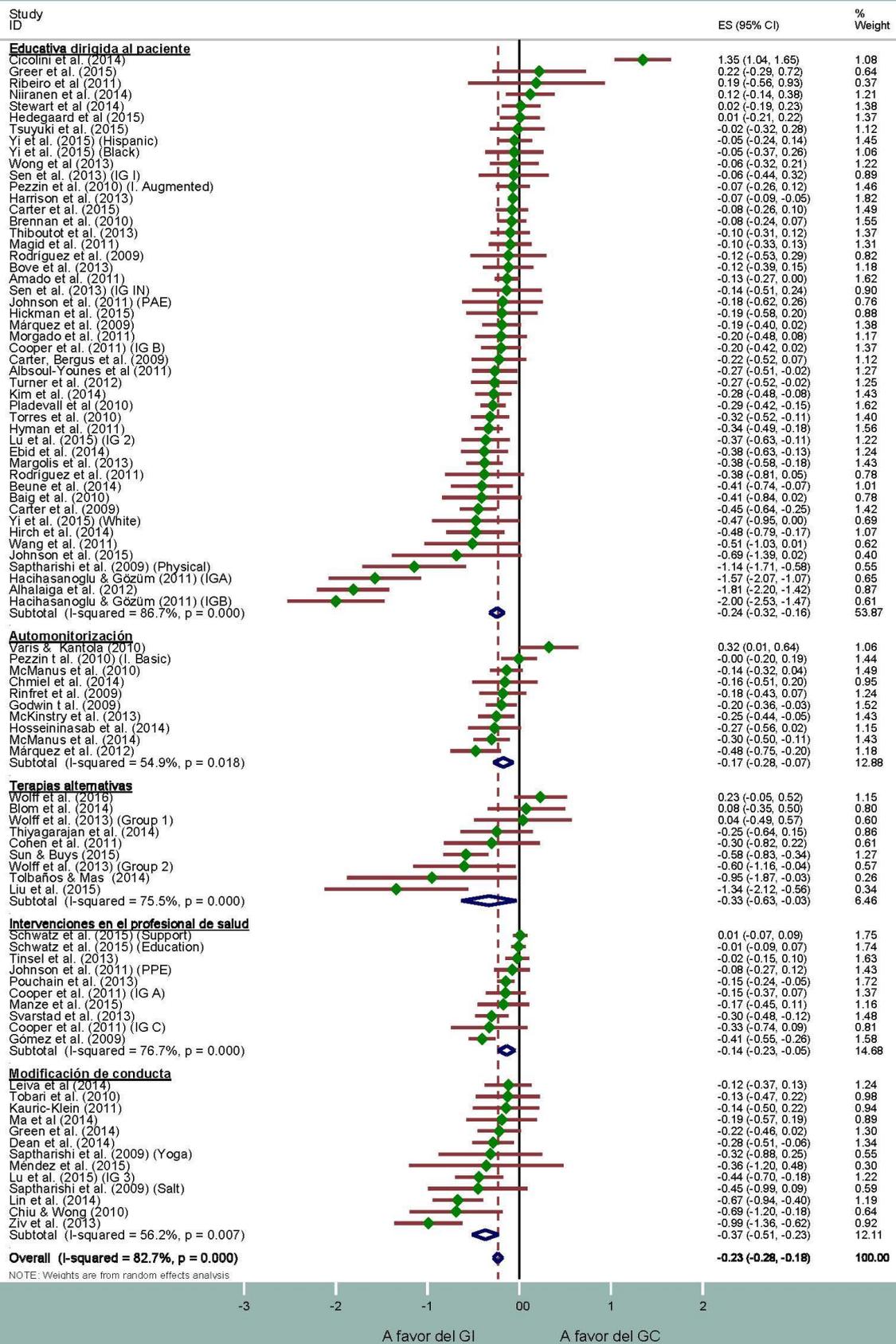


Figura 4 56. Forest Plot. Tipo de intervención. PAD

#### 4.2.9. Análisis multivariante

##### *Presión sistólica*

Las variables que resultaron significativas en los análisis bivariados, así como las que obtuvieron un coeficiente de determinación mayor de cero se combinaron en modelos de regresión multivariantes. No obstante, el pequeño número de variables significativas unido al bajo número de estimaciones que contenían algunas de las variables dificultó la construcción de estos modelos.

Entre los posibles modelos capaces de explicar la variabilidad del índice de tamaño de efecto de la presión sistólica, destaca el constituido por las variables: “Incentivos” e “Intervención educativa” con un  $R^2$  de 15,4% y el formado por “Incentivos”, “Único profesional” y “Modalidad” con un  $R^2$  de 24,77% (tabla 4.49).

Tabla 4.49. Análisis regresión multivariantes. Efectos mixtos. Presión sistólica

Modelo	VARIABLES	k	Coeficiente B	p	R <sup>2</sup>
1	Educativa	102	-0,160	0,044	15,39%
	Incentivos		0,293	0,013	
	Constante		-0,778	0,001	
2	Incentivos	79	0,338	0,003	24,77%
	Único profesional		0,275	0,028	
	Modalidad		0,240	0,035	
	Constante		-1,732	0,000	

##### *Presión diastólica*

Para la presión diastólica se pudieron construir dos modelos de regresión multivariante, el primero constituido por las variables “Continente”, “Refuerzo” y “Año de recogida de los datos”, capaz de predecir el 31,65% de variabilidad y el segundo: “Número de personas negras” (en el grupo control y en el experimental) que predijo el 100% de la variabilidad. Este último modelo, a pesar de su alto poder predictivo, sólo lo integraron 18 estimaciones (tabla 4.50).

## Resultados

Tabla 4.50. Análisis regresión multivariantes. Efectos mixtos. Presión diastólica

<i>Modelo</i>	<i>Variables</i>	<i>k</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>p</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
1	Continente		-0,352	0,001	31,65%
	Refuerzo	73	-0,234	0,006	
	Año recogida		0,028	0,037	
	Constante		-55,978	0,039	
2	Nº personas negras (GE)		0,004	0,017	100,00%
	Nº personas negras (GC)	18	-0,004	0,018	
	Constante		-0,271	0,000	



# 5.

## Discusión

---



## 5.1. Metaanálisis: adherencia a fármacos antihipertensivos

El metaanálisis realizado sobre 39 estudios observacionales, que utilizaban bases de datos para medir la adherencia en pacientes hipertensos, demostró la relación significativa entre la adherencia y los siguientes factores: edad, etnia, padecer diabetes, no estar diagnosticado de depresión, tomar una pauta de antihipertensivos en combinación fija y el tipo de antihipertensivo. Estos datos son consistentes y complementan los resultados de otros metaanálisis realizados sobre adherencia-tipo de fármaco y adherencia-pauta terapéutica.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, se han publicado dos metaanálisis que utilizaban exclusivamente información de bases de datos informatizadas de recogida de recetas para medir la adherencia, con el fin de reducir la heterogeneidad al agrupar los diferentes estudios observacionales. El metaanálisis de Kronish et al. (15) incluyó 15 estudios de cohortes observacionales con una muestra total de 935.920 participantes y con el objetivo exclusivo de cuantificar la asociación entre los 5 tipos de fármacos antihipertensivos y la adherencia. El metaanálisis de Lemstra et al. (14) seleccionó 26 estudios, obteniendo una muestra total de 1.522.203 pacientes y analizó los indicadores independientes de riesgo asociados a la falta de adherencia, incluyendo 4 tipos de fármacos antihipertensivos.

El presente metaanálisis incluyó 39 estudios observacionales, ampliando la muestra a 6.995.805 pacientes hipertensos. Analizó tanto la asociación entre la adherencia y el tipo de fármaco como con otros indicadores de riesgo que pudieran ser comparables entre estudios. Se renunció a incluir variables como el nivel educativo, el estatus socioeconómico, etc. por ser datos de difícil unificación categórica o por no recogerse en la mayoría de los estudios. Además, se amplió la búsqueda tratando de incluir también estudios redactados en español y portugués, aunque no se encontró ningún artículo en esas lenguas que cumpliera los criterios de inclusión.

Con respecto a la asociación entre el tipo de fármaco y la adherencia, se encontró que las muestras de pacientes que tomaban ARAll eran más adherentes que los pacientes que tomaban diuréticos, IECA, BB y CCB. Estos datos son semejantes con los de los metaanálisis de Kronish et al. y Lemstra et al., aunque en el presente metaanálisis los pacientes que toman ARAll frente a diuréticos y BB obtienen unos OR globales superiores a los estimados en los otros metaanálisis. Al ampliar el tamaño muestral e incluir un continente más, aparte de América y Europa, los resultados confirman la tendencia encontrada en los anteriores metaanálisis, incrementando la confianza en los resultados y la potencia estadística.

Para el resto de antihipertensivos analizados, los resultados coinciden de nuevo con Kronish et al., obteniendo el siguiente orden de mayor a menor adherencia: IECA, CCB, BB y diuréticos.

El metaanálisis de Lemstra et al. sólo hace pares de comparaciones entre diuréticos y ARA II con el resto de antihipertensivos, pero no contempla el estudio de los BB. También en este caso, los resultados son coincidentes al demostrar la superioridad de los ARAII y de los IECA. Otros estudios no incluidos en este metaanálisis también confirman la tendencia encontrada (147,148,444-446).

Diversos autores han especulado sobre estas diferencias en el nivel de adherencia a los diferentes fármacos. Una de las razones esgrimidas tiene que ver con los efectos secundarios de los distintos antihipertensivos. Diversos ECA con losartán (un ARAII), placebo y otros antihipertensivos han demostrado que los pacientes tienen menos efectos adversos con losartán (447,448). Además, los diuréticos asociados a una dieta pobre en Na pueden causar frecuentemente disfunción eréctil, insomnio, aumento de la frecuencia urinaria, fatiga y calambres musculares (449-451). Estos efectos secundarios podrían explicar, en parte, los resultados del presente metaanálisis y de los estudios previos sobre el pobre nivel de adherencia a los diuréticos.

Sin embargo, el metaanálisis de Ross et al. (200) sobre 190 ECA con monoterapia antihipertensiva y placebo, encontró que la mayor frecuencia de interrupciones debidas a eventos adversos se produjo con los CCB (6,7%) y los bloqueadores alfa-adrenérgicos (6,0%), mientras que la más baja con los diuréticos y los ARAII (cada uno con un 3,1%). En sus conclusiones sugieren que se deberían de tener en cuenta los efectos adversos de los diferentes antihipertensivos a la hora de seleccionar un tipo de fármaco ya que la frecuencia de los efectos adversos varía entre clases de fármacos y afecta a la adherencia. Así mismo, el metaanálisis de Van Bortel et al. (452), con 12 ECA, compara el BB nevilolol 5 mg a una dosis diaria con las dosis clínicas recomendadas de otras drogas antihipertensivas, placebo y ambos, encontrando que los efectos adversos no diferían entre el nevilolol y el placebo y eran significativamente más bajos que el losartán (ARAII), los CCB, otros BB y todos los fármacos antihipertensivos combinados. Sin embargo, en este estudio no se relacionan los efectos adversos con la adherencia.

Otra realidad es que muchos pacientes hipertensos toman una combinación de diferentes fármacos y que los efectos adversos de uno de ellos pueden afectar a la adherencia farmacológica de ambos (453,454).

Debido a la superioridad demostrada de los diuréticos sobre otros antihipertensivos en la prevención de complicaciones mayores CDV y a su bajo coste económico, tanto la OMS como el último informe del JNC-8 los siguen incluyendo como fármacos de primera elección. La mayoría de las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la HTA están basadas en los criterios de eficacia, seguridad y costo, pero no deja de ser paradójico que se elija un fármaco por sus más que probados beneficios, aunque los pacientes parece que no lo toman o lo toman en dosis muy inferiores a las recomendadas, con lo que los supuestos beneficios es muy probable que no se produzcan.

La mayor adherencia a los ARAII y a los IECA podría estar relacionada con un sesgo de prescripción con nueva medicación disponible. Esta relación fue la que estudió Evans et al. (455) en una cohorte retrospectiva de pacientes  $\geq 40$  años que recibieron una nueva medicación antihipertensiva entre los años 1994 y 2002. Analizaron la proporción de personas que alcanzaban una óptima adherencia ( $\geq 80\%$ ) al año de comenzar la terapia, estratificada por la clase de antihipertensivo y por el año de disponibilidad del fármaco. Encontraron la mayor tasa de adherencia para los ARAII combinados con diurético y la menor para los diuréticos. Concluyen que la mayor tasa de adherencia con IECA y ARAII, al compararlos con otros agentes antihipertensivos, puede estar asociada con su relativa disponibilidad ya que las tasas de adherencia más elevadas se encontraron en pacientes que tomaban la combinación de fármacos de disponibilidad más reciente en el mercado.

En EUA, a pesar de las directrices de la OMS y del JNC-8, un estudio realizado sobre la tendencia de prescripción de antihipertensivos entre el año 2001 y 2005 informó de que los fármacos más utilizados eran los IECA (30,9%) seguidos de los BB (27,8%), los diuréticos (25,5%), los CCB (6,4%), los ARAII (1,6%) y otros (7,7%). Hubo un incremento con respecto al 2001 de los IECA y de los ARAII en hipertensos con diabetes, pero no en otras condiciones. Concluyen que ha habido poco impacto de las guías en las prescripciones de los médicos (113).

En España, la tendencia de prescripción de antihipertensivos tampoco se adecua a las recomendaciones de las sociedades científicas y de la OMS. En el periodo comprendido entre 2002 y 2012, el uso de fármacos antihipertensivos se incrementó, siendo los más utilizados los IECA y los ARAII.

Ubel et al. (456) encuestaron a 1.200 médicos de atención primaria en 1997 y a otros 500 en el año 2000. La mayoría respondieron que creían que los diuréticos eran menos efectivos que otros antihipertensivos y que los BB eran los fármacos peor tolerados. Sus prescripciones estaban influenciadas por la disponibilidad de muestras gratuitas entregadas por las empresas farmacéuticas. Estas percepciones de los médicos puede que influyan también en las tasas de adherencia de los pacientes.

Kronish et al. sugieren que la menor prescripción de los ARAII en las muestras estudiadas pudiera haber sesgado los resultados al compararlos con otro tipo de antihipertensivos. En el presente metaanálisis, los ARAII también eran los fármacos con menor porcentaje de prescripción seguidos de los diuréticos, BB, CCB e IECA y, por tanto, la superioridad de los ARAII podría estar afectada por ese desequilibrio. Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática indican la necesidad de que los médicos valoren la adherencia de sus pacientes en función del tipo de fármaco prescrito y eviten la inercia terapéutica con el objetivo de controlar la PA. Es importante tener un control más exhaustivo de la adherencia en pacientes que toman diuréticos y BB.

La inercia clínica o terapéutica fue definida por Phillips et al. (457) como el fallo en la intensificación o el inicio de la terapia cuando está indicado. Se debe a tres factores principalmente: la sobreestimación de los cuidados proporcionados, el uso de razones sin mucha justificación científica y la falta de formación y organización práctica dirigida a la consecución de los objetivos terapéuticos. Ho et al. (458), en un estudio retrospectivo con 10.447 pacientes con enfermedad coronaria, estableció tres grupos: los que presentaban una PA estable a lo largo del tiempo, los pacientes con la PA sin control y los que controlaban su PA a lo largo del tiempo. Encontró que los pacientes que no tenían controlada la PA tenían un 70% más de probabilidades de no ser adherentes a la terapia y un 30% más de presentar intensificación de la terapia. Concluyen que el control de la PA puede resultar de la combinación de la intensificación de la terapia y de la adherencia del paciente, lo que sugiere que la intensificación debe ir acompañada de intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación. También Heisler et al. (459), en un estudio retrospectivo con 113.743 pacientes hipertensos, encontraron que la intensificación de la terapia se dio en menos de la tercera parte de los pacientes con una PA elevada. La adherencia previa a la medicación de los pacientes tuvo muy poco impacto en la decisión de los médicos a la hora de intensificar la terapia, incluso con niveles muy elevados de falta de adherencia. Su recomendación es dirigir los esfuerzos tanto a la adherencia como a la intensificación de la terapia de cara a conseguir un mejor control de la PA.

Confirmar qué tipo de antihipertensivo obtiene tasas de adherencia más bajas y más altas y conocer las variables asociadas a la falta de adherencia constituye un objetivo prioritario para tomar las mejores decisiones clínicas, sobre todo en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, donde la relación sanitario-paciente es más cercana. Es necesario realizar más ECA en escenarios clínicos para valorar si las diferencias de adherencia por tipo de fármaco pueden estar asociadas al control de la PA y de los resultados clínicos alcanzados.

En este metaanálisis hubo dos patologías de comorbilidad asociadas significativamente con la adherencia: la depresión se asoció con una peor adherencia y ser diabético incrementaba las probabilidades de ser adherente. Tener una depresión diagnosticada parece ser una barrera para la correcta adherencia. Esta asociación significativa encontrada en nuestro estudio es coincidente con otros muchos trabajos. El metaanálisis de DiMatteo et al. (460) halló un riesgo tres veces mayor de ser no adherente para el tratamiento médico en general en los pacientes depresivos. En pacientes diabéticos, el metaanálisis de González et al. (461) detectó también una relación significativa entre depresión y no adherencia. En otras patologías y condiciones como asma, terapia antiretroviral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, epilepsia, cáncer etc., la depresión también se ha asociado con una peor adherencia (462-466).

Específicamente en pacientes hipertensos, Wang et al. (467) informaron de una relación significativa entre depresión y no adherencia. Sin embargo, la revisión sistemática realizada por Eze-Nliam et al. (468), que incluía 8 estudios, de los cuales sólo 4 valoraron la relación entre depresión y adherencia a la terapia antihipertensiva como resultado primario, afirmaron que, a pesar de que todos los estudios informaban de una asociación significativa entre depresión y mala adherencia, no se podía concluir esto de manera definitiva, debido a la heterogeneidad de los estudios con respecto a la valoración de la depresión y de la adherencia.

Sin embargo, los médicos de atención primaria dejan de diagnosticar entre el 50 y el 70% de los casos de depresión y, por tanto, no la tratan a pesar del riesgo potencial que supone esto para una correcta adherencia del paciente (469,470).

Lotfi et al. (471) solicitaron a todos los pacientes que acudían a un centro de atención primaria en un periodo de diez días que cumplimentaran la escala de depresión de Montgomery-Ásberg (472). De un total de 221 pacientes, el 20,4% (n=45) mostraron signos de depresión, de los cuales 31 aceptaron realizar una entrevista estructurada basada en la evaluación de problemas mentales en atención primaria. Encontraron que el 12,7% (n=28) cumplía los criterios diagnósticos de depresión, el 7,7% (n=17) tenía una depresión mayor y el 5% (n=11) tenía una condición mixta de depresión y ansiedad, siendo la tasa de depresión no detectada en atención primaria considerable.

Un estudio realizado por Diminic-Lisica et al. (473) con 452 pacientes hipertensos no diagnosticados de depresión antes del estudio, identificó a 134 pacientes (29,6%) con depresión, utilizando los criterios de la versión 10 de la clasificación internacional de enfermedades y el cuestionario de depresión de Beck (474). Asignó 73 pacientes al grupo experimental que recibió terapia antidepresiva. El grupo control no recibió terapia antidepresiva. Después de 24 semanas de terapia, el grupo experimental había reducido significativamente los niveles de PS y PD frente al grupo control que no tuvo diferencias significativas. Concluyen que la aplicación de terapia antidepresiva en pacientes hipertensos deprimidos puede estar asociada con un mejor control de la PA. A esa misma conclusión llegan Cai et al. (475) en un ECA realizado con 138 pacientes ancianos hipertensos con depresión.

En las muestras de pacientes hipertensos incluidas en este metaanálisis, una diabetes concomitante se asocia a una mejor adherencia con TE superiores a los encontrados en el metaanálisis de Lemstra et al. Estos autores informaron de un riesgo elevado de no adherencia asociado a una baja percepción de enfermedad (476). Las creencias relacionadas con la enfermedad y su gravedad percibida son algunos de los factores definidos en muchos modelos explicativos de conductas de salud. Un incremento en la gravedad percibida de la enfermedad, así como en los beneficios de la terapia farmacológica puede mejorar la conducta adherente de los pacientes, lo cual podría explicar por qué

los pacientes hipertensos con diabetes se adhieren mejor al tratamiento (477,478). Un estudio retrospectivo realizado por An et al. (479) que comparaba la adherencia en nuevos pacientes hipertensos y diabéticos con aquellos que ya tenían alguna de las dos patologías o las dos encontró mejor adherencia en los pacientes con comorbilidad preexistente frente a los nuevos pacientes.

En los estudios realizados en EUA incluidos en este metaanálisis, las muestras de pacientes latinos y afroamericanos tienen un riesgo más elevado de ser no adherentes. Estudios previos han asociado, de nuevo, las creencias de salud con los problemas de adherencia. Lukoschek (480), en diversas sesiones de grupos focales con afroamericanos hipertensos, encontró que los no adherentes informaban mucho más que los adherentes algunas creencias concretas cuando tenían que describir los tratamientos médicos y las consultas con el médico. Por ejemplo, pensaban que la medicación era dañina y no efectiva, tenían desconfianza en las empresas farmacéuticas y en los médicos creyendo que utilizaban a los pacientes para experimentar y definían los encuentros con los médicos como basados en la autoridad del facultativo y con patrones de comunicación ineficaces. Otro aspecto que puede influir en la adherencia es la falta de confianza de los afroamericanos, en comparación con los caucásicos, en el sistema sanitario que puede afectar de forma negativa a la comunicación entre sanitarios y pacientes así como la falta de competencia cultural entre los sanitarios (481-485).

Un estudio realizado por Briesacher et al. (486), comparando la cobertura farmacológica y el uso de fármacos en beneficiarios del seguro médico Medicare en pacientes con hipertensión, diabetes y enfermedad cardíaca, encontró que entre los beneficiarios sin cobertura farmacológica, los afroamericanos y los latinos utilizaban, de promedio, entre un 10 y un 40% menos medicación que los caucásicos con la misma patología y, además, gastaban un 60% menos en medicación. Otros autores confirman la relación existente entre el coste de los fármacos y la falta de adherencia de los afroamericanos y los latinos (487,488).

Es probable que exista una relación entre etnia y nivel socioeconómico, así como con barreras lingüísticas y prejuicios raciales entre etnias, por lo que no se puede concluir que la etnia sea un factor predictivo de la falta de adherencia debido a estas variables confusoras. La División de Medicina y Salud de EUA revisó recientemente la literatura sobre las causas de las disparidades en el cuidado de la salud y reconoció que hay una evidencia indirecta que indica que los estereotipos y prejuicios por parte de los proveedores de salud pueden ser factores que contribuyan a las desigualdades étnicas en el cuidado de la salud (489).

Con respecto a la edad, en este metaanálisis las muestras de pacientes >65 años obtienen mejores tasas de adherencia que los <65 años. Este dato también coincide con otros estudios que asocian la edad más avanzada de los pacientes con una mejor adherencia (159-162). Sin embargo, los diferentes intervalos de

edades analizadas y poblaciones utilizados en los estudios no permiten realizar una comparación fiable. Además, otros estudios han encontrado una relación inversa entre buena adherencia y mayor edad comparándolo con pacientes jóvenes y con pacientes con 10 años menos (155-158). Por tanto, los datos no son concluyentes ya que puede haber factores confusores que no se han valorado, como: el mayor deterioro cognitivo que pueden tener los paciente más ancianos, lo cual hace que no recuerden tomar la medicación, variable esta última, la memoria, que se ha asociado significativamente a la falta de adherencia (171,172); la falta de apoyo social (232,234); etc.

La heterogeneidad al agrupar los datos, así como la posible existencia de factores confusores explicativos hace ser cautelosos a la hora de establecer alguna de las variables estudiadas como factores predictivos reales de la falta de adherencia. También hay que tener en cuenta que no existe una medida objetiva para cuantificar la adherencia. Los estudios que utilizan bases de datos para analizar la adherencia han facilitado la labor de recolección de datos, pero no aseguran que el hecho de que los pacientes recojan la medicación implique que la estén tomando adecuadamente. Además, la gran variedad de fórmulas y definiciones utilizadas para valorar la adherencia utilizando bases de datos dificulta la homogeneidad de los resultados.

Es necesario seguir investigando para establecer factores predictivos reales de la falta de adherencia que contribuyan a diseñar intervenciones efectivas para mejorar el cumplimiento farmacológico y para conseguir el objetivo de alcanzar un mejor control de la PA en pacientes hipertensos, pudiendo evitar así la morbimortalidad asociada y el alto coste que supone la infrautilización de los fármacos.

## **5.2. Metaanálisis: intervenciones para el control de la PA**

En este metaanálisis se incluyeron 85 ECA que evaluaron el impacto sobre la PAS y la PAD de diversas intervenciones.

Existen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que valoran intervenciones dirigidas al control de la PA. Sin embargo, los criterios para incluir estudios varían considerablemente. Hasta donde llega nuestro conocimiento, sólo hay dos revisiones que hayan utilizado como criterio de inclusión una clasificación del tipo de intervención, atendiendo a criterios de homogeneidad en su finalidad u objetivo prioritario. La revisión sistemática y metaanálisis de Fahey et al. (286) incluyó 59 ECA y utilizó la siguiente clasificación: automonitorización, intervenciones educativas dirigidas al paciente, intervenciones educativas dirigidas al profesional sanitario, atención prestada por un profesional sanitario, intervenciones organizativas tendentes a mejorar la prestación de servicios de atención y sistemas de recordatorio de citas. Posteriormente, Glynn et al. (287) realizaron otra revisión sistemática y

metaanálisis usando la misma clasificación que Fahey et al. (286), en la que incluyeron 72 ECA.

En este metaanálisis empleamos la misma clasificación de las intervenciones que Fahey et al. y Glynn et al., y añadimos otros dos tipos: las intervenciones que utilizaban algún tipo de terapia alternativa y las que se dirigían a la modificación de la conducta.

El TE global encontrado en este metaanálisis fue de -0.319 para la PS y de -0,232 para la PD a favor del grupo de intervención. Este TE, siguiendo los criterios de Cohen (490) ( $\geq 0,2$  a  $< 0,5$  = pequeño), se puede considerar pequeño. Sin embargo, no es posible compararlo con otros estudios previos, como los obtenidos en los metaanálisis de Fahey et al. y Glynn et al., ya que estos autores no informaron de TE globales. El pequeño TE encontrado en nuestro estudio demuestra la dificultad que entraña conseguir un adecuado control de las cifras de PA en pacientes hipertensos y la magnitud de factores que pueden intervenir en el logro de ese objetivo. Además, el control de las cifras de PA está asociado directamente, como se ha establecido previamente, con una adecuada adherencia a la medicación, resultado que no estaba valorado en gran parte de los ECA incluidos en el metaanálisis. Cualquier intervención dirigida al control de la PA debería incluir entre sus componentes alguna actividad para mejorar la adherencia terapéutica y, por supuesto, evaluar la adherencia mediante alguna de las técnicas establecidas para ello.

Conn et al. (293), en un reciente metaanálisis sobre adherencia a la medicación antihipertensiva establecen que el TE que encuentran (0,300) es consistente con la toma por parte del GI de un 4% más de la dosis diaria prescrita de medicación que el GC. Concluyen que un modesto incremento en la adherencia a la medicación puede ayudar a reducir el riesgo de ECV mediante la mejora en el control de la PA. Otro metaanálisis realizado por los mismos autores en los que valoran los resultados en la PS y PD con las intervenciones realizadas para mejorar la adherencia a la medicación encontró un TE global en la PS de -0,235 en 161 comparaciones del GI versus GC. El tamaño del efecto para la PD fue de -0,189 en 181 comparaciones. Estos TE moderados sugieren que la investigación futura debería explorar nuevos tipos de intervenciones que aborden múltiples niveles de influencia sobre la conducta de adherencia a la medicación (16).

Con respecto al tipo de intervención, en este metaanálisis las intervenciones clasificadas como “educativas dirigidas al paciente” (k=55) produjeron una reducción mayor y significativa de la PS en el GI versus el GC. Este resultado no coincide con el metaanálisis de Glynn et al., en el que las intervenciones educativas (n=20) no presentaron pruebas de importancia clínica que avalaran esta estrategia para el tratamiento de la HTA. Los resultados de Fahey et al., aunque obtienen un TE superior al de Glynn et al., también son pequeños y marginales (-2,54).

Otros autores obtienen resultados dispares. Weingarten et al. (491), en un metaanálisis sobre manejo de la enfermedad en pacientes con enfermedades crónicas, en el que se incluyeron 102 estudios que evaluaban 118 programas, encontraron que la educación del paciente era parte integral de la mayor parte de los programas de intervención. En concreto, 55 programas incluyeron la educación del paciente y evaluaron el control de la enfermedad. De estos, 24 (44%) mejoraron significativamente el control de la enfermedad. El porcentaje más alto de programas que produjeron mejoras significativas fue en el caso de la depresión, el asma y la HTA. En general, la educación del paciente produjo una pequeña, pero significativa mejora en el control de la enfermedad. Otros autores también han encontrado efectos positivos, específicamente en el control de la HTA, con las intervenciones educativas dirigidas al paciente (386,492,493).

En nuestros resultados se obtiene un mayor TE significativo en la PS cuando existe un componente educativo ( $k=69$ ), comparándolo con otro tipo de componentes. Este mismo resultado se obtuvo para la PD, aunque en este caso los resultados no fueron significativos. En el resto de componentes de las intervenciones no se obtuvieron diferencias significativas. No obstante, estos últimos resultados deben considerarse con cautela pues el reducido nº de estudios que intervienen en las comparaciones puede ser el responsable de tales resultados.

Recientemente se ha publicado un protocolo de revisión sistemática (494) destinado a evaluar la efectividad de las intervenciones educativas. Su finalidad es la de mejorar el control de la presión arterial en pacientes hipertensos que, cuando se realice y se publiquen sus resultados, quizá aporte más evidencia.

Para la PD, a diferencia de lo encontrado en la PS, el tipo de intervención que consiguió mayor TE fue la conductual (-0,370). En este caso, no se encontraron en la literatura científica estudios comparativos que aporten evidencia a nuestros datos. Como estableceremos en las limitaciones del metaanálisis, la escasa descripción de las intervenciones en los estudios primarios hace difícil la tarea de clasificarlas siguiendo criterios de componentes comunes. Boulware et al. (495) realizaron una revisión de estudios que habían evaluado los efectos independientes e incrementales de tres intervenciones conductuales basadas en la educación del paciente y que se realizaban habitualmente sobre el control de la PA: el counselling, la auto-medición y los cursos de capacitación. La confusión sobre los conceptos “educativo” y “conductual” es habitual en la literatura y establecer diferencias entre estudios no es tarea fácil. Estos autores incluyeron 15 estudios en su metaanálisis, concluyendo que la evidencia sugiere que el counselling consigue una mejora de la PA sobre los cuidados habituales y que añadir un curso estructurado de entrenamiento al counselling puede mejorar aún más la PA. Sin embargo, no hubo pruebas suficientes para concluir si la auto-medición de la PA o los cursos de capacitación, por sí solos, ofrecían una mejora consistente en la PA respecto al counselling o a la atención habitual. La magnitud

de la reducción de la PA conseguida por el counselling indicaba que puede ser un complemento importante a añadir a la terapia farmacológica.

La automonitorización (k=10) produjo un TE de -0,112 para la PS y de -0,174 para la PD. Estos resultados son inferiores a los encontrados por Fahey et al. y Glynn et al.; las diferencias pueden ser debidas a discrepancias en la forma de asignar las intervenciones. En esta revisión, se clasificó una intervención como automonitorización cuando la auto-medición de la PA era prácticamente la única acción que se llevaba a cabo en el GI. Se han publicado numerosos EC y alguna revisión sistemática con metaanálisis sobre la efectividad de la automonitorización para reducir la PA. El metaanálisis de Bray et al. (496), publicado en 2010, sobre 25 ECA, concluye que la automonitorización reduce de manera significativa, pero pequeña, la PA. Uhlig et al. (295), en un metaanálisis sobre 26 comparaciones entre automonitorización y atención habitual, encontraron una reducción de -3,9 mmHg y -2,4 mmHg para la PAS y PAD respectivamente, a los 6 meses, para el grupo de automonitorización. Sin embargo, a los 12 meses, no se observaron reducciones. Por último, Fletcher et al. (497), en el metaanálisis publicado en 2015 sobre 28 ECA, concluyen que la automonitorización puede contribuir a mejorar la adherencia a la medicación en los hipertensos, pero la evidencia del efecto de la automonitorización sobre los cambios en el estilo de vida y la persistencia a la medicación es escasa y de pobre calidad, lo que sugiere pocos beneficios clínicamente relevantes.

Por tanto, parece que la automonitorización por sí misma puede producir un pequeño beneficio en el control de la PA. Sin embargo, el efecto sobre la PA más allá de los 12 meses y los beneficios clínicos a largo plazo no quedan claros. La investigación futura debe normalizar los criterios de inclusión de los pacientes, los objetivos del control de la PA en el domicilio por el paciente, la homogeneidad de las intervenciones y los protocolos de la auto-medida para mejorar la interpretabilidad y la aplicabilidad de los ensayos clínicos.

A pesar de que los médicos son los profesionales que más participan en las intervenciones, en este metaanálisis los TE mayores aparecen en las intervenciones de las enfermeras y los farmacéuticos, tanto en la PS como en la PD, aunque en ninguno de los casos apareció significación estadística. Dichos resultados confirman la tendencia encontrada en la literatura acerca de la importancia de la contribución de los farmacéuticos y las enfermeras en el control y seguimiento de los pacientes hipertensos. Las revisiones sistemáticas de Machado et al. (290), Morgado et al. (288), Santschi et al. (289,498) y Greer et al. (499) sobre el impacto de las intervenciones en las que participan farmacéuticos encuentran una mejora en la PAS y PAD, así como en un mejor control de la PA y una reducción del coste medio por visita/paciente. Sin embargo, las intervenciones variaban mucho en componentes y contenidos, forma de administrarlas e intensidad, resultando difícil establecer cuáles eran las características importantes de la intervención. Por ejemplo, Cheema et al. (500),

en una revisión circunscrita al ámbito comunitario, incluyeron 16 ECA (3.032 pacientes). Las intervenciones dirigidas por los farmacéuticos eran la educación del paciente sobre la hipertensión, el manejo de la prescripción y los problemas de seguridad asociados con la medicación, así como el asesoramiento sobre el estilo de vida. Estas intervenciones se asociaron con reducciones significativas en la PAS [11 estudios (2.240 pacientes), -6,1 mmHg (IC 95%, -3,8 a -8,4 mmHg);  $P < 0,00001$ ] y en la PAD [11 estudios (2.246 pacientes), -2,5 mmHg (IC 95%, -1,5 a -3,4 mmHg);  $P < 0,00001$ ].

Varios autores confirman la importancia de la participación de la enfermera en el manejo y control de los pacientes con HTA. Las revisiones de Fahey et al. y Glynn et al. concluían que la atención por parte de enfermeras o farmacéuticos podía ser una forma importante de prestar asistencia ya que la mayor parte de los ECA analizados se asociaban a un mejor control de la PA.

Clark et al. (501), metaanalizaron 33 ECA, clasificando los estudios, como: apoyo de enfermería a través del teléfono, control y supervisión comunitaria (domicilio del paciente u otro entorno no relacionado con la salud) y centros dirigidos por enfermeras. Catorce estudios incluyeron un algoritmo de tratamiento escalonado y nueve incluyeron en el protocolo de atención la prescripción enfermera. Comparando tales intervenciones con la atención habitual, aquellas que incluyeron un algoritmo de tratamiento escalonado mostraron reducciones significativamente mayores de la PA, aunque no estuvo asociado con un mayor logro de los objetivos planificados de PA. Los estudios que incorporaron la prescripción enfermera también mostraron mayores reducciones de la PA. Tanto la monitorización telefónica, el control y supervisión comunitario y las clínicas dirigidas por enfermeras se asociaron con una reducción de la PA y un mayor logro de los objetivos del estudio para la PA. Concluyen que las intervenciones dirigidas por enfermeras en atención primaria proporcionan mayores reducciones de la PA que la atención habitual y deberían incluir un protocolo de atención. Sin embargo, consideran que, a pesar de los beneficios encontrados, la evidencia es insuficiente para recomendar el uso generalizado de enfermeras en el control de los pacientes hipertensos.

Otro reciente metaanálisis publicado por Clark et al. (502) en 2015 compara, en 98 estudios, las intervenciones llevadas a cabo por tres tipos de profesionales: médicos, farmacéuticos y enfermeros. Las intervenciones que autorizaban a los enfermeros o farmacéuticos a prescribir o alterar la medicación antihipertensiva, en comparación con la prescripción dirigida por un médico, lograron mayores reducciones en la PA sistólica (-6,7mmHg (-8,2 a -5,3) vs. -3,9mmHg (-6,7 a -1,1)  $P = 0,08$ ) y mayor logro de los objetivos planificados de la PA del estudio (OR 2,5 (2,0 a 3,2) frente a 1,7 (1,3 a 2,1),  $p < 0,01$ ). Sin embargo, las intervenciones realizadas por farmacéuticos resultaron mas efectivas que las dirigidas por enfermeras. El hecho de que las enfermeras y los farmacéuticos

podrían prescribir y modificar la medicación antihipertensiva mejoró el impacto de las intervenciones.

Sin embargo, Martínez-González et al. (503), en una revisión sistemática de los efectos en los parámetros clínicos de la sustitución del médico por la enfermera, encontraron en el metaanálisis de 11 ECA, gran parte de ellos realizados en Europa, mayores reducciones de la PAS a favor de la atención dirigida por enfermeras (diferencia de medias: -4,27 mmHg, IC del 95%: -6,31 a -2,23), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la reducción de la PAD. Concluyen que las enfermeras capacitadas parecían ser mejores que los médicos para reducir la PAS, pero similares en la disminución de la PAD, colesterol total o hemoglobina glicosilada. No obstante, recomiendan realizar más ECA de mejor calidad con mayor tamaño muestral, así como más estudios adicionales donde se establezcan cuáles son las características de los sanitarios, incluyendo el rango más amplio del cuidado enfermero y las tareas que se ejecutan en los diferentes países con sus diferentes niveles de capacitación y autonomía clínica.

Es necesario seguir investigando acerca de la repercusión de farmacéuticos y enfermeros en el manejo del paciente hipertenso, incluyendo estudios de coste-efectividad y de su sostenibilidad a largo plazo en la práctica clínica por la implicación que puede tener en la organización de los servicios de salud.

Los estudios que se apoyaban en una teoría obtuvieron una mayor reducción de la PAS a favor del GI, aunque la diferencia no fue significativa. Solo el 15,3% de las intervenciones mencionaba una teoría o modelo de cambio de conducta en el que estuviera basado la intervención, a pesar de que las teorías de cambio conductual en salud han demostrado que juegan un papel fundamental en el proceso de planificación y evaluación de las intervenciones en salud. Abordar adecuadamente un problema puede requerir el uso de más de una teoría ya que ninguna es adecuada para todos los problemas de salud (478).

Clarke (504) hace referencia a la investigación en factores determinantes de la conducta afirmando que los estudios se realizan sin tener en cuenta un cuerpo teórico significativo y metafórica diciendo que *“las llamadas piezas de rompecabezas se acumulan en las revistas, a pesar del hecho de que un rompecabezas verdadero se puede hacer solamente tomando una imagen y cortándola en pedazos, no haciendo piezas y esperando que formen un cuadro”*.

Michie & Prestwitch (505) enumeran los beneficios del uso de las teorías de cambio de conducta para el diseño y evaluación de las intervenciones:

1. Las teorías pueden ser útiles para identificar los constructos (conceptos claves de la teoría) a los que se debe dirigir la intervención puesto que se ha hipotetizado que pueden estar relacionados causalmente.

2. La recogida de datos empíricos en el contexto de un marco teórico facilita la evidencia de efectividad con diferentes conductas, contextos y poblaciones.
3. Las intervenciones basadas en teorías pueden ayudar a explicar el porqué algunas intervenciones son efectivas y otras no, facilitando además los mecanismos del cambio y estableciendo una base para mejorar o desarrollar más la teoría.

Además, otro aspecto importante es utilizar una perspectiva ecológica que enfatice la interacción e interdependencia entre todos los niveles de un problema de salud. Hace casi 30 años, McLeroy et al. (506) identificaron 5 niveles de influencia: factores intrapersonales o individuales, factores interpersonales, factores organizacionales, factores comunitarios y factores de política pública. Cualquiera de esos niveles puede afectar a la conducta de los individuos, por tanto, las intervenciones deben incluir componentes que vayan dirigidos a todos los niveles de influencia de la conducta.

Marcos conceptuales bien conocidos como la Teoría de la Conducta Planificada, la Teoría Cognitivo Social, el Modelo Transteórico de los estados del cambio, entre otros, han sido utilizados en muchos estudios para predecir una serie de intenciones y conductas de salud, habiendo sido útiles para desarrollar intervenciones que han dado como resultado mejores cambios conductuales que aquellas que no utilizaban teorías (507-509). Incluso la autoeficacia, constructo desarrollado por Albert Bandura, ha demostrado por sí mismo ser un potente predictor que interviene en el inicio y el mantenimiento del cambio conductual (510).

Los incentivos tanto económicos como en especie, han surgido en los últimos tiempos como un elemento más para conseguir el cambio de conducta deseable en salud. En este metaanálisis se realizaron 12 estimaciones con estudios que habían incluido incentivos frente a 90 que no. Esos estudios consiguieron una disminución mayor de la PAS y, además, resultó significativa. Hay varios estudios y metaanálisis que abordan la efectividad de los incentivos para el cambio de conducta con resultados no concluyentes (511-514). Uno de los últimos metaanálisis realizado por Mantzari et al. (515), analizó 34 estudios, incluyendo 10.585 adultos, para evaluar el efecto de los incentivos financieros sobre una serie de conductas de salud, entre las que se incluían el abandono del hábito tabáquico y una alimentación más sana, medidas durante al menos seis meses desde la línea de base. Concluyeron que los incentivos económicos personales pueden cambiar conductas relacionadas con la salud y ayudar a reducir las desigualdades en salud. Sin embargo, su papel en la reducción de la carga de la enfermedad es potencialmente limitado dado la evidencia actual de que los efectos desaparecen después de los 3 meses de haber retirado los incentivos.

El hecho de que la intervención tuviera un único componente produjo asimismo una mayor reducción de la PAS de manera significativa. De nuevo la evidencia sobre si las intervenciones deben de ser complejas o simples es confusa. El metaanálisis de Conn et al. (516), que valoraba la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación antihipertensiva, encontró resultados totalmente contrarios a los nuestros. En su caso, los mayores TE se produjeron en las intervenciones que tenían múltiples componentes, sugiriendo según su criterio que los profesionales de la salud necesitan utilizar múltiples estrategias para mejorar la adherencia a la medicación antihipertensiva. Quizá estos distintos resultados se deban a diferencias en la forma de categorizar las intervenciones. El sentido común y las teorías de cambio de conducta orientan en el sentido de que cualquier cambio conductual ha de ser abordado desde múltiples niveles y, por tanto, utilizando varias estrategias. Como reconocen Harvey & Kitson (517) *“cuando tratamos de cambiar el comportamiento, en cualquiera de sus niveles: paciente, población, práctica clínica, gestión o política de salud; estamos tratando, sin duda, de cuestiones de complejidad. Como tal, es poco probable que la solución sea una respuesta sencilla y sería un paso atrás abogar por el abandono de las intervenciones personalizadas y multifacéticas en favor de alternativas más sencillas y baratas”*. Estos autores también se refieren a la contribución que pueden aportar las teorías conductuales y organizativas existentes al logro del cambio conductual.

Los ECA que se administraban de manera individual, con interacción directa con el paciente obtuvieron mayor reducción de la PA. De nuevo, la evidencia encontrada en la literatura no es concluyente. Diversos estudios, incluyendo algún metaanálisis, realizados en una amplia variedad de condiciones de salud (hábito tabáquico, cáncer de mama, obesidad, rehabilitación después de un infarto, osteoporosis, etc.) no encuentran diferencias entre grupos que recibían la intervención de forma individual versus grupal (518-524). Una revisión sistemática realizada comparando 11 grupos de 5 ECA, para valorar la eficacia de la intervención individual versus grupal en obesos adultos, encontró que la intervención administrada en grupo resultó más efectiva que la intervención entre mujeres que recibían intervenciones dirigidas por psicólogos (525). Sin embargo, un estudio de seguimiento durante 5 años de programas de tratamiento individuales versus grupales en la obesidad severa encontró que el asesoramiento grupal condujo a una rápida reducción de peso, pero se consiguió un efecto mejor y más sostenido en el tiempo mediante el asesoramiento individual, especialmente en hombres (526). Un ECA realizado para comparar la educación individual o grupal impartida a médicos, para que aumentaran el uso de diuréticos y BB con nuevos hipertensos, encontró después de dos años de seguimiento que aún existía una tendencia que sugería un efecto persistente de la educación individual (OR, 1,22; 95% IC, 0,92 -1,62) pero no de la grupal (OR, 1,06; 95% IC, 0,80 -1,39), comparándolo con el grupo que recibió la atención habitual (527).

Futuras investigaciones deberían incrementar el tamaño muestral de los estudios con el fin de averiguar si estas tendencias se confirman.

### **5.3 Limitaciones metodológicas**

Como en cualquier revisión sistemática es posible que no se hallan encontrado todos los estudios primarios que cumplieran los criterios de inclusión a pesar de la búsqueda sistemática en las bases de datos. Para minimizar este posible sesgo se realizaron búsquedas específicas en las referencias de los estudios incluidos y no incluidos y en la literatura gris. No obstante, se tuvieron que descartar estudios redactados en lenguas diferentes al inglés, español y portugués por carecer de recursos para su adecuada revisión.

Los posibles sesgos en los estudios primarios reducen la confianza en los resultados encontrados (528). En el metanálisis sobre adherencia había una gran heterogeneidad en la forma de evaluar la adherencia, por utilizarse diferentes tipos de medida. Además, el empleo de estudios observacionales es una limitación para interpretar la inferencia. Para evaluar la calidad metodológica se decidió usar una tabla elaborada por Kronish et al. (15), adaptada de Peterson et al. (259) y Gwady-Sridhar et al. (529), ya que no se encontró ninguna escala adecuada para evaluar la calidad metodológica de los estudios observacionales a incluir en el metaanálisis.

Dos aspectos de la calidad de los ECA fueron la descripción de las intervenciones y el cegamiento de pacientes y profesionales. Como ya se ha comentado, la descripción de las intervenciones en los estudios era bastante pobre y el cegamiento no suele ser posible en intervenciones que se desarrollan de forma directa (cara a cara), lo que hizo que la puntuación global de los ECA disminuyera en calidad. La falta de cegamiento está reconocida como un reto metodológico. Cualquier ECA debe minimizar el riesgo de sesgo, no obstante, un enfoque más pragmático podría ser interesante de cara a estudiar el efecto de las intervenciones (530).

Más de la mitad de los ECA no informaban o no habían realizado un adecuado ocultamiento de la asignación a los diferentes grupos ni el enmascaramiento de la persona que recogía los datos. Por tanto, los resultados han de interpretarse teniendo en cuenta estas limitaciones metodológicas.

La mayor dificultad encontrada a la hora de evaluar las intervenciones fue la de poder clasificarlas de modo que fueran comparables. La mayor parte de los estudios primarios hacen una descripción muy pobre del tipo de intervención, así como de sus componentes, contenido específico del counselling, duración, personal sanitario que la lleva a cabo, etc. Esto es un problema habitual que han encontrado otros investigadores (138,293,531,532). Craig et al. (533) reconocen que evaluar intervenciones complejas es difícil y, por tanto, los estudios deberían incluir una descripción detallada de la intervención para permitir la replicación, la síntesis de pruebas y una implementación más amplia. Las intervenciones de los

estudios incluidos en este metaanálisis eran complejas, en muchos casos, y contenían múltiples componentes. Esos componentes activos, aunque se describían con diferentes términos, a veces, parecían referirse a lo mismo, lo cual generaba confusión entre los codificadores a la hora de categorizarlos. La ausencia de definiciones y etiquetas estándar lleva a que los diferentes investigadores desarrollen un sistema propio de clasificación y síntesis de sus hallazgos. En este metaanálisis hemos seguido la clasificación de intervenciones descrita por Fahey et al. y posteriormente por Glynn et al. Sin embargo, encontramos componentes y tipos de intervención no incluidos en las descripciones de aquellos, por lo que decidimos elaborar nuestra propia clasificación.

La extensión del grupo CONSORT (Estándares Consolidados para Informar sobre ECA) sobre intervenciones no farmacológicas tampoco especifica con detalle los diferentes tipos de componentes que puede incluir una intervención compleja (534,535).

Con el objetivo de poder identificar y replicar intervenciones de cambio conductual en la investigación y en la práctica, es necesario tener un lenguaje común para informar del contenido. En los últimos años, diversos autores han publicado artículos en los que proponían diversos marcos conceptuales, así como el contenido de las intervenciones en términos de técnicas de cambio de conducta, es decir, los componentes más pequeños de las intervenciones de cambio conductual que pueden provocar cambios por sí mismos en circunstancias favorables (279,533,536-540). El proyecto "Taxonomía de las técnicas de cambio conductual" (541), financiado por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, es un intento de desarrollar una taxonomía consensuada y confiable que se podría utilizar en diversas conductas, disciplinas y áreas de interés. Este proyecto tiene una página web en la que se puede acceder a la primera versión de la taxonomía para codificar e informar de intervenciones y, además, cuenta con un programa de capacitación online gratuito para los investigadores. En la realización de la taxonomía se han visto involucrados más de 400 investigadores, profesionales sanitarios y responsables de políticas sanitarias. El resultado es una taxonomía multinivel estructurada jerárquicamente de 93 técnicas diferentes de cambio conductual con etiquetas, definiciones y ejemplos (542).

Cualquier mejora en las descripciones de las intervenciones, así como el suministro de mecanismos de notificación más estandarizados para los resultados reforzarán aún más los hallazgos encontrados en las intervenciones dirigidas al paciente hipertenso.

Debido a la pobre descripción de las intervenciones y a la falta de información es probable que haya habido una incompleta o errónea codificación de los componentes y tipo de intervenciones.

La elevada heterogeneidad detectada en el índice de TE tanto en el metaanálisis de la adherencia al tratamiento como en el de las intervenciones destinadas a controlar la PA y la deficiencia a la hora de justificar esa alta heterogeneidad es una importante limitación de esta revisión sistemática. A pesar de la cantidad de variables recogidas, el pequeño número de estudios que registraron estas variables impidieron explicar gran parte de la heterogeneidad encontrada.

Todo lo expuesto hasta aquí refuerza, una vez más, la necesidad de seguir investigando sobre la adherencia al tratamiento antihipertensivo, así como sobre las intervenciones y técnicas destinadas a mejorar el control de la PA. Es fundamental potenciar el rigor de los estudios y mejorar la descripción de las intervenciones en las publicaciones.



# 6.

## Conclusiones

---



1. Las muestras de pacientes que toman ARAll son más adherentes que las que toman otra clase de antihipertensivos. Asimismo, las muestras constituidas por pacientes que toman diuréticos son las que obtienen una menor adherencia. Estos datos confirman la tendencia encontrada en otros estudios. Los sanitarios deberían poner especial atención en evaluar la adherencia de los pacientes que tomen diuréticos.
2. Las variables asociadas de manera significativa a una mejora de la adherencia a los fármacos antihipertensivos son: los pacientes de mayor edad, la raza caucásica, los pacientes con diabetes y sin depresión, y la toma de antihipertensivos en combinación fija. Otras variables asociadas, aunque sin significación, fueron: residir en una zona urbana, padecer enfermedad cardíaca, obtener un mayor índice de comorbilidad y tomar terapia combinada.
3. Las características de las intervenciones asociadas con una mejora de la PA han sido: las intervenciones de tipo educativo o con un componente educativo, las intervenciones de tipo conductual, las que ofrecían incentivos, las que tenían un único componente, las que se apoyaban en una teoría, las que se ofrecían de forma individual con interacción directa y las que se desarrollaban tanto en la consulta como en el domicilio. Otras variables como la automonitorización de la PA o el uso de terapias alternativas requieren evaluaciones adicionales. La colaboración de los farmacéuticos y enfermeras en el manejo de la hipertensión parece mejorar el control de la presión arterial de los pacientes.

Las posibles diferencias entre la adherencia terapéutica y los tipos de fármacos antihipertensivos deberían seguir siendo objeto prioritario de investigaciones bien diseñadas y ejecutadas para confirmar estos hallazgos y valorar su posible asociación con el control de la PA y con los resultados clínicos de los pacientes. Además, es fundamental profundizar en el conocimiento de los factores asociados a la adherencia terapéutica para poder abordarlos eficazmente y conseguir mejoras en los resultados clínicos de los pacientes. Asimismo, es necesario estandarizar las técnicas utilizadas en las intervenciones con el fin de unificar su categorización y favorecer la replicación por otros investigadores para conocer qué técnicas e intervenciones son las más efectivas. Igualmente, hay que seguir investigando acerca de la contribución de farmacéuticos y enfermeros en el manejo del paciente hipertenso, incluyendo estudios de coste-efectividad y de sostenibilidad a largo plazo en la práctica clínica por la implicación que puede tener en la organización de los servicios de salud.



# 7.

## Referencias bibliográficas

---



- (1) World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. 2013; Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>. Accessed junio/1, 2014.
- (2) Regidor E, Gutiérrez-Fisac J. Patrones de mortalidad en España, 2010. Available at: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/mortalidadESP2010accesible.pdf>. Accessed junio/14, 2014.
- (3) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico. Consulta interactiva del SNS. 2016; Available at: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx>. Accessed 19/06/2016.
- (4) Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. Hipertensión y Riesgo Vascular 2005;22(1):5-14.
- (5) Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, et al. Blood pressure control in hypertensive Spanish population attended in primary care setting. The PRESCAP 2010 study. Med Clin (Barc) 2012 Dec 15;139(15):653-661.
- (6) Coca A, Dalfó A, Esmatjes E, Luis J, Ordóñez J, Gomis R, et al. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en atención primaria en España. Estudio PREVENCAT. Medicina clínica 2006;126(6):201-205.
- (7) Rodríguez GC, Artigao LM, Llisterri JL, Alonso FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Control de la hipertensión arterial en la población española  $\geq$  65 años asistida en atención primaria. Revista Española de Cardiología 2005;58(4):359-366.
- (8) González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. Revista española de cardiología 2006;59(8):801-806.
- (9) Campo C, Castellanos C, Gil B, Herrera J, Martell N, Martínez I. Por el grupo CLUE. Control de la hipertensión arterial en las Unidades de Hipertensión. El estudio CLUE. Hipertensión 2001;18:108.
- (10) Banegas JR, Ruilope LM, Vegazo O, Fernández R, De Rivas B, Ovejero, C., et al, On behalf of the CORIVA Investigators. Control of cardiovascular risk factors among hypertensives attended at hypertension units in Spain. The Coriva study. 15th European Meeting on Hypertension 2005.
- (11) Espinosa J, Martell N, Llerena A, Fernández D. Pharmacological compliance in the treatment of arterial hypertension. A review of studies published between 1975 and 2011. Semergen 2012 Jul-Aug;38(5):292-300.

- (12) Márquez E, Casado JJ, de la Figuera M, Gil V, Martell N. El incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España. Análisis de los estudios publicados entre 1984 y 2001. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2002;19(1):12-16.
- (13) Marquez E, de la Figuera M, Franch J, Llisterri JL, Gil V, Martin JL, et al. Do Patients With High Vascular Risk Take Antihypertensive Medication Correctly? Cumples-MEMS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012 Jun;65(6):544-550.
- (14) Lemstra M, Alsabbagh MW. Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2014 Feb 13;8:211-218.
- (15) Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011 Apr 19;123(15):1611-1621.
- (16) Conn VS, Ruppar TM, Chase JD. Blood pressure outcomes of medication adherence interventions: systematic review and meta-analysis. *J Behav Med* 2016 Mar 11.
- (17) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009 May 19;338:b1665.
- (18) Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009 Oct 26;169(19):1748-1755.
- (19) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010 Feb;55(2):399-407.
- (20) Mancía G. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Revista Española de Cardiología* 2013;66(11):880-880; 880.
- (21) Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la Hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Día Mundial de la Salud 2013. 2016; Available at: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/). Accessed 19/06/2016.
- (22) Organización Mundial de la Salud. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. 2014; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Accessed 30/05/2016.
- (23) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based

measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet* 2017;02;389(10064):37-55.

(24) Schutte A. Ssa 05-3 the Progression of Hypertension in Africa. *J Hypertens* 2016 Sep;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e9.

(25) Fezeu L, Kengne AP, Balkau B, Awah PK, Mbanya JC. Ten-year change in blood pressure levels and prevalence of hypertension in urban and rural Cameroon. *J Epidemiol Community Health* 2010 Apr;64(4):360-365.

(26) Bosu WK. Determinants of Mean Blood Pressure and Hypertension among Workers in West Africa. *Int J Hypertens* 2016;2016:3192149.

(27) Centers for Disease Control and Prevention (National Center for health Statistics). Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011–2014. 2016; Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db220.pdf>. Accessed 26/05/2016.

(28) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003 May 14;289(18):2363-2369.

(29) Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005;22(9):353-362.

(30) Universidad de Navarra. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Proyecto Sun. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02669602. 2016; Available at: <http://www.unav.edu/departamento/preventiva/sun>. Accessed 31/05/2016.

(31) Beunza J,J., Martínez-González M,A., Serrano-Martínez M, Alonso Á. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles: el estudio SUN. *Revista Española de Cardiología* 2006;59(12):1331-1334; 1334.

(32) Gutiérrez-Fuentes J, Gómez-Jerique J, Gómez C, Rubio M, García-Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Medicina Clínica* 2000;115(19):726-729; 729.

(33) Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio [Di@bet.es](http://Di@bet.es). *Revista Española de Cardiología* 2016;69(06):572-578; 578.

(34) Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004 Jan;43(1):10-17.

- (35) Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012 Oct 23;126(17):2105-2114.
- (36) Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, González-Segura Alsina D, Beato Fernández P, Rama Martínez T, et al. Aportaciones del estudio PRESCAP al conocimiento de la hipertensión arterial en España. *SEMERGEN - Medicina de familia* 2009;35(09):450-456; 456.
- (37) Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012 Oct;60(4):898-905.
- (38) Catala-Lopez F, Sanfelix-Gimeno G, Garcia-Torres C, Ridao M, Peiro S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. *J Hypertens* 2012 Jan;30(1):168-176.
- (39) Hopkins PN, Hunt SC. Genetics of hypertension. *Genet Med* 2003 print;5(6):413-429.
- (40) Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994 Jul 16;344(8916):169-171.
- (41) Anderson GH. Effect of age on hypertension: analysis of over 4,800 referred hypertensive patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1999 Jul-Sep;10(3):286-297.
- (42) Rodríguez Padiá L(. Hipertensión arterial I. Monocardio 2.<sup>a</sup> ÉPOCA: Vol. V • NÚMERO 3 • 2003. Available at: Disponible en <http://www.castellanacardio.es/documentos/monocardio/hipertension-arterial-I.pdf>. Accessed 01/06/2016.
- (43) Cooper R, Rotimi C, Ataman S, McGee D, Osotimehin B, Kadiri S, et al. The prevalence of hypertension in seven populations of west African origin. *Am J Public Health* 1997 02;87(2):160-168.
- (44) Brier ME, Luft FC. Sodium kinetics in white and black normotensive subjects: possible relevance to salt-sensitive hypertension. *Am J Med Sci* 1994 Feb;307 Suppl 1:S38-42.
- (45) Lindhorst J, Alexander N, Blignaut J, Rayner B. Differences in hypertension between blacks and whites: an overview. *Cardiovasc J Afr* 2007 Jul-Aug;18(4):241-247.
- (46) Parmer RJ, Stone RA, Cervenka JH. Renal hemodynamics in essential hypertension. Racial differences in response to changes in dietary sodium. *Hypertension* 1994 Dec;24(6):752-757.

- (47) Luft FC, Grim CE, Higgins JT, Jr, Weinberger MH. Differences in response to sodium administration in normotensive white and black subjects. *J Lab Clin Med* 1977 Sep;90(3):555-562.
- (48) Grim CE, Robinson M. Blood pressure variation in blacks: genetic factors. *Semin Nephrol* 1996 Mar;16(2):83-93.
- (49) Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003 Mar;41(3 Pt 2):625-633.
- (50) Blair D, Habicht J, Sims E, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984 04/01;119(4):526-540.
- (51) Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001 Jun;14(6 Pt 2):103S-115S.
- (52) Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Mar;36(3):533-553.
- (53) Meredith IT, Jennings GL, Esler MD, Dewar EM, Bruce AM, Fazio VA, et al. Time-course of the antihypertensive and autonomic effects of regular endurance exercise in human subjects. *J Hypertens* 1990 Sep;8(9):859-866.
- (54) Murray A, Delaney T, Bell C. Rapid onset and offset of circulatory adaptations to exercise training in men. *J Hum Hypertens* 2006 Mar;20(3):193-200.
- (55) Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 1997 Aug;26(4):739-747.
- (56) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983 Jul;53(1):96-104.
- (57) Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998 May;31(5):1185-1189.
- (58) O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010 Feb;15(1):23-38.
- (59) Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, Rabi DM, Dasgupta K, Daskalopoulou SS, et al. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of

risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2013 May;29(5):528-542.

(60) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311(5):507-520.

(61) National Clinical Guideline Centre (UK). 2011 Aug.

(62) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2016; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence>. Accessed 10/30, 2016.

(63) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281-1357.

(64) Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008 Jul;26(7):1290-1299.

(65) Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007 Oct 6;370(9594):1219-1229.

(66) Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008 Jan;51(1):55-61.

(67) Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011 Oct 1;378(9798):1219-1230.

(68) Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertension* 2006 Jan;47(1):29-34.

(69) Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008 Oct;26(10):1919-1927.

(70) Niiranen TJ, Hänninen M, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-Measured Blood Pressure Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Risk Than Office Blood Pressure. *Hypertension* 2010 Lippincott Williams & Wilkins;55(6):1346-1351.

- (71) Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ* 2002 Aug 3;325(7358):258-259.
- (72) Foerster EC, Achermann R, Groth H, Edmonds D, Siegenthaler W, Vetter W. Does self-measurement of blood pressure improve compliance in hypertensive patients? *Schweiz Med Wochenschr* 1985 Feb 2;115(5):163-165.
- (73) Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996 Apr;9(4 Pt 1):285-292.
- (74) Sociedad Española de Hipertensión. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). 2017; Available at: <http://www.seh-lelha.org/>. Accessed 02/01, 2017.
- (75) de IS, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Medicina Clínica* 2008;131(3):104-116.
- (76) Sabater-Hernández D, de IS, Bellver-Monzó O, Divisón JA, Gorostidi M, Perseguer-Torregosa Z, et al. Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Documento de consenso (versión resumida). *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2011;28(5):169-181.
- (77) Dawber T, Meadors G, Moore F. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951 Mar;41(3):279-281.
- (78) D'Agostino RB S, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12;117(6):743-753.
- (79) Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 2008 Jan;94(1):34-39.
- (80) Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010 05/13;340.
- (81) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun;24(11):987-1003.
- (82) European Society of Cardiology (ESC). Score Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. 2016; Available at:

<http://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. Accessed 11/1, 2016.

(83) Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure : a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000 Apr;35(4):858-863.

(84) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 Jan 4;344(1):3-10.

(85) Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001 Dec 18;135(12):1019-1028.

(86) He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000 Feb;35(2):544-549.

(87) Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000 Mar;35(3):838-843.

(88) Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 Apr 2;136(7):493-503.

(89) Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001 Nov;38(5):1112-1117.

(90) Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998 Jun 8;158(11):1197-1207.

(91) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006 Feb;24(2):215-233.

(92) Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994 Oct 8;309(6959):901-911.

(93) Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992 May 21;326(21):1406-1416.

- (94) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-1252.
- (95) Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004 Oct;22(10):1881-1888.
- (96) Santos LP, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Waclawovsky G, Pescatello LS, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial. *J Hypertens* 2016 Jul;34(7):1317-1324.
- (97) Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr Hypertens Rep* 2015 Nov;17(11):87-015-0600-y.
- (98) Mandai N, Akazawa K, Hara N, Ide Y, Ide K, Dazai U, et al. Body Weight Reduction Results in Favorable Changes in Blood Pressure, Serum Lipids, and Blood Sugar in Middle-Aged Japanese Persons: A 5-Year Interval Observational Study of 26,824 Cases. *Glob J Health Sci* 2015 Feb 24;7(5):159-170.
- (99) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003 Nov;42(5):878-884.
- (100) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-1290.
- (101) Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008 Sep 11;337:a1344.
- (102) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010 Nov;92(5):1189-1196.
- (103) Garcia M, Bihuniak JD, Shook J, Kenny A, Kerstetter J, Huedo-Medina TB. The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2016 Mar 15;8(3):168.
- (104) Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010 Jan 25;170(2):126-135.

- (105) Chobanian AV. The Hypertension Paradox — More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *N Engl J Med* 2009 08/27; 2016/06;361(9):878-887.
- (106) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2981-2997.
- (107) Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 Nov;21(11):1983-1992.
- (108) Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 Feb 13;348(7):583-592.
- (109) Greciano V, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Montero D, Catalá-López F, de la FH. Uso de medicamentos antihipertensivos en España: tendencias nacionales en el periodo 2000-2012. *Revista Española de Cardiología* 2015;68(10):899-903; 903.
- (110) Vara L, Sangrador A, Muñoz P, Sanz S. Uso de antihipertensivos en Cantabria (1995–2002): el desfase con las evidencias. *Gaceta Sanitaria* 2004 2004;18(5):406-408.
- (111) Gamero dL, Plá Madrid J, Candilejo Blanco J, Caraballo Camacho M, Galdeano Reina R. Variabilidad y coste de la terapia antihipertensiva. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2016;33(3):364-373.
- (112) Nicieza-García ML. Cambios en el perfil de prescripción de antihipertensivos en el Área Sanitaria II de Asturias durante los años 2004-2007. *SEMERGEN - Medicina de Familia* 2009 November 2009;35(9):435-442.
- (113) Weiss R, Buckley K, Clifford T. Changing patterns of initial drug therapy for the treatment of hypertension in a Medicaid population, 2001-2005. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006 Oct;8(10):706-712.
- (114) Foster J. Detention institutes for ignorant and vicious consumptives. *Transaction of the National Association for the Study and Prevention of Tuberculosis*. 1905(19051333–338.338).
- (115) Wride N, Finch T, Rapley T, Moreira T, May C, Fraser S. What's in a name? Medication terms: what they mean and when to use them. *Br J Ophthalmol* 2007 06/05;91(11):1422-1424.

- (116) Davis M, Eichhorn R. Compliance with Medical Regimens: a Panel Study. *J Health Hum Behav* 1963;4(4):240-249.
- (117) Marston MV. Compliance with medical regimens: a review of the literature. *Nurs Res* 1970 Jul-Aug;19(4):312-323.
- (118) Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs* 2008 Sep;63(6):634-643.
- (119) Bradley-Springer L. Prevention: The original adherence issue. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 2016/06;9(3):17-18.
- (120) Murphy N, Canales M. A critical analysis of compliance. *Nurs Inq* 2001 Sep;8(3):173-181.
- (121) Kim HS. Structuring the nursing knowledge system: a typology of four domains. *Sch Inq Nurs Pract* 1987 Summer;1(2):99-110.
- (122) Herdman TH. *Nanda Internacional: diagnósticos enfermeros : definiciones y clasificación*, 2009-2011. 2010.
- (123) Haynes RB, Sackett DL, 1934-, McMaster University. *Medical Centre, Workshop/Symposium on Compliance with Therapeutic Regimens. Compliance with therapeutic regimens.* 1976.
- (124) Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975 May 31;1(7918):1205-1207.
- (125) National Center for Biotechnology Information. MeSH Terms: Patient Compliance. Year introduced: 1975. 2016; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=patient+compliance>. Accessed 01/06/2016.
- (126) Haynes RB SD. *Compliance with therapeutic regimens.* California: Johns Hopkins University Press; 1976.
- (127) Blackwell B. Treatment adherence: a contemporary overview. *Psychosomatics* 1979 Jan;20(1):27-35.
- (128) Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: Steps in the development of self-care. *Social Science & Medicine. Part A: Medical Psychology & Medical Sociology* 1978 1978;12:369-376.
- (129) National Center for Biotechnology Information. MeSH Terms: Patient adherence. Year introduced: 2009. 2016; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68055118>. Accessed 01/06/2016.
- (130) Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. 2005; Available at:

[http://www.nets.nih.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/64494/FR-08-1412-076.pdf](http://www.nets.nih.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0009/64494/FR-08-1412-076.pdf). Accessed junio/14, 2014.

(131) Sabate E. Adherence to long term therapies: Evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

(132) Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012 May;73(5):691-705.

(133) Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001 Oct;26(5):331-342.

(134) Steiner JF. Rethinking adherence. *Ann Intern Med* 2012 Oct 16;157(8):580-585.

(135) Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013 Aug;51(8 Suppl 3):S11-21.

(136) Farmer KC, Jacobs EW, Phillips CR. Long-term patient compliance with prescribed regimens of calcium channel blockers. *Clin Ther* 1994 Mar-Apr;16(2):316-26; discussion 271-2.

(137) Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010 Apr;25(4):284-290.

(138) Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of Interventions on Medication Adherence and Blood Pressure Control in Patients with Essential Hypertension: A Systematic Review by the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value in Health* 2013 JUL-AUG 2013;16(5):863-871.

(139) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17;336(7653):1114-1117.

(140) Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006 Nov;19(11):1190-1196.

(141) Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012 Sep;125(9):882-7.e1.

(142) Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006 Apr;12(3):239-245.

- (143) Marquez Contreras E, Gil Guillen V, Casado Martinez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann, M., Martin de Pablos JL, et al. Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in Spain between 1984 and 2005. *Aten Primaria* 2006 Oct 15;38(6):325-332.
- (144) Puigventós Latorre F, Llodrà Ortolà V, Vilanova Boltó M, Delgado Sánchez O. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Medicina clínica* 1997 11/22;109(18):702-706.
- (145) Elliot W, Meyer P. One-year discontinuation rates of antihypertensive drugs in clinical practice: a network meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2007;9(suppl A: 210).
- (146) Elliott WJ. Improving Outcomes in Hypertensive Patients: Focus on Adherence and Persistence With Antihypertensive Therapy. *J Clin Hypertens* 2009 JUL 2009;11(7):376-382.
- (147) Perreault S, Lamarre D, Blais L, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005 Sep;39(9):1401-1408.
- (148) Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, Zarnke KB. Antihypertensive persistence and drug class. *Can J Cardiol* 2002 Jun;18(6):649-656.
- (149) Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998 Jul-Aug;20(4):671-681.
- (150) Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005 Nov;23(11):2101-2107.
- (151) Glanz K, Lewis FM, Rimer BK. Health behavior and health education: theory, research, and practice. 3rd ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2002.
- (152) Institute oM. Speaking of Health: Assessing Health Communication Strategies for Diverse Populations. Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
- (153) Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013 Jul 25;4:91.
- (154) Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir MR. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk medicaid population. *J Natl Med Assoc* 2009 Jan;101(1):34-39.
- (155) Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2009 Apr;22(4):392-396.

- (156) Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SSK, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009 AUG 15 2009;66(16):1471-1477.
- (157) Okuno J, Yanagi H, Tomura S, Oka M, Hara S, Hirano C, et al. Compliance and medication knowledge among elderly Japanese home-care recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 Apr;55(2):145-149.
- (158) Cooper C, Carpenter I, Katona C, Schroll M, Wagner C, Fialova D, et al. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Dec;13(12):1067-1076.
- (159) Jin J, Sklar GE, Min SO, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008 02;4(1):269-286.
- (160) Iihara N, Tsukamoto T, Morita S, Miyoshi C, Takabatake K, Kurosaki Y. Beliefs of chronically ill Japanese patients that lead to intentional non-adherence to medication. *J Clin Pharm Ther* 2004 Oct;29(5):417-424.
- (161) Siegal B, Greenstein S. Compliance and noncompliance in kidney transplant patients: cues for transplant coordinators. *J Transpl Coord* 1999 Jun;9(2):104-108.
- (162) Gil V, Martínez JL, Muñoz C, Alberola T. Estudio durante cuatro años de la observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Revista clínica española* 1993 11/01;193(7):351-356.
- (163) Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens* 2004 Sep;22(9):1831-1837.
- (164) Couto JE, Panchal JM, Lal LS, Bunz TJ, Maesner JE, O'Brien T, et al. Geographic variation in medication adherence in commercial and Medicare part D populations. *J Manag Care Spec Pharm* 2014 Aug;20(8):834-842.
- (165) Pesa JA, Van Den Bos J, Gray T, Hartsig C, McQueen RB, Saseen JJ, et al. An evaluation of the impact of patient cost sharing for antihypertensive medications on adherence, medication and health care utilization, and expenditures. *Patient Preference and Adherence* 2012 2012;6:63-72.
- (166) Simoni JM, Huh D, Wilson IB, Shen J, Goggin K, Reynolds NR, et al. Racial/Ethnic disparities in ART adherence in the United States: findings from the MACH14 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Aug 15;60(5):466-472.
- (167) Rodríguez M, Rodríguez A, García-Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. *Pharm Care Esp* 2006 Abril-Junio 2006;8(2):62-68.

- (168) Bautista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens* 2008 Feb;21(2):183-188.
- (169) Orueta R, Gómez-Calcerrada RM, Redondo S, Soto M, López J. Factores relacionados con el incumplimiento a citas concertadas de un grupo de pacientes hipertensos. *Medifam* 2001;11(3):52-66.
- (170) Morrison VL, Holmes EA, Parveen S, Plumpton CO, Clyne W, De Geest S, et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. *Value Health* 2015 Mar;18(2):206-216.
- (171) Cummings KM, Kirscht JP, Binder LR, Godley AJ. Determinants of drug treatment maintenance among hypertensive persons in inner city Detroit. *Public Health Rep* 1982 Mar-Apr;97(2):99-106.
- (172) Nair KV, Belletti DA, Doyle JJ, Allen RR, McQueen RB, Saseen JJ, et al. Understanding barriers to medication adherence in the hypertensive population by evaluating responses to a telephone survey. *Patient Prefer Adherence* 2011 Apr 29;5:195-206.
- (173) Chen SL, Tsai JC, Lee WL. The impact of illness perception on adherence to therapeutic regimens of patients with hypertension in Taiwan. *J Clin Nurs* 2009 Aug;18(15):2234-2244.
- (174) Patel RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive patients. *Ann Pharmacother* 2002 Jan;36(1):40-45.
- (175) Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004 Sep;18(9):607-613.
- (176) Warren-Findlow J, Seymour RB, Brunner Huber LR. The association between self-efficacy and hypertension self-care activities among African American adults. *J Community Health* 2012 Feb;37(1):15-24.
- (177) Elder K, Ramamonjjarivelo Z, Wiltshire J, Piper C, Horn WS, Gilbert KL, et al. Trust, medication adherence, and hypertension control in Southern African American men. *Am J Public Health* 2012 Dec;102(12):2242-2245.
- (178) Lewis LM, Schoenthaler AM, Ogedegbe G. Patient factors, but not provider and health care system factors, predict medication adherence in hypertensive black men. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012 Apr;14(4):250-255.
- (179) Schoenthaler A, Ogedegbe G, Allegrante JP. Self-efficacy mediates the relationship between depressive symptoms and medication adherence among hypertensive African Americans. *Health Educ Behav* 2009 Feb;36(1):127-137.
- (180) Ogedegbe G, Mancuso CA, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol* 2003 Jun;56(6):520-529.

- (181) Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991 December 1991;50(2):179-211.
- (182) Ho CP, Lee TJ. An Evaluation Of Medication Adherence In Hypertensive Patients Using The Theory Of Planned Behavior. *Value Health* 2014 Nov;17(7):A763.
- (183) Ajzen I. Página personal del profesor Icek Ajzen. Profesor emérito de las Universidad de Massachusetts. Theory of Planned Behavior. 2016; Available at: <http://people.umass.edu/ajzen/index.html>. Accessed 11/12, 2016.
- (184) Jeon SY, Lee SG. The Effect of Changes in Attitude and Subjective Norm on Treatment Compliance in Hypertension Patients. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 2006;11(3-4):265-287.
- (185) Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015 Aug;38(4):673-688.
- (186) Kyngas H, Lahdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *J Adv Nurs* 1999 Apr;29(4):832-839.
- (187) Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002 Feb;24(2):302-316.
- (188) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 Aug;23(8):1296-1310.
- (189) Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *J Med Econ* 2011;14(5):576-583.
- (190) Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000 Sep;9(9 Suppl):2-6.
- (191) Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011 Dec;13(12):898-909.
- (192) Bramlage P, Ketelhut R, Fronk EM, Wolf WP, Smolnik R, Zemmrich C, et al. Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. *Clin Drug Investig* 2014 Jun;34(6):403-411.

- (193) Jackson KC, 2nd, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A, Brixner DI. Adherence with multiple-combination antihypertensive pharmacotherapies in a US managed care database. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1558-1563.
- (194) European Commission. Pharmacovigilance. 2011; Available at: [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/qa\\_pharmacovigilance\\_2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/qa_pharmacovigilance_2011_en.pdf). Accessed 15/06/2016.
- (195) Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care* 2000 Sep;9(9 Suppl):7-12.
- (196) Parati G, Bilo G. Practical aspects of treatment discontinuation and adherence. *J Hypertens Suppl* 2009 Jun;27(2):S18-21.
- (197) Vawter L, Tong X, Gemilyan M, Yoon PW. Barriers to antihypertensive medication adherence among adults--United States, 2005. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008 Dec;10(12):922-929.
- (198) Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, Andrade M. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002 Oct;79(4):375-384.
- (199) Dusing R, Weisser B, Mengden T, Vetter H. Changes in antihypertensive therapy--the role of adverse effects and compliance. *Blood Press* 1998 Nov;7(5-6):313-315.
- (200) Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001 Aug;21(8):940-953.
- (201) Christensen DB. Drug-taking compliance: a review and synthesis. *Health Serv Res* 1978 Summer;13(2):171-187.
- (202) Becker MH, Maiman LA. Sociobehavioral determinants of compliance with health and medical care recommendations. *Med Care* 1975 Jan;13(1):10-24.
- (203) Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, Castaldo L, Coyne T, Doroshenko L, et al. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995 Nov;95(11):1295-1300.
- (204) Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Garduno-Espinosa J, Gonzalez-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud Publica Mex* 2003 May-Jun;45(3):191-197.
- (205) Gascon JJ, Sanchez-Ortuno M, Llor B, Skidmore D, Saturno PJ, Treatment Compliance in Hypertension Study Group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment: results from a qualitative study. *Fam Pract* 2004 Apr;21(2):125-130.

- (206) Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999 Jan 12;160(1):31-37.
- (207) National Council on Patient Information and Education (NCPIE). Enhancing Prescription Medication Adherence: A National Action Plan. 2016; Available at: [http://www.talkaboutrx.org/med\\_compliance\\_publications.jsp](http://www.talkaboutrx.org/med_compliance_publications.jsp). Accessed 16/07/2016.
- (208) U.S. Food and Drug Administration. National Surveys of Prescription Medicine, Information Received by Consumers. 2009; Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm170926.htm#oral>. Accessed 15/07/2016.
- (209) Mushlin AI, Appel FA. Diagnosing potential noncompliance. Physicians' ability in a behavioral dimension of medical care. *Arch Intern Med* 1977 Mar;137(3):318-321.
- (210) Gilbert JR, Evans CE, Haynes RB, Tugwell P. Predicting compliance with a regimen of digoxin therapy in family practice. *Can Med Assoc J* 1980 07/19;123(2):119-122.
- (211) Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertens Res* 2008 Sep;31(9):1765-1771.
- (212) Piette JD, Heisler M, Krein S, Kerr EA. The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Arch Intern Med* 2005 Aug 8-22;165(15):1749-1755.
- (213) Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009 Aug;47(8):826-834.
- (214) Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995 May 1;152(9):1423-1433.
- (215) Rivera-Rey, A., Veres-Ojea, E., Rego-González, F., Túnñez-López, J. Análisis de la formación en comunicación y la relación médico-paciente en los grados de Medicina en España. *index.comunicación* 2016;6(1).
- (216) Elviro-García P, Álvarez-Herrero M, López-Parra E. Grupo-Programa Comunicación y Salud de la semFYC: la respuesta a una necesidad clínica. *Revista Española de Comunicación en Salud* 2014 Enero-Junio;5(1):3-7.
- (217) Lawson VL, Lyne PA, Harvey JN, Bundy CE. Understanding why people with type 1 diabetes do not attend for specialist advice: a qualitative analysis of the views of people with insulin-dependent diabetes who do not attend diabetes clinic. *J Health Psychol* 2005 May;10(3):409-423.

- (218) Spikmans FJ, Brug J, Doven MM, Kruizenga HM, Hofsteenge GH, van Bokhorst-van der Schueren MA. Why do diabetic patients not attend appointments with their dietitian? *J Hum Nutr Diet* 2003 Jun;16(3):151-158.
- (219) Lussier M, Richard C. Time to talk. *Can Fam Physician* 2006 11/10;52(11):1401-1402.
- (220) Tarn DM, Paterniti DA, Kravitz RL, Heritage J, Liu H, Kim S, et al. How much time does it take to prescribe a new medication? *Patient Educ Couns* 2008 Aug;72(2):311-319.
- (221) Seguí-Díaz M, Linares-Pou L, Blanco-López W, Ramos-Aleixades J, Torrent-Quetglas M. Tiempos durante la visita médica en atención primaria. *Atención Primaria* 2004;33(9):496-502.
- (222) Pedrera Carbonell V, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D, Prieto Erades I, Schwarz Chavarri G, Moya García I. Características de la demanda sanitaria en las consultas de medicina de familia de un área de salud de la Comunidad Valenciana. *Atención Primaria* 2005 February 2005;35(2):82-88.
- (223) Osamor PE, Owumi BE. Factors associated with treatment compliance in hypertension in southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr* 2011 Dec;29(6):619-628.
- (224) Amira CO, Okubadejo NU. Factors influencing non-compliance with anti-hypertensive drug therapy in Nigerians. *Niger Postgrad Med J* 2007 Dec;14(4):325-329.
- (225) Kaplan RC, Bhalodkar NC, Brown EJ, Jr, White J, Brown DL. Race, ethnicity, and sociocultural characteristics predict noncompliance with lipid-lowering medications. *Prev Med* 2004 Dec;39(6):1249-1255.
- (226) Serov VA, Gorbunov VI. The influence of socio-economic factors on the compliance of patients with treatment of hypertonic disease. *Klin Med (Mosk)* 2007;85(3):65-68.
- (227) Choi-Kwon S, Kwon SU, Kim JS. Compliance with risk factor modification: early-onset versus late-onset stroke patients. *Eur Neurol* 2005;54(4):204-211.
- (228) Bone LR, Hill MN, Stallings R, Gelber AC, Barker A, Baylor I, et al. Community health survey in an urban African-American neighborhood: distribution and correlates of elevated blood pressure. *Ethn Dis* 2000 Winter;10(1):87-95.
- (229) Cohen R, Martinez M, Zammiti E. Centers for Disease Control and Prevention National Health Interview Survey. 2015; Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/insur201605.pdf>. Accessed 15/06/2016.
- (230) Shakoor-Abdullah B, Kotchen JM, Walker WE, Chelius TH, Hoffmann RG. Incorporating socio-economic and risk factor diversity into the development of an

African-American community blood pressure control program. *Ethn Dis* 1997 Autumn;7(3):175-183.

(231) Petrova D, Garcia-Retamero R, Catena A. Lonely hearts don't get checked: On the role of social support in screening for cardiovascular risk. *Prev Med* 2015 Dec;81:202-208.

(232) Osamor PE. Social support and management of hypertension in South-west Nigeria. *Cardiovasc J Afr* 2015 Jan-Feb;26(1):29-33.

(233) Ma C. A cross-sectional survey of medication adherence and associated factors for rural patients with hypertension. *Appl Nurs Res* 2016 Aug;31:94-99.

(234) DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 2004 Mar;23(2):207-218.

(235) Shen Y, Peng X, Wang M, Zheng X, Xu G, Lu L, et al. Family member-based supervision of patients with hypertension: a cluster randomized trial in rural China. *J Hum Hypertens* 2016 Feb 25.

(236) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 Mar 31;335(8692):765-774.

(237) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 Apr 7;335(8693):827-838.

(238) MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993 Nov;15(6):967-978.

(239) Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 Mar 5;387(10022):957-967.

(240) SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2103-2116.

(241) Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004 Oct;22(10):1849-1855.

(242) Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jonsson AK, Sundell KA, Petzold M, et al. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? *Plos One* 2015 SEP 11 2015;10(9):e0137451.

- (243) Tailakh AK, Evangelista LS, Morisky DE, Menten JC, Pike NA, Phillips LR. Acculturation, Medication Adherence, Lifestyle Behaviors, and Blood Pressure Control Among Arab Americans. *J Transcult Nurs* 2016 Jan;27(1):57-64.
- (244) Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004 Jul;19(4):357-362.
- (245) 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 Mar;29(3):610-618.
- (246) Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy* 2014 02/20;7:35-44.
- (247) European Council Policy Makers Debate. An EU response to medication non-adherence. An EU response to medication non-adherence; 2010; Brussels; 2010.
- (248) York Health Economics Consortium & School of Pharmacy, University of London. Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines. Final Report. 2010; Available at: [http://discovery.ucl.ac.uk/1350234/1/Evaluation\\_of\\_NHS\\_Medicines\\_Waste\\_web\\_publication\\_version.pdf](http://discovery.ucl.ac.uk/1350234/1/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_web_publication_version.pdf). Accessed 04/07/2016.
- (249) IMS Institute for Health Care Informatics. Avoidable Costs in U.S. Healthcare The \$200 Billion Opportunity from Using Medicines More Responsibly. 2016; Available at: [http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/Avoidable\\_Costs\\_in%20US\\_Healthcare/IHII\\_AvoidableCosts\\_2013.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/Avoidable_Costs_in%20US_Healthcare/IHII_AvoidableCosts_2013.pdf). Accessed 27/05/2016.
- (250) Esposito D, Bagchi AD, Verdier JM, Bencio DS, Kim MS. Medicaid beneficiaries with congestive heart failure: association of medication adherence with healthcare use and costs. *Am J Manag Care* 2009 Jul;15(7):437-445.
- (251) Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005 Jun;43(6):521-530.
- (252) Rodríguez-Chamorro M, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez-Chamorro A, Pérez-Merino E, Martínez-Martínez F, et al. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). *Atención Primaria* 2011;43(5):245-253.
- (253) Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:217047.

- (254) Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997 Jan;50(1):105-116.
- (255) Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999 Jun;21(6):1074-90; discussion 1073.
- (256) Christensen DB, Williams B, Goldberg HI, Martin DP, Engelberg R, LoGerfo JP. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Med Care* 1997 Nov;35(11):1164-1170.
- (257) Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1280-1288.
- (258) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004 Aug;55(8):886-891.
- (259) Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007 Jan-Feb;10(1):3-12.
- (260) International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. 2016; Available at: <https://www.ispor.org/sigs/medication.asp>. Accessed 18/06/2016.
- (261) Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002 Jul 24-31;288(4):455-461.
- (262) Chu LH, Kawatkar A, Gu A. A SAS® Macro Program to Calculate Medication Adherence Rate for Single and Multiple Medication Use. 2011; Available at: [http://www.wuss.org/proceedings11/Papers Chu\\_L\\_74886.pdf](http://www.wuss.org/proceedings11/Papers Chu_L_74886.pdf). Accessed 20/05/2016, 2016.
- (263) Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother* 2009 Jan;43(1):36-44.
- (264) Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. 2016; Available at: <http://www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20M PR.pdf>. Accessed 20/05, 2016.
- (265) Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension* 2006 Jun;47(6):1039-1048.

- (266) Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, de Gaudemaris R. Compliance, electronic monitoring and antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1998 Jan;16(1):S75-9.
- (267) Lee JY, Kusek JW, Greene PG, Bernhard S, Norris K, Smith D, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens* 1996 Aug;9(8):719-725.
- (268) Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009 Sep;25(9):2303-2310.
- (269) 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 The Oxford University Press.
- (270) Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002 Sep;88(3):229-233.
- (271) Catalan VS, LeLorier J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* 2000 Nov-Dec;3(6):417-426.
- (272) Barner J. Medication Adherence: Focus on Secondary Database Analysis. The University of Texas. College of Pharmacy. ISPOR Student Forum Presentation. 2010; Available at: <https://www.ispor.org/student/teleconferences/ISPORStudentForumPresentation022410.pdf>. Accessed 18/06/2016.
- (273) Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001 Feb;10(2):42-45.
- (274) Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010 Mar 23;340:c332.
- (275) Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013 Jan 8;346:e7586.
- (276) Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008 Jun 28;336(7659):1472-1474.
- (277) Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ* 2013 BMJ Publishing Group Ltd;347.

- (278) Cook A, Douet L, Boutron I. Descriptions of non-pharmacological interventions in clinical trials. *BMJ* 2013 Sep 11;347:f5212.
- (279) Abraham C, Michie S. A taxonomy of behavior change techniques used in interventions. *Health Psychol* 2008 May;27(3):379-387.
- (280) Araujo-Soares V, McIntyre T, MacLennan G, Sniehotta FF. Development and exploratory cluster-randomised opportunistic trial of a theory-based intervention to enhance physical activity among adolescents. *Psychol Health* 2009 Sep;24(7):805-822.
- (281) Dombrowski SU, Sniehotta FF, Avenell A, Johnston M, MacLennan G, Araújo-Soares V. Identifying active ingredients in complex behavioural interventions for obese adults with obesity-related co-morbidities or additional risk factors for co-morbidities: a systematic review. *Health Psychology Review* 2012 03/01;6(1):7-32.
- (282) Michie S, Jochelson K, Markham WA, Bridle C. Low-income groups and behaviour change interventions: a review of intervention content, effectiveness and theoretical frameworks. *J Epidemiol Community Health* 2009 Aug;63(8):610-622.
- (283) Michie S, Abraham C, Eccles MP, Francis JJ, Hardeman W, Johnston M. Strengthening evaluation and implementation by specifying components of behaviour change interventions: a study protocol. *Implement Sci* 2011 Feb 7;6:10-5908-6-10.
- (284) Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005 Dec;59(12):1441-1451.
- (285) Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2)(2):CD004804.
- (286) Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2)(2):CD005182.
- (287) Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17;(3):CD005182. doi(3):CD005182.
- (288) Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2011 FEB 1 2011;68(3):241-253.
- (289) Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a

systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med 2011 Sep 12;171(16):1441-1453.

(290) Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. Ann Pharmacother 2007 Nov;41(11):1770-1781.

(291) Luque, R., Martínez-Martínez, F., Martí, M., Gastelurrutia, M., Dago, A., Andrés, J. Revisión sistemática de los estudios españoles sobre atención farmacéutica comunitaria en hipertensión arterial. Pharmaceutical Care España 2014;16(5).

(292) De Simoni A, Hardeman W, Mant J, Farmer AJ, Kinmonth AL. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2013 Aug 20;2(4):e000251.

(293) Conn VS, Ruppert TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. Curr Hypertens Rep 2015 Dec;17(12):94-015-0606-5.

(294) Matthes J, Albus C. Improving Adherence With Medication A Selective Literature Review Based on the Example of Hypertension Treatment. Deutsches Arzteblatt International 2014 JAN 24 2014;111(4):41-U13.

(295) Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013 Aug 6;159(3):185-194.

(296) Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Hypertension 2015 OCT 2015;28(10):1209-1221.

(297) Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. Educational and Psychological Measurement 1960 April 01;20(1):37-46.

(298) Spearman CC. Correlation calculated from faulty data. British Journal of Psychology 1910;3:271-295.

(299) Brown W. Some experimental results in the correlation of mental abilities. British Journal of Psychology 1910;3:296-322.

(300) Microsoft Corp. Microsoft Excel 2013. 2013;15.0.4849.1003.

(301) IBM Corp. IBM SPSS statistics for windows. 2013;22.0.0.0.

(302) Palmer TM, Sterne JAC. Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal. Second ed.: Stata Press; 2016.

- (303) Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software* 2010;36(3).
- (304) Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959 Apr;22(4):719-748.
- (305) Mantel N. Chi-Square Tests with One Degree of Freedom; Extensions of the Mantel- Haenszel Procedure. *Journal of the American Statistical Association* 1963;58(303):690-700.
- (306) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7(3):177-188.
- (307) Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000 Jun;56(2):455-463.
- (308) Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994 Dec;50(4):1088-1101.
- (309) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629-634.
- (310) Hedges L, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. 1st Edition ed. Orlando: Academy Press, Inc; 1985.
- (311) Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Introduction to meta-analysis*. Chichester. United Kingdom: Wiley; 2008.
- (312) Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychol Methods* 2006 Jun;11(2):193-206.
- (313) Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995 Feb 28;14(4):395-411.
- (314) Hedges LV. Meta-analysis. *Journal of Educational Statistics* 1992;17(4):279-296.
- (315) Huedo-Medina TB, Johnson BT. *Modelos Estadísticos en Meta-Análisis [Statistical Models in Meta-Analysis]*. A Coruña, Spain: Netbiblio; 2010.
- (316) Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med* 2003 Sep 15;22(17):2693-2710.
- (317) Hunter J, Schmidt F. Fixed Effects vs. Random Effects Meta-Analysis Models: Implications for Cumulative Research Knowledge. *International Journal of Selection and Assessment* 2000;8(4):275-292.

- (318) Hunter J, Schmidt F. *Methods of Meta-Analysis Correcting Error and Bias in Research Findings*. THIRD EDITION ed. London: Sage Publications, Inc; 2015.
- (319) Hedges LV, Pigott TD. The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychol Methods* 2001 Sep;6(3):203-217.
- (320) Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998 Jun;52(6):377-384.
- (321) Becker BJ. Synthesizing standardized mean-change measures. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 1998;41:257.
- (322) Huedo-Medina T, Johnson B. *Estimating the standardized mean difference effect size and its variance from different data sources: A spreadsheet*. Storrs, CT, USA: Authors 2011.
- (323) Hedges LV. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 1981 June 20;6(2):107-128.
- (324) Johnson BT, Huedo-Medina TB. *Meta-Analytic statistical inferences for continuous outcomes as a function of effect size metric and other assumptions*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality 2013 Apr(Report No.: 13-EHC075-EF.).
- (325) Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol* 2009 Feb;62(Pt 1):97-128.
- (326) Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002 Jun 15;21(11):1539-1558.
- (327) Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997 Jul;10(7 Pt 1):697-704.
- (328) Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999 Jan 12;160(1):41-46.
- (329) Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, Di Martino M, Saragoni S, Buda S, et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002 Aug;24(8):1347-57; discussion 1346.

- (330) Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S, Sgreccia A, Capone A, Buda S, et al. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004 Feb;6(2):76-84.
- (331) Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 Nov;14(11):795-803.
- (332) Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005 Nov;23(11):2093-2100.
- (333) Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med* 2007 Jan-Feb;20(1):72-80.
- (334) Hoer A, Gothe H, Khan ZM, Schiffhorst G, Vincze G, Haussler B. Persistence and adherence with antihypertensive drug therapy in a German sickness fund population. *J Hum Hypertens* 2007 Sep;21(9):744-746.
- (335) Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the Department of Veterans Affairs. *Am J Med* 2007 Jan;120(1):26-32.
- (336) Taira DA, Gelber RP, Davis J, Gronley K, Chung RS, Seto TB. Antihypertensive adherence and drug class among Asian Pacific Americans. *Ethn Health* 2007 Jun;12(3):265-281.
- (337) Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008 Apr;26(4):819-824.
- (338) Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1598-1605.
- (339) Sung SK, Lee SG, Lee KS, Kim DS, Kim KH, Kim KY. First-year treatment adherence among outpatients initiating antihypertensive medication in Korea: results of a retrospective claims review. *Clin Ther* 2009 Jun;31(6):1309-1320.
- (340) van Wijk BL, Shrank WH, Klungel OH, Schneeweiss S, Brookhart MA, Avorn J. A cross-national study of the persistence of antihypertensive medication use in the elderly. *J Hypertens* 2008 Jan;26(1):145-153.

- (341) Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, Geppetti P, Buda S, Degli Esposti E. Antihypertensive therapy among newly treated patients: An analysis of adherence and cost of treatment over years. *Clinicoecon Outcomes Res* 2010;2:113-120.
- (342) Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K, Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in ontario. *Am J Med* 2010 Feb;123(2):173-181.
- (343) Kim HK, Park JH, Park JH, Kim JH. Differences in adherence to antihypertensive medication regimens according to psychiatric diagnosis: results of a Korean population-based study. *Psychosom Med* 2010 Jan;72(1):80-87.
- (344) Tamblyn R, Abrahamowicz M, Dauphinee D, Wenghofer E, Jacques A, Klass D, et al. Influence of physicians' management and communication ability on patients' persistence with antihypertensive medication. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1064-1072.
- (345) Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010 Dec;26(12):2877-2887.
- (346) Evans CD, Eurich DT, Remillard AJ, Shevchuk YM, Blackburn D. First-fill medication discontinuations and nonadherence to antihypertensive therapy: an observational study. *Am J Hypertens* 2012 Feb;25(2):195-203.
- (347) Holmes HM, Luo R, Hanlon JT, Elting LS, Suarez-Almazor M, Goodwin JS. Ethnic Disparities in Adherence to Antihypertensive Medications of Medicare Part D Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc* 2012 JUL 2012;60(7):1298-1303.
- (348) Lee CY, Huang CC, Shih HC, Huang KH. Factors influencing antihypertensive medication compliance in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Prev Cardiol* 2013 Dec;20(6):930-937.
- (349) Adams AS, Uratsu C, Dyer W, Magid D, O'Connor P, Beck A, et al. Health System Factors and Antihypertensive Adherence in a Racially and Ethnically Diverse Cohort of New Users. *Jama Internal Medicine* 2013 JAN 14 2013;173(1):54-61.
- (350) Min JY, Min KB, Hong JM, Kim EG, Yang BM. Compliance and persistence of free-combination antihypertensive therapy versus single-pill combination in Korean hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2013 Oct 9;168(4):4576-4577.
- (351) Wong MC, Tam WW, Cheung CS, Tong EL, Sek AC, Cheung NT, et al. Medication adherence to first-line antihypertensive drug class in a large Chinese population. *Int J Cardiol* 2013 Aug 20;167(4):1438-1442.

(352) Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014 Aug;32(8):1708-15; discussion 1716.

(353) Tu K, Anderson LN, Butt DA, Quan H, Hemmelgarn BR, Campbell NR, et al. Antihypertensive drug prescribing and persistence among new elderly users: implications for persistence improvement interventions. *Can J Cardiol* 2014 Jun;30(6):647-652.

(354) 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 Dec;30(12):2415-2422.

(355) Ah YM, Lee JY, Choi YJ, Kim B, Choi KH, Kong J, et al. Persistence with Antihypertensive Medications in Uncomplicated Treatment-Naive Patients: Effects of Initial Therapeutic Classes. *J Korean Med Sci* 2015 Dec;30(12):1800-1806.

(356) Hsu CI, Hsiao FY, Wu FL, Shen LJ. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study. *Int J Clin Pract* 2015 Jul;69(7):729-737.

(357) Carter BL, Bergus GR, Dawson JD, Farris KB, Doucette WR, Chrischilles EA, et al. A cluster randomized trial to evaluate physician/pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008 Apr;10(4):260-271.

(358) Carter BL, Ardery G, Dawson JD, James PA, Bergus GR, Doucette WR, et al. Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med* 2009 Nov 23;169(21):1996-2002.

(359) Godwin M, Lam M, Birtwhistle R, Delva D, Seguin R, Casson I, et al. A primary care pragmatic cluster randomized trial of the use of home blood pressure monitoring on blood pressure levels in hypertensive patients with above target blood pressure. *Fam Pract* 2010 Apr;27(2):135-142.

(360) Gómez-Marcos M, Rodríguez-Sánchez E, Ramos-Delgado E, Fernández-Alonso C, Montejo-González A, García-Ortiz L. Permanencia del efecto de una intervención de mejora de calidad en el seguimiento prolongado de pacientes hipertensos (CICLO-RISK STUDY). *Atención Primaria* 2009;41(7):371-378.

(361) Marquez-Contreras E, Martel-Claros N, Gil-Guillen V, Martin- DePablos JL, Figuera M, Casado-Martinez JJ, et al. Non-pharmacological intervention as a strategy to improve antihypertensive treatment compliance. *Aten Primaria* 2009 Sep;41(9):501-510.

(362) Rinfret S, Lussier MT, Peirce A, Duhamel F, Cossette S, Lalonde L, et al. The impact of a multidisciplinary information technology-supported program on

blood pressure control in primary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 May;2(3):170-177.

(363) Rodríguez-Martín C, Castaño-Sánchez C, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez J, Castaño-Sánchez Y, Gómez-Marcos M. Eficacia de una intervención educativa grupal sobre cambios en los estilos de vida en hipertensos en atención primaria: un ensayo clínico aleatorio. *Revista Española de Salud Pública* 2009;83(3):441-452.

(364) Saptharishi L, Soudarssanane M, Thiruselvakumar D, Navasakthi D, Mathanraj S, Karthigeyan M, et al. Community-based Randomized Controlled Trial of Non-pharmacological Interventions in Prevention and Control of Hypertension among Young Adults. *Indian J Community Med* 2009 Oct;34(4):329-334.

(365) 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 Dec;54(6):1226-1233.

(366) Baig AA, Mangione CM, Sorrell-Thompson AL, Miranda JM. A randomized community-based intervention trial comparing faith community nurse referrals to telephone-assisted physician appointments for health fair participants with elevated blood pressure. *J Gen Intern Med* 2010 Jul;25(7):701-709.

(367) Brennan T, Spettell C, Villagra V, Ofili E, McMahill-Walraven C, Lowy EJ, et al. Disease management to promote blood pressure control among African Americans. *Popul Health Manag* 2010 Apr;13(2):65-72.

(368) Chiu CW, Wong FK. Effects of 8 weeks sustained follow-up after a nurse consultation on hypertension: a randomised trial. *Int J Nurs Stud* 2010 Nov;47(11):1374-1382.

(369) McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Jul 17;376(9736):163-172.

(370) Pezzin LE, Feldman PH, Mongoven JM, McDonald MV, Gerber LM, Peng TR. Improving blood pressure control: results of home-based post-acute care interventions. *J Gen Intern Med* 2011 Mar;26(3):280-286.

(371) Pladevall M, Brotons C, Gabriel R, Arnau A, Suarez C, de la Figuera M, et al. Multicenter Cluster-Randomized Trial of a Multifactorial Intervention to Improve Antihypertensive Medication Adherence and Blood Pressure Control Among Patients at High Cardiovascular Risk (The COM99 Study). *Circulation* 2010 SEP 21 2010;122(12):1183-U81.

(372) Stewart K, George J, Mc Namara KP, Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve

antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPy trial). *J Clin Pharm Ther* 2014 Oct;39(5):527-534.

(373) Tobarí H, Arimoto T, Shimojo N, Yuhara K, Noda H, Yamagishi K, et al. Physician-pharmacist cooperation program for blood pressure control in patients with hypertension: a randomized-controlled trial. *Am J Hypertens* 2010 Oct;23(10):1144-1152.

(374) Torres A, Fité B, Gascón P, Barau M, Guayta Escolies R, Estrada Campmany M, et al. Efectividad de un programa de atención farmacéutica en la mejora del control de la presión arterial en pacientes hipertensos mal controlados. *Estudio PressFarm. Hipertensión* 2010;27(1):13-22.

(375) Varis J, Kantola I. The choice of home blood pressure result reporting method is essential: Results mailed to physicians did not improve hypertension control compared with ordinary office-based blood pressure treatment. *Blood Press* 2010 Oct;19(5):319-324.

(376) Amado-Guirado E, Pujol-Ribera E, Pacheco-Huergo V, Borrás JM, ADIEHTA Grp. Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. *Gaceta Sanitaria* 2011 JAN-FEB 2011;25(1):62-67.

(377) Albsoul-Younes AM, Hammad EA, Yasein NA, Tahaineh LM. Pharmacist-physician collaboration improves blood pressure control. *Saudi Med J* 2011 Mar;32(3):288-292.

(378) Cohen DL, Bloedon LT, Rothman RL, Farrar JT, Galantino ML, Volger S, et al. Iyengar Yoga versus Enhanced Usual Care on Blood Pressure in Patients with Prehypertension to Stage I Hypertension: a Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:546428.

(379) Cooper LA, Roter DL, Carson KA, Bone LR, Larson SM, Miller ER, 3rd, et al. A randomized trial to improve patient-centered care and hypertension control in underserved primary care patients. *J Gen Intern Med* 2011 Nov;26(11):1297-1304.

(380) Hacıhasanoglu R, Gozum S. The effect of patient education and home monitoring on medication compliance, hypertension management, healthy lifestyle behaviours and BMI in a primary health care setting. *J Clin Nurs* 2011 MAR 2011;20(5-6):692-705.

(381) Hyman DJ, Pavlik VN, Greisinger AJ, Chan W, Bayona J, Mansyur C, et al. Effect of a physician uncertainty reduction intervention on blood pressure in uncontrolled hypertensives--a cluster randomized trial. *J Gen Intern Med* 2012 Apr;27(4):413-419.

(382) Johnson W, Shaya FT, Khanna N, Warrington VO, Rose VA, Yan X, et al. The Baltimore Partnership to Educate and Achieve Control of Hypertension (The BPTeach Trial): a randomized trial of the effect of education on improving blood

pressure control in a largely African American population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011 Aug;13(8):563-570.

(383) Z. Kauric-Klein. Improving blood pressure control in Esrd trough a supportive educative nursing intervention. Michigan, USA: Wayne State University Dissertations. Paper 213; 2011.

(384) Magid DJ, Ho PM, Olson KL, Brand DW, Welch LK, Snow KE, et al. A multimodal blood pressure control intervention in 3 healthcare systems. *Am J Manag Care* 2011 Apr;17(4):e96-103.

(385) Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2011 Feb;33(1):132-140.

(386) Ribeiro AG, Ribeiro SMR, Dias CMGC, Ribeiro AQ, Castro FAF, Suarez-Varela MM, et al. Non-pharmacological treatment of hypertension in primary health care: A comparative clinical trial of two education strategies in health and nutrition. *BMC Public Health* 2011 AUG 10 2011;11:637.

(387) Wang J, Wu J, Yang J, Zhuang Y, Chen J, Qian W, et al. Effects of pharmaceutical care interventions on blood pressure and medication adherence of patients with primary hypertension in China. *Clin Res Regul Aff* 2011 03/01;28(1):1-6.

(388) Alhalaiqa F, Deane KH, Nawafleh AH, Clark A, Gray R. Adherence therapy for medication non-compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial. *J Hum Hypertens* 2012 Feb;26(2):117-126.

(389) Márquez-Contreras E. Eficacia de un programa de automedida domiciliaria de la presión arterial como estrategia para disminuir la inercia terapéutica. *Atención primaria* 2012;44(2):89; 89-96; 96.

(390) Turner BJ, Hollenbeak CS, Liang Y, Pandit K, Joseph S, Weiner MG. A randomized trial of peer coach and office staff support to reduce coronary heart disease risk in African-Americans with uncontrolled hypertension. *J Gen Intern Med* 2012 Oct;27(10):1258-1264.

(391) Bove AA, Homko CJ, Santamore WP, Kashem M, Kerper M, Elliott DJ. Managing hypertension in urban underserved subjects using telemedicine--a clinical trial. *Am Heart J* 2013 Apr;165(4):615-621.

(392) Chen Z, Ernst ME, Ardery G, Xu Y, Carter BL. Physician-Pharmacist Co-Management and 24-Hour Blood Pressure Control. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15(5):337-343.

(393) Harrison TN, Ho TS, Handler J, Kanter MH, Goldberg RA, Reynolds K. A randomized controlled trial of an automated telephone intervention to improve blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013 Sep;15(9):650-654.

- (394) Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jul 3;310(1):46-56.
- (395) McKinstry B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2013 May 24;346:f3030.
- (396) Pouchain D, Lievre M, Huas D, Lebeau JP, Renard V, Bruckert E, et al. Effects of a multifaceted intervention on cardiovascular risk factors in high-risk hypertensive patients: the ESCAPE trial, a pragmatic cluster randomized trial in general practice. *Trials* 2013 Oct 1;14:318-6215-14-318.
- (397) Sen M, Rasjo Wraak G, Ronmark P, Carlsson AC, Tornkvist L, Wandell P, et al. Lack of long-term effects from a pedagogical intervention upon blood pressure control--a randomized primary care study. *Scand Cardiovasc J* 2013 Oct;47(5):289-296.
- (398) Svarstad BL, Kotchen JM, Shireman TI, Brown RL, Crawford SY, Mount JK, et al. Improving refill adherence and hypertension control in black patients: Wisconsin TEAM trial. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2013 Sep-Oct;53(5):520-529.
- (399) Thiboutot J, Sciamanna CN, Falkner B, Kephart DK, Stuckey HL, Adelman AM, et al. Effects of a web-based patient activation intervention to overcome clinical inertia on blood pressure control: cluster randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013 Sep 4;15(9):e158.
- (400) Tinsel I, Buchholz A, Vach W, Siegel A, Durk T, Buchholz A, et al. Shared decision-making in antihypertensive therapy: a cluster randomised controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013 Sep 11;14:135-2296-14-135.
- (401) Wolff M, Sundquist K, Larsson Lonn S, Midlov P. Impact of yoga on blood pressure and quality of life in patients with hypertension - a controlled trial in primary care, matched for systolic blood pressure. *BMC Cardiovasc Disord* 2013 Dec 7;13:111-2261-13-111.
- (402) Wong MCS, Liu KQL, Wang HHX, Lee CLS, Kwan MWM, Lee KWS, et al. Effectiveness of a Pharmacist-Led Drug Counseling on Enhancing Antihypertensive Adherence and Blood Pressure Control: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Pharmacol* 2013 JUL 2013;53(7):753-761.
- (403) Ziv A, Vogel O, Keret D, Pintov S, Bodenstein E, Wolkomir K, et al. Comprehensive Approach to Lower Blood Pressure (CALM-BP): a randomized controlled trial of a multifactorial lifestyle intervention. *J Hum Hypertens* 2013 Oct;27(10):594-600.
- (404) Beune EJ, Moll van Charante EP, Beem L, Mohrs J, Agyemang CO, Ogedegbe G, et al. Culturally adapted hypertension education (CAHE) to improve

blood pressure control and treatment adherence in patients of African origin with uncontrolled hypertension: cluster-randomized trial. *PLoS One* 2014 Mar 5;9(3):e90103.

(405) Blom K, Baker B, How M, Dai M, Irvine J, Abbey S, et al. Hypertension analysis of stress reduction using mindfulness meditation and yoga: results from the HARMONY randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2014 Jan;27(1):122-129.

(406) Cheng M, Cheng SL, Zhang Q, Jiang H, Cong JY, Zang XY, et al. The effect of continuous nursing intervention guided by chronotherapeutics on ambulatory blood pressure of older hypertensive patients in the community. *J Clin Nurs* 2014 Aug;23(15-16):2247-2254.

(407) Chmiel C, Senn O, Rosemann T, Del Prete V, Steurer-Stey C. CoCo trial: Color-coded blood pressure Control, a randomized controlled study. *Patient Prefer Adherence* 2014 Oct 16;8:1383-1392.

(408) Cicolini G, Simonetti V, Comparcini D, Celiberti I, Di Nicola M, Capasso LM, et al. Efficacy of a nurse-led email reminder program for cardiovascular prevention risk reduction in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2014 Jun;51(6):833-843.

(409) Dean SC, Kerry SM, Khong TK, Kerry SR, Oakeshott P. Evaluation of a specialist nurse-led hypertension clinic with consultant backup in two inner city general practices: randomized controlled trial. *Fam Pract* 2014 Apr;31(2):172-179.

(410) Ebid AIM. Blood pressure control in hypertensive patients: impact of an Egyptian pharmaceutical care model. *J App Pharm Sci* 2014;4(9):093-101.

(411) Green BB, Anderson ML, Cook AJ, Catz S, Fishman PA, McClure JB, et al. e-Care for heart wellness: a feasibility trial to decrease blood pressure and cardiovascular risk. *Am J Prev Med* 2014 Apr;46(4):368-377.

(412) Hirsch JD, Steers N, Adler DS, Kuo GM, Morello CM, Lang M, et al. Primary care-based, pharmacist-physician collaborative medication-therapy management of hypertension: a randomized, pragmatic trial. *Clin Ther* 2014 Sep 1;36(9):1244-1254.

(413) Hosseininasab M, Jahangard-Rafsanjani Z, Mohagheghi A, Sarayani A, Rashidian A, Javadi M, et al. Self-Monitoring of Blood Pressure for Improving Adherence to Antihypertensive Medicines and Blood Pressure Control: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Hypertension* 2014 NOV 2014;27(11):1339-1345.

(414) Kim KB, Han HR, Huh B, Nguyen T, Lee H, Kim MT. The effect of a community-based self-help multimodal behavioral intervention in Korean American seniors with high blood pressure. *Am J Hypertens* 2014 Sep;27(9):1199-1208.

- (415) Leiva A, Aguilo A, Fajo-Pascual M, Moreno L, Martin MC, Garcia EM, et al. Efficacy of a brief multifactorial adherence-based intervention in reducing blood pressure: a randomized clinical trial. *Patient Prefer Adherence* 2014 Dec 5;8:1683-1690.
- (416) Lin A, Zhang G, Liu Z, Gu J, Chen W, Luo F. Community-based lifestyle intervention for reducing blood pressure and glucose among middle-aged and older adults in China: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2014 Nov 13;11(11):11645-11663.
- (417) Ma C, Zhou Y, Zhou W, Huang C. Evaluation of the effect of motivational interviewing counselling on hypertension care. *Patient Educ Couns* 2014 May;95(2):231-237.
- (418) McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Aug 27;312(8):799-808.
- (419) Niiranen TJ, Leino K, Puukka P, Kantola I, Karanko H, Jula AM. Lack of impact of a comprehensive intervention on hypertension in the primary care setting. *Am J Hypertens* 2014 Mar;27(3):489-496.
- (420) Park JE, Hong S, Lee M, Park T, Kang K, Jung H, et al. Randomized, controlled trial of qigong for treatment of prehypertension and mild essential hypertension. *Altern Ther Health Med* 2014 Jul-Aug;20(4):21-30.
- (421) Thiyagarajan R, Pal P, Pal GK, Subramanian SK, Trakroo M, Bobby Z, et al. Additional benefit of yoga to standard lifestyle modification on blood pressure in prehypertensive subjects: a randomized controlled study. *Hypertens Res* 2015 Jan;38(1):48-55.
- (422) Tolbanos Roche L, Mas Hesse B. Application of an integrative yoga therapy programme in cases of essential arterial hypertension in public healthcare. *Complement Ther Clin Pract* 2014 Nov;20(4):285-290.
- (423) Whittle J, Schapira MM, Fletcher KE, Hayes A, Morzinski J, Laud P, et al. A randomized trial of peer-delivered self-management support for hypertension. *Am J Hypertens* 2014 Nov;27(11):1416-1423.
- (424) Carter BL, Coffey CS, Ardery G, Uribe L, Ecklund D, James P, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015 May;8(3):235-243.
- (425) Greer, D.a., nice, Ph, D, R.N., Ostwald, S.h., aron, et al. Improving Adherence in African American Women With Uncontrolled Hypertension. *J Cardiovasc Nurs* 2015;30(4):311; 311-318; 318.
- (426) Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegard A, Henriksen JE, Lambrechtsen J, Hangaard J, et al. Improving Medication Adherence in Patients with

Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Med* 2015 DEC 2015;128(12):1351-1361.

(427) Hickman RL, Jr, Clochesy JM, Pinto MD, Burant C, Pignatiello G. Impact of a Serious Game for Health on Chronic Disease Self-Management: Preliminary Efficacy among Community Dwelling Adults with Hypertension. *J Health Hum Serv Adm* 2015 Fall;38(2):253-275.

(428) Johnson W, Ezeugwu C, Monroe D, Breunig IM, Shaya F. A Pilot study Evaluating a Community-based Intervention Focused on the ISHIB IMPACT Cardiovascular Risk Reduction Toolkit in African American Patients with Uncontrolled Hypertension. *Ethn Dis* 2015 Spring;25(2):162-167.

(429) Lu CH, Tang ST, Lei YX, Zhang MQ, Lin WQ, Ding SH, et al. Community-based interventions in hypertensive patients: a comparison of three health education strategies. *BMC Public Health* 2015 Jan 29;15:33-015-1401-6.

(430) Liu Y, Park JE, Shin KM, Lee M, Jung HJ, Kim AR, et al. Acupuncture lowers blood pressure in mild hypertension patients: a randomized, controlled, assessor-blinded pilot trial. *Complement Ther Med* 2015 Oct;23(5):658-665.

(431) Manze MG, Orner MB, Glickman M, Pbert L, Berlowitz D, Kressin NR. Brief provider communication skills training fails to impact patient hypertension outcomes. *Patient Educ Couns* 2015 Feb;98(2):191-198.

(432) Méndez-Montes S. Efectividad de una intervención en nutrición en pacientes con hipertensión arterial sistémica que reciben atención primaria de salud. *Nutrición clínica.Dietética hospitalaria* 2015;35(3):51-58.

(433) Petry NM, Alessi SM, Byrne S, White WB. Reinforcing Adherence to Antihypertensive Medications. *J Clin Hypertens* 2015 JAN 2015;17(1):33-38.

(434) Schwartz MD, Jensen A, Wang B, Bennett K, Dembitzer A, Strauss S, et al. Panel Management to Improve Smoking and Hypertension Outcomes by VA Primary Care Teams: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med* 2015 Jul;30(7):916-923.

(435) Sun J, Buys N. Community-Based Mind-Body Meditative Tai Chi Program and Its Effects on Improvement of Blood Pressure, Weight, Renal Function, Serum Lipoprotein, and Quality of Life in Chinese Adults With Hypertension. *Am J Cardiol* 2015 Oct 1;116(7):1076-1081.

(436) Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, et al. Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation* 2015 Jul 14;132(2):93-100.

(437) Yi SS, Tabaei BP, Angell SY, Rapin A, Buck MD, Pagano WG, et al. Self-blood pressure monitoring in an urban, ethnically diverse population: a

randomized clinical trial utilizing the electronic health record. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015 Mar;8(2):138-145.

(438) Bobrow K, Farmer AJ, Springer D, Shanyinde M, Yu LM, Brennan T, et al. Mobile Phone Text Messages to Support Treatment Adherence in Adults With High Blood Pressure (SMS-Text Adherence Support [StAR]): A Single-Blind, Randomized Trial. *Circulation* 2016 Feb 9;133(6):592-600.

(439) Friedberg JP, Rodriguez MA, Watsula ME, Lin I, Wylie-Rosett J, Allegrante JP, et al. Effectiveness of a tailored behavioral intervention to improve hypertension control: primary outcomes of a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015 Feb;65(2):440-446.

(440) Wolff M, Rogers K, Erdal B, Chalmers JP, Sundquist K, Midlov P. Impact of a short home-based yoga programme on blood pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial in primary care. *J Hum Hypertens* 2016 Jan 21.

(441) Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998 Aug;36(8):1138-1161.

(442) McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002 Dec 11;288(22):2868-2879.

(443) Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Self-monitoring and other non-pharmacological interventions to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2010 Dec;60(581):e476-88.

(444) Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol* 2008 Apr;24(4):269-273.

(445) Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002 Aug;16(8):569-575.

(446) Hasford J, Schroder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Nov;63(11):1055-1061.

(447) Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan compared with atenolol, felodipine and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl* 1995 Jul;13(1):S77-80.

(448) Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme

inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995 Apr 15;75(12):793-795.

(449) Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991 Apr 15;114(8):613-620.

(450) Weinberger MH. Diuretics and their side effects. Dilemma in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1988 Mar;11(3 Pt 2):116-20.

(451) Papadopoulos DP, Papademetriou V. Metabolic side effects and cardiovascular events of diuretics: should a diuretic remain the first choice therapy in hypertension treatment? The case of yes. *Clin Exp Hypertens* 2007 Nov;29(8):503-516.

(452) Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):35-44.

(453) Elliott WJ. Drug Interactions and Drugs That Affect Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006;8(10):731-737.

(454) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009 Jan;32(1):3-107.

(455) Evans CD, Eurich DT, Lu X, Remillard AJ, Shevchuk YM, Blackburn D. The association between market availability and adherence to antihypertensive medications: an observational study. *Am J Hypertens* 2013 Feb;26(2):180-190.

(456) Ubel PA, Jepson C, Asch DA. Misperceptions about beta-blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. *J Gen Intern Med* 2003 Dec;18(12):977-983.

(457) Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001 Nov 6;135(9):825-834.

(458) Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009 Jun 16;119(23):3028-3035.

(459) Heisler M, Hofer TP, Schmittdiel JA, Selby JV, Klamerus ML, Bosworth HB, et al. Improving blood pressure control through a clinical pharmacist outreach program in patients with diabetes mellitus in 2 high-performing health systems: the adherence and intensification of medications cluster randomized, controlled pragmatic trial. *Circulation* 2012 Jun 12;125(23):2863-2872.

(460) DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2101-2107.

- (461) Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2008 American Diabetes Association;31(12):2398-2403.
- (462) Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995 Jun;8(6):899-904.
- (463) Albrecht JS, Park Y, Hur P, Huang TY, Harris I, Netzer G, et al. Adherence to Maintenance Medications among Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Role of Depression. *Ann Am Thorac Soc* 2016 Sep;13(9):1497-1504.
- (464) Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015 Jul;152(2):239-246.
- (465) Willie TC, Overstreet NM, Sullivan TP, Sikkema KJ, Hansen NB. Barriers to HIV Medication Adherence: Examining Distinct Anxiety and Depression Symptoms among Women Living with HIV Who Experienced Childhood Sexual Abuse. *Behav Med* 2016;42(2):120-127.
- (466) Guo Y, Ding XY, Lu RY, Shen CH, Ding Y, Wang S, et al. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav* 2015 Sep;50:91-95.
- (467) Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002 Jul;17(7):504-511.
- (468) Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB, Smith CG, Ziegelstein RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens* 2010 SEP 2010;28(9):1785-1795.
- (469) Higgins ES. A review of unrecognized mental illness in primary care. Prevalence, natural history, and efforts to change the course. *Arch Fam Med* 1994 Oct;3(10):908-917.
- (470) Coyne JC, Schwenk TL, Fechner-Bates S. Nondetection of depression by primary care physicians reconsidered. *Gen Hosp Psychiatry* 1995 Jan;17(1):3-12.
- (471) Lotfi L, Flyckt L, Krakau I, Martensson B, Nilsson GH. Undetected depression in primary healthcare: occurrence, severity and co-morbidity in a two-stage procedure of opportunistic screening. *Nord J Psychiatry* 2010 Dec;64(6):421-427.
- (472) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 Apr;134:382-389.

- (473) Diminic-Lisica I, Popovic B, Rebic J, Klaric M, Franciskovic T. Outcome of treatment with antidepressants in patients with hypertension and undetected depression. *Int J Psychiatry Med* 2014;47(2):115-129.
- (474) Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988 1988;8(1):77-100.
- (475) Cai XJ, Bi XP, Zhao Z, Wang L. The effects of antidepressant treatment on efficacy of antihypertensive therapy in elderly hypertension. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006 Aug;45(8):639-641.
- (476) Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2012 Sep-Oct;28(5):574-580.
- (477) Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q* 1988 Summer;15(2):175-183.
- (478) Glanz K, Rimer BK, Viswanath K. Health behavior and health education: Theory, research and practice. Fourth ed. San Francisco: John Wiley & Sons. Jossey Bass; 2008.
- (479) An J, Nichol MB. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. *Med Care* 2013 Oct;51(10):879-887.
- (480) Lukoschek P. African Americans' beliefs and attitudes regarding hypertension and its treatment: a qualitative study. *J Health Care Poor Underserved* 2003 Nov;14(4):566-587.
- (481) Fillenbaum GG, Hanlon JT, Corder EH, Ziqubu-Page T, Wall WE, Brock D. Prescription and nonprescription drug use among black and white community-residing elderly. *Am J Public Health* 1993 11;83(11):1577-1582.
- (482) LaVeist TA, Nickerson KJ, Bowie JV. Attitudes about racism, medical mistrust, and satisfaction with care among African American and white cardiac patients. *Med Care Res Rev* 2000;57 Suppl 1:146-161.
- (483) Lee AJ, Gehlbach S, Hosmer, Reti M, Baker CS. Medicare treatment differences for blacks and whites. *Med Care* 1997 Dec;35(12):1173-1189.
- (484) van Ryn M, Burke J. The effect of patient race and socio-economic status on physicians' perceptions of patients. *Soc Sci Med* 2000 Mar;50(6):813-828.
- (485) Betancourt JR, Green AR, Carrillo JE, Ananeh-Firempong O, 2nd. Defining cultural competence: a practical framework for addressing racial/ethnic disparities in health and health care. *Public Health Rep* 2003 Jul-Aug;118(4):293-302.

(486) Briesacher B, Limcangco R, Gaskin D. Racial and ethnic disparities in prescription coverage and medication use. *Health Care Financ Rev* 2003 Winter;25(2):63-76.

(487) Gellad WF, Haas JS, Safran DG. Race/ethnicity and nonadherence to prescription medications among seniors: results of a national study. *J Gen Intern Med* 2007 Nov;22(11):1572-1578.

(488) Gaskin DJ, Briesacher BA, Limcangco R, Brigantti BL. Exploring racial and ethnic disparities in prescription drug spending and use among Medicare beneficiaries. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006 Jun;4(2):96-111.

(489) Institute of Medicine of the National Academies. *Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care*. Washington DC: National Academy Press,; 2002.

(490) Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.

(491) Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Jr, et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002 Oct 26;325(7370):925.

(492) Ng N, Carlberg B, Weinehall L, Norberg M. Trends of blood pressure levels and management in Västerbotten County, Sweden, during 1990–2010. *Global Health Action* 2012 06/21;5:10.3402/gha.v5i0.18195.

(493) Aung MN, Yuasa M, Moolphate S, Nedsuwan S, Yokokawa H, Kitajima T, et al. Reducing salt intake for prevention of cardiovascular diseases in high-risk patients by advanced health education intervention (RESIP-CVD study), Northern Thailand: study protocol for a cluster randomized trial. *Trials* 2012 Sep 4;13:158-6215-13-158.

(494) Ribeiro CD, Resqueti VR, Lima I, Dias FA, Glynn L, Fregonezi GA. Educational interventions for improving control of blood pressure in patients with hypertension: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2015 Mar 31;5(3):e006583-2014-006583.

(495) Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS, Powe NR. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001 Oct;21(3):221-232.

(496) Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010 Jul;42(5):371-386.

(497) Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015 Oct;28(10):1209-1221.

(498) Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014 Apr 10;3(2):e000718.

(499) Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Koeller E, Rector T, Olson K, et al. 2015 Oct.

(500) Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014 Dec;78(6):1238-1247.

(501) Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Aug 23;341:c3995.

(502) Clark C, Smith L, Cloutier L, Glynn L, Clark O, Taylor R, et al. Lb01.01: Allied Health Professional-Led Interventions for Improving Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension: a Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hypertens* 2015 Jun;33 Suppl 1:e44.

(503) Martinez-Gonzalez NA, Tandjung R, Djalali S, Huber-Geismann F, Markun S, Rosemann T. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014 Feb 24;9(2):e89181.

(504) Clarke DD. Fundamental Problems with Fundamental Research: A Meta-Theory for Social Psychology. *Philosophica* 1987;40.

(505) Michie S, Prestwich A. Are interventions theory-based? Development of a theory coding scheme. *Health Psychol* 2010 Jan;29(1):1-8.

(506) McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, Glanz K. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ Q* 1988 Winter;15(4):351-377.

(507) Stacey FG, James EL, Chapman K, Courneya KS, Lubans DR. A systematic review and meta-analysis of social cognitive theory-based physical activity and/or nutrition behavior change interventions for cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015 Jun;9(2):305-338.

(508) Armitage CJ, Conner M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: a meta-analytic review. *Br J Soc Psychol* 2001 Dec;40(Pt 4):471-499.

(509) Chung LM, Fong SS. Predicting actual weight loss: A review of the determinants according to the theory of planned behaviour. *Health Psychol Open* 2015 Jan 15;2(1):2055102914567972.

- (510) Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977 Mar;84(2):191-215.
- (511) Giles EL, Robalino S, McColl E, Sniehotta FF, Adams J. The Effectiveness of Financial Incentives for Health Behaviour Change: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014 01/28;9(3):e90347.
- (512) Giles EL, Robalino S, Sniehotta FF, Adams J, McColl E. Acceptability of financial incentives for encouraging uptake of healthy behaviours: A critical review using systematic methods. *Prev Med* 2015 Apr;73:145-158.
- (513) Ries NM. Nudge or not: can incentives change health behaviours? *Healthc Pap* 2012;12(4):37-41; discussion 64-6.
- (514) Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;(7):CD009255. doi(7):CD009255.
- (515) Mantzari E, Vogt F, Shemilt I, Wei Y, Higgins JPT, Marteau TM. Personal financial incentives for changing habitual health-related behaviors: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2015 /6;75:75-85.
- (516) Conn VS, Ruppap TM, Chase JD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015 DEC 2015;17(12):94.
- (517) Harvey G, Kitson A. Translating evidence into healthcare policy and practice: Single versus multi-faceted implementation strategies – is there a simple answer to a complex question? *International Journal of Health Policy and Management* 2015 03/04;4(3):123-126.
- (518) Floyd A, Moyer A. Group vs. individual exercise interventions for women with breast cancer: a meta-analysis. *Health Psychol Rev* 2009 May 1;4(1):22-41.
- (519) Schroevers MJ, Tovote KA, Snippe E, Fleer J. Group and Individual Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) Are Both Effective: a Pilot Randomized Controlled Trial in Depressed People with a Somatic Disease. *Mindfulness* 2016;7(6):1339-1346.
- (520) John U, Veltrup C, Driessen M, Wetterling T, Dilling H. Motivational intervention: an individual counselling vs a group treatment approach for alcohol-dependent in-patients. *Alcohol Alcohol* 2003 May-Jun;38(3):263-269.
- (521) Allen KD, Bongiorno D, Bosworth HB, Coffman CJ, Datta SK, Edelman D, et al. Group Versus Individual Physical Therapy for Veterans With Knee Osteoarthritis: Randomized Clinical Trial. *Phys Ther* 2016 May;96(5):597-608.
- (522) Renner CI, Outermans J, Ludwig R, Brendel C, Kwakkel G, Hummelsheim H. Group therapy task training versus individual task training during inpatient

stroke rehabilitation: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil* 2016 Jul;30(7):637-648.

(523) Dalmau Llorca MR, Garcia Bernal G, Aguilar Martin C, Palau Galindo A. Group versus individual education for type-2 diabetes patients. *Aten Primaria* 2003 Jun 15;32(1):36-41.

(524) de Mello ED, Luft VC, Meyer F. Individual outpatient care versus group education programs. Which leads to greater change in dietary and physical activity habits for obese children? *J Pediatr (Rio J)* 2004 Nov-Dec;80(6):468-474.

(525) Paul-Ebhohimhen V, Avenell A. A systematic review of the effectiveness of group versus individual treatments for adult obesity. *Obes Facts* 2009;2(1):17-24.

(526) Hakala P, Karvetti RL, Ronnema T. Group vs. individual weight reduction programmes in the treatment of severe obesity--a five year follow-up study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993 Feb;17(2):97-102.

(527) Simon SR, Majumdar SR, Prosser LA, Salem-Schatz S, Warner C, Kleinman K, et al. Group versus individual academic detailing to improve the use of antihypertensive medications in primary care: a cluster-randomized controlled trial. *Am J Med* 2005 May;118(5):521-528.

(528) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009 Jul 21;339:b2700.

(529) Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Zhang Y, Roy A, Yu-Isenberg K, Hughes DA, et al. A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs. *Clin Ther* 2009 Feb;31(2):421-435.

(530) Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998 Jan 24;316(7127):285.

(531) Conn VS, Groves PS. Protecting the power of interventions through proper reporting. *Nurs Outlook* 2011 Nov-Dec;59(6):318-325.

(532) Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014 Mar 7;348:g1687.

(533) Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008 Sep 29;337:a1655.

(534) Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for

trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008 Feb 19;148(4):W60-6.

(535) Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008 Feb 19;148(4):295-309.

(536) Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000 Sep 16;321(7262):694-696.

(537) Lowe D, Ryan R, Santesso N, Hill S. Development of a taxonomy of interventions to organise the evidence on consumers' medicines use. *Patient Educ Couns* 2011 Nov;85(2):e101-7.

(538) Albrecht L, Archibald M, Arseneau D, Scott SD. Development of a checklist to assess the quality of reporting of knowledge translation interventions using the Workgroup for Intervention Development and Evaluation Research (WIDER) recommendations. *Implement Sci* 2013 May 16;8:52-5908-8-52.

(539) Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014 BMJ Publishing Group Ltd;348.

(540) Abraham C, Wood CE, Johnston M, Francis J, Hardeman W, Richardson M, et al. Reliability of Identification of Behavior Change Techniques in Intervention Descriptions. *Ann Behav Med* 2015 Dec;49(6):885-900.

(541) University College London. Behaviour Change Technique Taxonomy version 1 (BCTTv1) Project. 2017; Available at: <https://www.ucl.ac.uk/health-psychology/bcttaxonomy>, 2017.

(542) Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013 Aug;46(1):81-95.

(543) Capurro D, Gabrielli L, Letelier L. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Revista médica de Chile* 2004;132(12):1557-1560.





**8.**

**Anexos**

---



## 8.1. Anexo 1. Ejemplos de términos de búsqueda. Adherencia

Los ejemplos son los que se utilizaron en la base de datos MEDLINE

Se realizaron estrategias de búsquedas separadas para cada tipo de fármaco antihipertensivo. La estructura de cada estrategia fue la siguiente:

Enfermedades cardiovasculares

+ operador booleano "AND"

Términos para los diferentes medicamentos (combinando todos los términos con el operador booleano "OR")

+ operador booleano "AND"

Términos para adherencia a la medicación (combinando todos los términos con el operador booleano "OR")

+ operador booleano "AND"

Términos para el diseño del estudio (combinando todos los términos con el operador booleano "OR")

Términos de búsqueda para adherencia a la medicación:

Patient Compliance, complian\$ or noncomplian\$ or comply or complies or discontinu\$ or adher\$ or persist\$ (text word)

Términos de búsqueda para diuréticos

Antihypertensiv Agents, antihypertensive\$ or antihypertensiv\$ (text word).

Chlortalidone, chlorothiazide, hydrochlorothiazide (all fields).

**8.2. Anexo 2. Tabla para evaluar la calidad de los estudios.  
Metanálisis adherencia a los antihipertensivos**

<b>CALIDAD</b>	1	Las fuentes de datos se han descrito adecuadamente	0	1
	2	El marco de tiempo para los datos ha sido claramente establecido	0	1
	3	Los criterios de inclusión y exclusión están claramente establecidos	0	1
	4	La duración del estudio es apropiada para los objetivos del estudio	0	1
	5	Para los estudios de adherencia después de iniciar un nuevo régimen de medicamentos: el examen de los datos se asegura de que el sujeto era verdaderamente naive a la medicación	0	1
	6	Para los estudios de medición de cumplimiento: utiliza métodos estándar para calcular el cumplimiento tales como la ratio de posesión de medicación (MPR) o la proporción de días cubiertos (PDC), y los investigadores describen cómo manejaron valores de adherencia > 1; Para los estudios de medición de la persistencia: usa métodos estándar con una justificación adecuada cuando se utilizan métodos atípicos	0	1
	7	Explicación adecuada de cómo los investigadores manejan pacientes que cambiaron de fármaco	0	1
	8	El punto de corte para definir el cumplimiento o la persistencia era apropiado y bien definido (por ejemplo, PDC > 80%)	0	1
	9	Controla por posibles variables que pueden confundir la asociación con la adherencia	0	1
	10	Revela posibles conflictos de intereses	0	1
<b>PUNTUACIÓN</b>				
<b>CATEGORIZACIÓN</b>		1. NO GOOD (0-8 PUNTOS)		
		2. GOOD (8-9 PUNTOS)		
		3. EXCELENTE (10 PUNTOS)		

Adaptado de Kronish et al. (15)

### 8.3. Anexo 3. Manual de codificación. Metaanálisis adherencia a los antihipertensivos

#### Manual de codificación

El objetivo de la tabla y de este manual de codificación es extraer, de los estudios primarios seleccionados, la información necesaria para llevar a cabo la revisión sistemática.

La hoja de codificación consta de 62 ítems, agrupados en los siguientes 11 epígrafes:

0. Datos adicionales
1. Identificación del documento
2. Muestra
3. Diseño
4. Calidad
5. Medida de la adherencia
6. Odds ratio (OR) ó Hazard ratio (HR)
7. Variables sociodemográficas
8. Variables clínicas
9. Variables farmacológicas
10. Estimaciones
11. Observaciones

#### Introducción

El objetivo del metaanálisis que se va a llevar a cabo es estimar el porcentaje de personas adherentes al tratamiento antihipertensivo, así como determinar las variables asociadas a dicha adherencia.

Para incluir un estudio primario en la revisión sistemática el estudio tiene que cumplir los cuatro criterios de inclusión que se indican a continuación. Si alguno de los estudios seleccionados no cumple alguno de estos cuatro criterios, no codificar nada de él y reflejar en el artículo el motivo de exclusión.

- a. El estudio debe ser observacional y tener como objetivo evaluar la adherencia al tratamiento antihipertensivo.
- b. El diseño del estudio debe ser de cohortes.
- c. La muestra debe estar constituida por personas mayores de 18 años en tratamiento con antihipertensivos.
- d. El estudio debe proporcionar información que permita estimar el OR o HR asociado a la adherencia al tratamiento antihipertensivo.

Para llevar a cabo la codificación de cada uno de los estudios primarios seleccionados se han elaborado dos instrumentos:

1. Este manual de codificación en el cual se detallan las pautas a seguir en la codificación de cada ítem.
2. Una tabla de codificación que contiene todos los ítems detallados en el manual de codificación.

### Pautas para la codificación

1. Asignar un código a cada codificador.
2. Leer este manual de codificación.
3. Asignar a cada estudio primario un número, para su fácil identificación dentro de la muestra de estudios. Este número debe insertarse en el cuadro superior derecho de la tabla de codificación (“Nº de estudio”). Empezar por el nº 1 e ir enumerando consecutivamente.
4. Insertar el código del codificador en el recuadro situado en el borde superior izquierdo de la tabla de codificación (“Nº del codificador”).
5. Leer detenidamente el estudio e ir completando simultáneamente la tabla de codificación siguiendo las explicaciones proporcionadas en este manual de codificación.
6. Anotar, en la tabla de codificación, en color rojo toda la información extraída del estudio primario que resulte dudosa.

### 0. Datos adicionales

A cada autor principal (o en su defecto algún coautor) del estudio seleccionado para formar parte de esta revisión sistemática se le escribirá pidiendo información adicional que nos permita extraer de ese estudio una muestra de hombres y mujeres.

#### 0.1. Se ha pedido más datos

Marcar “Sí” si se ha escrito solicitando información adicional con el fin de crear una muestra de hombres y otra de mujeres. Marcar “No” en caso contrario e indicar el motivo (ej: no se encontró ninguna dirección, el estudio ya proporcionaba datos de adherencia separados de hombres y mujeres).

-Si no se han pedido datos adicionales pasar al ítem 1.1-

#### 0.2. Base de datos o tabla disponible

Si se dispone de la base de datos del estudio o tabla enviada por los autores con información adicional marcar la opción “Sí”, en caso contrario elegir la opción “No”.

### 1. Identificación del documento

#### 1.1. Autor/es

Empezando por el autor principal, anotar el apellido seguido de la letra inicial del nombre de todos los autores del estudio primario.

#### 1.2. Nombre de la base de datos

Si el estudio ha recogido los datos de una base de datos indicar el nombre.

#### 1.3. Posible dependencia muestral

Si algún autor ha participado en otro estudio revisar el año de recogida de datos e intentar determinar si existe dependencia muestral. Marcar con una X la opción “Sí” si se sospecha de dependencia muestral en caso contrario seleccionar la opción “No”.

Si algún autor ha participado en otro estudio, subrayar en amarillo en la lista de autores aquellos que han participado en otro estudio.

En caso de que se detecte dependencia muestral desechar el estudio.

#### 1.4. Título

Anotar el título del estudio primario.

#### 1.5. Año

Si el estudio primario está publicado indicar el año de publicación. Si el estudio no está publicado indicar el año en el que fue presentado a un congreso, leída la tesis, etc.

#### 1.6. Año de recogida de datos

Anotar los meses y años en el que se creó la muestra y se recogieron los datos.

#### 1.7. Financiación

Si el estudio ha recibido financiación indicar "Sí", si en el estudio no se indica nada referente a la financiación marcar "No".

#### 1.8. Continente

Señalar el continente en el que se realizó el estudio: "Antártida", "África", "América del Norte", "América del Sur", "América Central", "Asia", "Europa del Este", "Europa Occidental" u "Oceanía".

#### 1.9. País

País en el que se realizó el estudio.

#### 1.10. Centro

Señalar la institución donde se llevó a cabo el estudio: "Consulta", "Hospital", "Multicéntrico", "Otros". Si se elige esta última opción especificar.

Los términos "Consulta", "Hospital", implican un solo Centro, cuando en el estudio participan más de una consulta u hospital se considera "Multicéntrico".

#### 1.11. Idioma

Marcar con una X la opción que coincida con el idioma en el que ha sido escrito el estudio primario: "Castellano", "Inglés", "Portugués".

#### 1.12. Fuente

Marcar con una X la opción que corresponda: "Revista", "Capítulo de libro", "Tesis", "Trabajo presentado a Congreso", "Informe no publicado", "Otros". Si se elige esta última opción especificar.

## 2. Muestra

### 2.1. Tamaño de la muestra

Anotar el tamaño de la muestra.

### 2.2. Número de muestras extraídas del estudio

Marcar la opción que corresponda al número de muestras extraídas del estudio "1", "2", "3" ó "4".

El estudio puede aportar más de una muestra si se pueden extraer datos separados del número de pacientes adherentes en función de alguna característica (ej: hombres y mujeres).

### 2.3. Método de reclutamiento de la muestra

Seleccionar la opción que corresponda “Contacto Clínico”, “Anuncio”, “Otras”. Si se elige esta última opción especificar.

### 2.4. Tipo de población

Seleccionar la opción que corresponda

“Primera medicación para HTA” Son pacientes naive porque o bien son recién diagnosticados o es la primera vez que toman ese medicamento, pero el estudio no establece un periodo sin ese medicamento de al menos 6 meses.

“Continua con el tratamiento” no son pacientes naive

“Naive (al menos 6 meses sin ese medicamento)”. Son pacientes naive porque o bien son recién diagnosticados o es la primera vez que toman ese medicamento. Además, el estudio establece que para considerar al paciente naive ha transcurrido un periodo sin ese medicamento de, al menos, 6 meses.

“No se puede determinar” El estudio no ofrece información suficiente que permita determinar si los pacientes son o no naive a esos medicamentos.

## 3. Diseño

### 3.1. Duración del estudio

Anotar el tiempo, en semanas, que ha durado el estudio.

## 4. Calidad

### 4.1. Puntuación

Para evaluar la calidad se emplea la lista utilizada en el metaanálisis de Kronish et al. 2011, la cual consta de 10 ítems. La puntuación máxima es de 10 puntos. Cada ítem tiene dos posibles opciones 0 ó 1. El 0 expresa que ese aspecto no se ha abordado en el estudio y el 1 indica que sí.

El ítem 5 “Para los estudios de adherencia después de iniciar un nuevo régimen de medicamentos: el examen de los datos de un suficiente periodo de preinscripción para asegurarse de que el sujeto era verdaderamente naive a la medicación”. Fitz-Simon et al. (2005) (1) consideran que cambiar a un nuevo tipo de terapia no hace a los pacientes naive, para ello deben transcurrir al menos doce meses sin ese tratamiento. No obstante, Fitz-Simon et al. no justifican esta consideración. Quizás resulta un criterio un poco estricto (12 meses) por lo que establecemos un periodo mínimo de 6 meses.

El ítem 10 “Revela posibles conflictos de intereses”. Si el estudio ha recibido financiación de una farmacéutica o existe algún conflicto de intereses se le asigna el valor 0, en caso contrario un 1.

### 4.2. Categorización

A partir de la puntuación total, marcar con una X la opción que corresponda: “No good” (0-8 puntos), “Good” (8-9 puntos) y “Excelente” (10 puntos).

## **5. Medida de la adherencia**

### 5.1. Tipo de adherencia

Marcar la opción que corresponda: “Cumplimiento”, “Persistencia” o “Ambas”

Cumplimiento se suele evaluar como la suma de pastillas dispensadas en un periodo de tiempo dividido entre los días incluidos en ese periodo de tiempo

Persistencia registran un periodo de tiempo incluido desde el inicio a la discontinuación del tratamiento teniendo en cuenta un periodo de tiempo “de descanso” permitido, que se establece de acuerdo a la literatura existente

### 5.2. Medida de adherencia

Marcar la opción que corresponda: MPR (medicación posesión ratio), PDC (proporción de días cubierto) o CMA.

### 5.3. Medida del efecto

Marcar la opción que corresponda: “OR” (odds ratio) ó “HR” (Hazard ratio)

### 5.4. Cumplimiento

#### 5.4.1. Definir

Aportar la definición que ofrece el estudio de MPR, PDC o CMA

MPR = número de fármacos prescritos en un periodo de tiempo/días incluidos en el periodo de tiempo.

PDC= proporción de días cubiertos número de fármacos prescritos en un periodo de tiempo/días incluidos en el periodo de tiempo.

#### 5.4.2. Se considera cumplimiento

Marcar el punto de corte establecido en el estudio para considerar a sus pacientes adherentes al antihipertensivos: “100%”, “≥95%”, “≥90%”, “≥85%” y “≥80%”.

Si el estudio ha empleado varios puntos de cortes para evaluar la adherencia (ej: 95% y 90%) elegir y registrar los datos del punto de corte más bajos a partir de ≥80%.

Si el estudio establece un punto de corte <80% desechar el estudio.

#### 5.4.3. Número de estrategias con las que se evaluó el cumplimiento

Elegir el número de estrategias empleadas en el estudio para evaluar la adherencia: “1”, “2”, “3” ó “4”.

#### 5.4.4. Estrategias empleadas para evaluar el cumplimiento

Señalar las estrategias empleadas en el estudio primario para evaluar el cumplimiento: “Autoinforme”, “Registro de dispensación de medicamentos”, “Recuento de medicación sobrante”, “Dispositivos electrónicos”, “Concentración plasmática del fármaco”.

La opción "Autoinforme" incluye: la entrevista estructurada, el empleo de cuestionarios o un conjunto de preguntas estandarizadas.

#### 5.5. Persistencia

##### 5.5.1. Definir

Escribir la definición que ofrece el estudio de persistencia

##### 5.5.2. Gap

Indicar en días el gap estimado en el estudio

##### 5.5.3. Se considera persistencia

Tanto si el estudio evalúa cumplimiento como persistencia marcar el tiempo que se ha empleado

### 6. Odds Ratio (OR) ó Hazard Ratio (HR)

#### 6.1. Número de OR ó HR extraídos del estudio

Indicar el número de estimaciones extraídas del estudio (sin contar la variable de referencia).

Si el estudio mide OR y HR sólo indicar el número de uno de ellos (OR ó HR)

#### 6.2. Variable por las que se ha ajustado

Seleccionar las variables con las que se ha ajustado la estimación (OR ó HR). Se pueden marcar más de una opción.

Tipo asistencia: público o privado ó medical centre, regional hospital, área hospital and clinics

### 7. Variables sociodemográficas

En los distintos variables anotar el número de individuos. Si el estudio no aporta frecuencias (n) sino el %, transformar ese % a frecuencias.

Si se obtiene el dato por deducción (ejemplo, el estudio proporciona el nº de mujeres, pero no el de hombres, haciendo una resta entre el tamaño muestral y el nº de mujeres se puede obtener el nº de hombres que han participado en el estudio) anotar ese valor en rojo.

### 8. Variables Clínicas

En los distintos variables anotar el número de individuos. Si el estudio no aporta frecuencias (n) sino el %, transformar ese % a frecuencias.

Si se obtiene el dato por deducción (ejemplo, el estudio proporciona el nº de mujeres, pero no el de hombres, haciendo una resta entre el tamaño muestral y el nº de mujeres se puede obtener el nº de hombres que han participado en el estudio) anotar ese valor en rojo.

### 9. Variables Farmacológicas

En los distintos variables anotar el número de individuos. Si el estudio no aporta frecuencias (n) sino el %, transformar ese % a frecuencias.

Si se obtiene el dato por deducción (ejemplo, el estudio proporciona el nº de mujeres, pero no el de hombres, haciendo una resta entre el tamaño muestral y el nº de mujeres se puede obtener el nº de hombres que han participado en el estudio) anotar ese valor en rojo.

## 10. Estimaciones

A la hora de completar la tabla (10.1, 10.2 y 10.3). Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

Hay que proporcionar siempre el valor de OR >1.

Si es preciso calcular puntuaciones inversas se puede hacer a través de la hoja de cálculo de Excel → Dropbox → Hipertensión → Análisis estadísticos → Búsqueda (Carmen) → OR ó HR

Si el estudio aporta datos de adherencia, cumplimiento o persistencia (tanto OR como HR):

- Si el valor del estadístico es >1 el fármaco de referencia (“pierde”) se coloca en la primera columna
- Si el valor del estadístico es <1 hay que invertir la puntuación (1/puntuación) y el fármaco de referencia (“gana”) se coloca en la última columna

Si el estudio aporta datos de no adherencia, incumplimiento o no persistencia (tanto OR como HR):

- Si el valor del estadístico es >1 el fármaco de referencia (“gana”) y se coloca en la última columna.
- Si el valor del estadístico es <1 hay que invertir la puntuación (1/puntuación) y el fármaco de referencia (“pierde”) se coloca en la primera columna.

### 10.1. OR ó HR Sociodemográficas

#### 10.1.1. Sexo

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.1.2. Edad

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

Los estudios suelen aportar datos de OR ó HR de la edad tratada o bien como variable cuantitativa o como categórica con distintas categorías. No obstante, en esta codificación sólo se establecen dos categorías “- edad” y “+edad”, el punto de corte para estas dos categorías es 65 años. Por ello, cuando el estudio aporta varias categorías, elegir la que utiliza el estudio de referencia y como variable de interés la categoría más próxima a 65 años.

#### 10.1.3. Etnia

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.1.4. Residencia

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

La opción "Rural" incluye:

La opción "Urbana" incluye:

#### 10.1.5. Situación laboral

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

### 10.2. OR ó HR Clínicos

#### 10.2.1. Diabetes

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.2.2. Enfermedad cardiaca

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.2.3. Enfermedad respiratoria

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.2.4. Depresión

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

#### 10.2.5. CCI: Charlson comorbidity index

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

### 10.3. OR ó HR Farmacológicas

#### 10.3.1. Pauta terapéutica

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

- Combinada 1 pastilla: combinación farmacológica en la que en una única pastilla se mezclan distintos antihipertensivos.
- Combinada 2 pastillas: el paciente toma 2 antihipertensivos, pero no en una única pastilla, sino que la combinación la prescribe un profesional
- Combinada 3 pastillas: el paciente toma 3 antihipertensivos, pero no en una única pastilla, sino que la combinación la prescribe un profesional

#### 10.3.2. Antihipertensivo

Anotar la OR ó HR ajustada, su intervalo de confianza y la variable de referencia.

- "IECA" (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o en inglés ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor)
- "ARAI" (bloqueadores de los receptores de angiotensina II o en inglés ARB, angiotensin receptor blocker)

- “BBC” (bloqueadores de los canales del calcio o en inglés CCB, calcium-channel blocker)
- “BB” betabloqueadores, o en inglés BB, beta-blocker)
- “Diuréticos” (hidroclorotiazida, HCT, o en inglés hydrochlorthiazide, HCTZ)
- Terapia combinada: unión de dos fármacos

#### **11. Observaciones**

Anotar todos aquellos aspectos que no hayan sido recogidos en la tabla de codificación (o que puedan resultar confusos) y que merezca la pena ser resaltados.

### 8.4. Anexo 4. Tabla de registro para estudios que miden adherencia a los antihipertensivos

Nº del codificador

#### - Tabla de codificación-

Nº de estudio

<b>0. DATOS ADICIONALES</b>	0.1. SE HA PEDIDO MÁS DATOS	1. SÍ	MOTIVO:
		2. NO	
<b>SI SE HAN PEDIDO DATOS ADICIONALES</b>	0.2. BASE DE DATOS O TABLA DISPONIBLE	1. SÍ	
		2. NO	

<b>1. IDENTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO</b>	1.1. AUTORES	
	1.2. NOMBRE BASE DE DATOS EMPLEADA	
	1.3. POSIBLE DEPENDENCIA (ALGÚN AUTOR O LA MISMA BASE DE DATOS SE HA EMPLEADO EN OTRO ESTUDIO)	1. SÍ 2. No
	1.4. TÍTULO	
	1.5. AÑO	
	1.6. AÑO DE RECOGIDA DE DATOS	
	1.7. FINANCIACIÓN	1. Sí 2. No
	1.8. CONTINENTE	1. Antártida 2. África 3. América del Norte 4. América Central 5. América del Sur 6. Asia 7. Europa del Este 8. Europa Occidental 9. Oceanía
	1.9. PAÍS	
	1.10. CENTRO	1. Consulta 2. Hospital 3. Multicéntrico 4. Otros
	1.11. IDIOMA	1. Castellano 2. Inglés 3. Portugués
	1.12. FUENTE	1. Revista 2. Capítulo de libro 3. Tesis 4. Trabajo presentado en Congreso 5. Informe no publicado 6. Otra (especificar)

## Anexos

<b>2. MUESTRA</b>	2.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)		
	2.2. N° DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DEL ESTUDIO		1
			2
			3
			4
	2.3. MÉTODO DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA		1. Contacto clínico
			2. Anuncio
			3. Base de datos
			4. Otra
	2.4. TIPO DE POBLACIÓN		1. Primera medicación para HTA
2. Continua con el tratamiento			
3. Naive (al menos, 6 meses sin ese medicamento)			
4. No se puede determinar			

<b>3. DISEÑO</b>	3.1. DURACIÓN DEL ESTUDIO (SEMANAS)	
------------------	-------------------------------------	--

<b>4. CALIDAD</b>	1	Las fuentes de datos se han descrito adecuadamente	0	1
	2	El marco de tiempo para los datos ha sido claramente establecido	0	1
	3	Los criterios de inclusión y exclusión están claramente establecidos	0	1
	4	La duración del estudio es apropiada para los objetivos del estudio	0	1
	5	Para los estudios de adherencia después de iniciar un nuevo régimen de medicamentos: el examen de los datos de un suficiente periodo de preinscripción para asegurarse de que el sujeto era verdaderamente naïve a la medicación	0	1
	6	Para los estudios de medición de cumplimiento: utilizados métodos estándar para calcular el cumplimiento de tales como media proporción posesión (MPR) o la proporción de días cubiertos (PDC), y los investigadores describen cómo manejaron valores de adherencia > 1; Para los estudios de medición de la persistencia: usados métodos estándar con una justificación adecuada cuando se utilizan métodos atípicos	0	1
	7	Explicación adecuada de cómo los investigadores manejan pacientes que cambiaron las drogas	0	1
	8	El punto de corte para definir el cumplimiento o la persistencia era apropiado y bien definido (por ejemplo, PDC > 80%)	0	1
	9	Controlada por posibles variables que pueden confundir a la asociación con la adherencia	0	1
	10	Revela posibles conflictos de intereses	0	1
			4.1. PUNTUACIÓN	
4.2. CATEGORIZACIÓN		1. NO GOOD (0-8 PUNTOS)		
		2. GOOD (8-9 PUNTOS)		
		3. EXCELENTE (10 PUNTOS)		

<b>5. MEDIDA DE LA ADHERENCIA</b>	5.1. TIPO ADHERENCIA	1. Cumplimiento 2. Persistencia 3. Ambas	
	5.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA	1. MPR 2. PDC 3. CMA	
	5.3. MEDIDA DEL EFECTO	1. OR 2. HR	
	5.4. CUMPLIMIENTO	5.4.1. MPR o PDC	
		5.4.2. SE CONSIDERA CUMPLIMIENTO	1. 100% 2. ≥95% 3. ≥90% 4. ≥85% 5. ≥80%
		5.4.3. Nº DE ESTRATEGIAS CON LAS QUE SE EVALUÓ EL CUMPLIMIENTO	1 2 3 4
		5.4.4. ESTRATEGIA EMPLEADA PARA EVALUAR EL CUMPLIMIENTO	1. Autoinforme 2. Registro de dispensación de medicamentos 3. Recuento de medicación sobrante 4. Dispositivos electrónicos 5. Concentración plasmática del fármaco
	5.5. PERSISTENCIA	5.5.1. PERSISTENCIA	
		5.5.2. GAP (DÍAS)	
5.5.3. SE CONSIDERA PERSISTENCIA		1. 3 meses 2. 6 meses 3. 9 meses 4. 12 meses 5. 18 meses 6. 2 años 7. 3 años 8. 4 años 9. 5 años 10. 6 años 11. 7 años 12. 8 años 13. 9 años 14. 10 años	
<b>6. ODDS RATIO (OR) O HAZARD RATIO (HR)</b>	6.1. NUMERO DE OR Ó HR EXTRAÍDOS		
	6.2 VARIABLES POR LAS QUE SE HA AJUSTADO	1. EDAD 2. SEXO 3. RAZA 4. INGRESOS 5. RESIDENCIA 6. COMORBILIDAD 7. CARGA COMORBILIDAD 8. OTROS TRATAMIENTOS 9. PAUTA TERAPÉUTICA 10. CARACTERÍSTICAS DE LA ASISTENCIA 11. COSTE MEDICACIÓN 12. TIPO DE ASISTENCIA SANITARIA 13. CARACTERÍSTICAS DEL PROFESIONAL 14. TENSIÓN ARTERIAL BASAL 15. AÑO PRIMERA PRESCRIPCIÓN 16. HISTORIA FAMILIAR COMORBILIDAD	

## Anexos

		<b>n</b>	
<b>7. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	7.1. SEXO	Hombre	
		Mujeres	
	7.2. EDAD (MEDIA, SD)		
	7.4. ETNIA	Blanco	
		Latino/Hispano	
		Negro	
Asiático			
	Otros		

<b>8. VARIABLES CLÍNICAS</b>	8.1. COMORBILIDAD	Obesidad	
		Diabetes	
		Enf. Cardíaca	
		Enf. Respiratoria	
		Demencia	
		Depresión	

<b>9. VARIABLES FARMACOLÓGICAS</b>	9.1. NAIVE			
	9.2. PAUTA TERAPÉUTICA	Combinada 1 pastilla (combinada farmacológicamente)		
		Combinada 2 pastillas		
		Combinada 3 pastillas		
	9.3. ANTIHIPERTENSIVO	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (también llamados inhibidores IECA), angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI		
		Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (también llamados BRA) angiotensin receptor blocker, ARB		
		Bloqueadores de los canales del calcio calcium-channel blocker CCB		
		Betabloqueadores, beta-blocker BB		
Diuréticos (hidroclorotiazida, HCT), hydrochlorthiazide, HCTZ				

Anexos

			VARIABLE DE REFERENCIA	PUNTUACIONES OR o HR > 1			VARIABLE DE REFERENCIA
			ADHERENCIA (OR > 1) (HR > 1)  No ADHERENCIA (OR < 1) (HR < 1)	OR* ó HR*	(IC inferior)*	(IC superior)*	ADHERENCIA (OR < 1) (HR < 1)  No ADHERENCIA (OR > 1) (HR > 1)
10.1. OR* ó HR* SOCIODEMOCRÁFICO	10.1.1. SEXO	1. HOMBRE					
		2. MUJER					
	10.1.2. EDAD	1. - EDAD					
		2. + EDAD					
10.1.3. ETNIA/RAZA	1. BLANCO						
	2. LATINO/HISPANO						
	3. NEGRO						
	4. ASIÁTICO						
	5. OTROS						
10.1.4. RESIDENCIA	1. RURAL						
	2. URBANO						
10.2. OR ó HR* CLÍNICO	10.2.1. DIABETES	1. SÍ					
		2. NO					
	10.2.2. ENF. CARDIACA	1. SÍ					
		2. NO					
	10.2.3. ENF. RESPIRATORIA	1. SÍ					
2. NO							
10.2.4. DEPRESIÓN	1. SÍ						
	2. NO						
10.2.5. CCI	1. >1						
	2. ≤1						
10.3. OR* ó HR* FARMACOLÓGICO	10.3.1. PAUTA TERAPÉUTICA	1. COMBINADA 1 PASTILLA					
		2. COMBINADA 2 PASTILLAS					
		3. COMBINADA 3 PASTILLAS					
	10.3.2. ANTIHIPERTENSIVO	1. IECA o ACEI					
		2. ARAII o ARB					
		3. BCC o CCB					
		4. BB					
5. DIURÉTICOS ó HCT ó HCTZ							
6. TERAPIA COMBINADA							
7. MONOTERAPIA							

OR: ODDS RATIO, HR: HAZARD RATIO, IC: INTERVALO DE CONFIANZA  
 \*OR o HR AJUSTADO  
 IECA o ACEI (INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA O ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR); ARAII o ARB: (BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II O ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER); BCC o CCB (BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO O CALCIUM-CHANNEL BLOCKER); BB (BETABLOQUEADORES O BETA-BLOCKER) Y DIURÉTICOS O HCT (HIDROCLOROTIAZIDA) O HCTZ (HYDROCHLORTHIAZIDE)

## **8.5. Anexo 5. Ejemplo de términos de búsqueda. Intervenciones.**

Los ejemplos son los que se utilizaron en la base de datos MEDLINE

((hypertension/prevention [MeSH Subheading] AND control [MeSH Subheading])) AND intervention[Title]

515 registros

(blood pressure[Title/Abstract]) AND intervention[Title]

1.869 registros

((clinical trial [MeSH Terms]) AND BLOOD PRESSURE[Title]) AND INTERVENTION[Title]

20 registros

((patient education [MeSH Terms]) AND hypertension [MeSH Terms]) AND INTERVENTION[Title]

82 registros

((counseling [MeSH Terms]) AND blood pressure [MeSH Terms]) AND INTERVENTION[Title]

37 registros

### 8.6. Anexo 6. Tabla para evaluar la calidad de los estudios. Metaanálisis sobre intervenciones

<b>Calidad</b>	1. Los principales resultados a medir están claramente descritos en la sección Introducción o Métodos	0	1
	2. Las características de los pacientes incluidos en el estudio están claramente descritas	0	1
	3. La intervención o intervenciones están ampliamente descritas	0	1
	4. Se describe el nº y/o características de los pacientes perdidos	0	1
	5. Los pacientes eran representativos de la población de la que fueron reclutados	0	1
	6. El staff, el lugar y los centros donde se realiza la intervención son representativos del tratamiento que reciben la mayor parte de los pacientes	0	1
	7. Las principales medidas de resultados fueron fiables y válidas	0	1
	8. En todos los grupos los pacientes fueron reclutados de la misma población	0	1
	9. En todos los grupos los pacientes fueron reclutados en el mismo periodo temporal	0	1
	10. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los distintos grupos	0	1
	11. La asignación a la intervención fue oculta tanto para los pacientes como para el personal hasta que terminó el reclutamiento	0	1
	12. Hubo un ajuste adecuado de los confusores en el análisis del cual se extrajeron las conclusiones	0	1
	13. Se tuvieron en cuenta las pérdidas de pacientes	0	1
	7.1. Puntuación total		
7.2. Categorización	REGULAR: 5 a 7 puntos	1	
	BUENO: 8 a 11 puntos	2	
	EXCELENTE: 12-13 puntos	3	

## 8.7. Anexo 7. Manual de Codificación. Metaanálisis sobre intervenciones.

### Manual de codificación:

#### *Intervenciones destinadas a mejorar el control de la presión arterial*

Tras la revisión de los estudios primarios seleccionados se realizó este manual y la hoja de codificación. El objetivo de los mismos es extraer, de los estudios primarios la información necesaria para llevar a cabo un metaanálisis sobre las intervenciones destinadas a mejorar el control de la presión arterial

La hoja de codificación consta de 45 ítems, (+13 ítems de calidad) agrupados en los siguientes 7 epígrafes:

0. Base de datos
1. Identificación del documento
2. Diseño
3. Variables sociodemográficas
4. Variables clínicas
5. Intervención
6. Índice de tamaño de efecto
7. Calidad
8. Observaciones

#### **INTRODUCCIÓN**

El objetivo del metaanálisis es estimar las intervenciones llevadas a cabo para reducir la presión arterial

Los criterios de inclusión de estudios primarios en el metaanálisis han sido los siguientes:

El estudio debe tener como objetivo una intervención destinada a mejorar la presión arterial (sistólica y diastólica) en pacientes diagnosticados de hipertensión esencial y tratados con antihipertensivos

El diseño del estudio debe ser ensayo clínico, de al menos dos grupos (experimental y control) en los que la asignación al grupo control puede ser:

Aleatoria. Dentro de este grupo se incluyen

Ensayos controlados aleatorios (ECAs) (en inglés Randomized clinical trial (RCT)/Randomized controlled trial (RCT)) Cluster RCT

No aleatoria

El estudio debe incluir, al menos dos grupos, uno de los cuales actúa como grupo control con medidas pre post de ambos grupos.

El estudio debe aportar datos que permitan estimar el índice de tamaño de efecto y su error estándar.

El estudio debe estar redactado en español, inglés o portugués.

Para llevar a cabo la codificación de cada uno de los estudios primarios seleccionados se han elaborado dos instrumentos:

1. Un manual de codificación en el cual se detallan las pautas a seguir en la codificación de cada ítem.
2. Una tabla de codificación que contiene todos los ítems detallados en el manual de codificación.

#### **PAUTAS PARA LA CODIFICACIÓN**

- 1º. Asignar un código a cada codificador.
- 2º. Leer este manual de codificación.
- 3º. Asignar a cada estudio primario un número, para su fácil identificación dentro de la muestra de estudios. Este número debe insertarse en el cuadro superior derecho de la tabla de codificación (“*Nº de estudio*”). Empezar por el nº 1 e ir enumerando consecutivamente.
- 4º. Insertar el código del codificador en el recuadro situado en el borde superior izquierdo de la tabla de codificación (“*Nº del codificador*”).
- 5º. Leer detenidamente el estudio e ir completando simultáneamente la tabla de codificación siguiendo las explicaciones proporcionadas en este manual de codificación.
- 6º. Anotar, en la tabla de codificación, **en color rojo** toda la información extraída del estudio primario que resulte dudosa.

#### **1. IDENTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO**

##### **1.1. AUTOR/ES**

Empezando por el autor principal, anotar el apellido seguido de la letra inicial del nombre de todos los autores del estudio primario.

##### **1.2. POSIBLE DEPENDENCIA MUESTRAL**

Si algún autor ha participado en otro estudio revisar el año de recogida de datos e intentar determinar si existe dependencia muestral. Marcar con una X la opción “*Sí*” si se sospecha de dependencia muestral en caso contrario seleccionar la opción “*No*”.

Si algún autor ha participado en otro estudio, **subrayar en amarillo** en la lista de autores aquellos que han participado en otro estudio.

En caso de que se detecte dependencia muestral desechar el estudio.

##### **1.3. TÍTULO**

Anotar el título del estudio.

##### **1.4. AÑO**

Si el estudio está publicado indicar el año de publicación. Si el estudio no está publicado indicar el año en el que fue presentado a un Congreso, leída la tesis, etc.

##### **1.5. AÑO DE RECOGIDA DE DATOS**

Anotar los meses y años en el que se creó la muestra y se recogieron los datos.

##### **1.6. FINANCIACIÓN**

Si el estudio ha recibido financiación indicar "Sí", si en el estudio no se indica nada referente a la financiación marcar "No".

#### 1.7. CONTINENTE

Señalar el continente en el que se realizó el estudio: "Antártida", "África", "América del Norte", "América del Sur", "América Central", "Asia", "Europa del Este", "Europa Occidental" u "Oceanía".

#### 1.8. PAÍS

País en el que se realizó el estudio.

#### 1.9. CENTRO

Señalar la institución donde se llevó a cabo el estudio: "Consulta", "Hospital", "Multicéntrico", "Otros". Si se elige esta última opción especificar.

Los términos "Consulta", "Hospital", implican un solo Centro, cuando en el estudio participan más de una consulta u hospital se considera "Multicéntrico".

#### 1.10. IDIOMA

Marcar con una X la opción que corresponda: "Revista", "Capítulo de libro", "Tesis", "Trabajo presentado a Congreso", "Informe no publicado", "Otros". Si se elige esta última opción especificar.

#### 1.11. FUENTE

Marcar con una X la opción que coincida con el idioma en el que ha sido escrito el estudio primario: "Castellano", "Inglés", "Portugués".

### 2. DISEÑO

#### 2.1. TIPO DE DISEÑO

Seleccionar la opción que corresponda

"RCT" Se suele traducir como prueba controlada aleatorizada (*randomized controlled trial*) y como prueba clínica aleatorizada (*randomized clinical trial*). Este tipo de diseño consiste en que los tratamientos son asignados aleatoriamente a sujetos de investigación

"Cluster RCT" el grupo de sujetos (en contraposición a los sujetos individuales) es asignado aleatoriamente al tratamiento

"No randomizado". El estudio es un ensayo clínico, pero en la asignación al grupo control no se ha empleado la aleatorización (pg. 31)

#### 2.2. CIEGO

Seleccionar la opción que corresponda

Un estudio es ciego (en inglés *blinded or masked*) cuando los participantes desconocen que están participando en un ensayo (simple), los profesionales (doble) y los que manipulan los datos (triple) desconocen la intervención.

### 2.3. OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN

Seleccionar la opción que corresponda

En un estudio hay ocultamiento de la asignación (en inglés *allocation concealment*) cuando el investigador desconoce la secuencia de asignación

### 2.4. PORCENTAJE DE ABANDONO

Indicar el porcentaje de pacientes que abandonaron (en inglés *% attrition*)

### 2.5. DURACIÓN DEL ESTUDIO

Indicar en semanas la duración de la intervención. 1 año son 52 semanas y 6 meses, 26 semanas.

### 2.6. Nº DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DEL ESTUDIO

Indicar

### 2.7. MÉTODOS DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA

Seleccionar la opción que corresponda "*Contacto Clínico*", "*Anuncio*", "*Otras*". Si se elige esta última opción especificar.

### 2.8. RECIBEN INCENTIVOS ECONÓMICO O EN ESPECIES

Si por participar en el estudio a los pacientes se les proporcionó algún tipo de incentivo (ej, dinero, viajes en autobús para asistir a las sesiones, etc) marcar la opción "*Sí*" en caso contrario "*No*".

### 2.9. TIPO DE POBLACIÓN

Seleccionar la opción que corresponda

"*Primera medicación para HTA*" Son pacientes naive porque o bien son recién diagnosticados o es la primera vez que toman ese medicamento, pero el estudio no establece un periodo sin ese medicamento de al menos 6 meses.

"*Continua con el tratamiento*" no son pacientes naive

"*Prehipertensión*"

"*Hipertensos no controlados*". Pacientes con TA  $\geq 140/90$

"*No se puede determinar*" El estudio no ofrece información suficiente que permita determinar si los pacientes son o no naive a esos medicamentos

### 3. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Salvo de la edad que hay que proporcionar la media para el resto de las variables anotar la frecuencia (el número de individuos).

Si el estudio no aporta frecuencias ( $n$ ) sino el %, transformar ese % a frecuencias **y escribir en rojo**. Si se obtiene el dato por deducción (ejemplo, el estudio proporciona el nº de mujeres, pero no el de hombres, haciendo una resta entre el tamaño muestral y el nº de mujeres se puede obtener el nº de hombres que han participado en el estudio) **anotar ese valor en rojo**.

Redondear las puntuaciones decimales a dos (si el decimal que ocupa el tercer lugar es  $\geq 5$  sumar +1 al decimal que ocupa el segundo lugar y si, por el contrario, el decimal que ocupa el tercer lugar es  $< 5$  dejar igual el decimal que ocupa el segundo lugar, ej. 2,346 $\rightarrow$ 2,35; 0,275 $\rightarrow$ 0,28; 6,634 $\rightarrow$ 6,63)

### 4. VARIABLES CLÍNICAS

En los distintos variables anotar el número de individuos, para el índice de masa corporal (IMC) proporcionar la media

Si el estudio no aporta frecuencias ( $n$ ) sino el %, transformar ese % a frecuencias **y escribir en rojo**. Si se obtiene el dato por deducción (ejemplo, el estudio proporciona el nº de mujeres, pero no el de hombres, haciendo una resta entre el tamaño muestral y el nº de mujeres se puede obtener el nº de hombres que han participado en el estudio) **anotar ese valor en rojo**.

Redondear las puntuaciones decimales a dos (si el decimal que ocupa el tercer lugar es  $\geq 5$  sumar +1 al decimal que ocupa el segundo lugar y si, por el contrario, el decimal que ocupa el tercer lugar es  $< 5$  dejar igual el decimal que ocupa el segundo lugar, ej. 2,346 $\rightarrow$ 2,35; 0,275 $\rightarrow$ 0,28; 6,634 $\rightarrow$ 6,63)

### 5. INTERVENCIONES

#### 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Describir brevemente la intervención. Si la intervención está basada en una teoría indicar la teoría

#### 5.2. TIPO DE INTERVENCIONES

Seleccionar las intervenciones empleadas, no son excluyentes (se pueden seleccionar más de una):

1. "*Educativa*": básicamente ofrece información.
2. "*Entrevista motivacional*" se lleva a cabo una entrevista en la que se emplean estrategias destinadas a motivar al paciente para que realice la conducta.
3. "*Auto-medición de la tensión arterial*": el paciente se registrar su TA.
4. "*Intervenciones en la organización*": se llevan a cabo acciones en la organización o institución destinadas a favorecer el control de la TA (ej, calendario de seguimiento más frecuente, llamadas de recuerdo para asistir a las sesiones, etc).

5. "*Proporciona sistemas de seguimiento y monitorización*": se proporciona al paciente MEMS, recordatorios de citas, etc.
6. "*Intervención dirigida al profesional de salud*": el profesional de salud recibe la intervención que luego aplica a sus pacientes.
7. "*Intervención conductual*": se modifican comportamientos (ej, cambio de dieta, impulsa la práctica de ejercicio físico)
8. "*Terapias alternativas*" (ej, yoga, mind-fullness, meditación, tai-chi, etc.).
9. "*Instrucciones personalizadas*"
10. "*Intervenciones adaptadas culturalmente*"
11. "*Mensaje telefónico o correo electrónico*"
12. "*Dieta*"
13. "*Juego interactivo*"
14. "*Counseling*"

### 5.3. MODALIDAD

Si la intervención se basó en alguna teoría marca "Sí" en caso contrario "No"

### 5.4. TEORÍA

Si la intervención se basó en alguna teoría marca "Sí" en caso contrario "No"

### 5.5. MATERIAL DE REFUERZO ESCRITO

Elegir la opción que proceda

### 5.6. OBJETIVO DE LA INTERVENCIÓN

Elegir la opción que proceda

### 5.7. CONTACTO DURANTE LA INTERVENCIÓN

Elegir la opción que proceda

### 5.8. NÚMERO DE SESIONES

Anotar el número de sesiones

### 5.9. DURACIÓN DE CADA SESIÓN

Anotar la duración media de cada sesión en minutos

### 5.10. MOMENTO EN EL QUE SE RECOGEN LOS DATOS

Anotar la duración de la intervención desde el inicio al momento en el que se recogen los datos para este metaanálisis (en semanas)

### 5.11. ¿QUIÉN LLEVÓ A CABO LA INTERVENCIÓN?

Elegir la opción que proceda

### 5.12. PROFESIÓN DE LA PERSONA QUE LLEVÓ A CABO LA INTERVENCIÓN

Elegir la opción que proceda

## 6. ÍNDICE DE TAMAÑO DE EFECTO

Si el estudio aporta varias mediciones en el post elegir solo una (para evitar la dependencia), la que corresponde con el final de la intervención. Si realiza seguimiento (follow-up) no seleccionar estas medidas sino las anteriores, las que se recogieron al finalizar la intervención. Si aporta varias medidas y se desconoce cuando finalizó la intervención registrar la más próxima a los 6 meses.

Si el estudio proporciona datos de las dos presiones (sistólica y diastólica) recoger ambos, si solo proporciona datos de una de ella anotar también estos.

Si en el estudio se han producido pérdidas en el seguimiento, pero se imputan los valores perdidos (en inglés *intention to treat* (543) poner el tamaño de la muestra en el post con la imputación (generalmente es el mismo que el tamaño muestral al inicio).

De los estudios se extraen las medias pre y post y sus respectivas desviaciones típicas (sd), o en su defecto los errores estándar (ES) o el valor superior del intervalo de confianza (CI), o las media y desviaciones típicas del cambio o bien el valor de F ANOVA o del t-test o, en su ausencia, sus *p* valores, además aportar el valor de *d* (ex vs c) y ES (*d*) estos dos últimos calculados mediante la hoja de cálculo de Excel “Cálculo del tamaño de efecto (*d*) y ES(*d*) que es una simplificación de la calculadora de Tania-Huedo (322).

STATS	Experimental						Control						Resultados	
	n_pre	M_pre	SD_pre/ SE_pre/ UI_CI	n_post	M_post/ M_change/ p from F_test/ F_test/ p from t_test/ t_test	SD_post/ SE_post/ UI_CI/ SD_change/ SE_change/ UI_CI_change	n_pre	M_pre	SD_pre/ SE_pre/ UI_CI	n_post	M_post/ M_change/ p from F_test/ F_test/ p from t_test/ t_test	SD_post/ SE_post/ UI_CI/ SD_change/ SE_change/ UI_CI_change	d(ex vs c)	ES (d)
Means & SDs		M_pre	SD_pre	n_post	M_post	SD_post		M_pre	SD_pre	n_post	M_post	SD_post		Resultados
Means & SEs		M_pre	SE_pre	n_post	M_post	SE_post		M_pre	SE_pre	n_post	M_post	SE_post		Resultados
Means & CIs		M_pre	UI_CI	n_post	M_post	UI_CI		M_pre	UI_CI	n_post	M_post	UI_CI		Resultados
Means & SD change		M_pre		n_post	M_post	SD_change		M_pre		n_post	M_post	SD_change		Resultados
Change & SD change				n_post	M_change	SD_change				n_post	M_change	SD_change		Resultados
Change and SE change				n_post	M_change	SE_change				n_post	M_change	SE_change		Resultados
Change and CI change				n_post	M_change	UI_CI_change				n_post	M_change	UI_CI_change		Resultados
p from F-test				n_post	p from F_test					n_post	p from F_test			Resultados
F-test				n_post	F_test					n_post	F_test			Resultados
p from t-test				n_post	p from t_test					n_post	p from t_test			Resultados
t-test				n_post	t_test					n_post	t_test			Resultados

Redondear las puntuaciones decimales a dos (si el decimal que ocupa el tercer lugar es  $\geq 5$  sumar +1 al decimal que ocupa el segundo lugar y si, por el contrario, el decimal que ocupa el tercer lugar es  $< 5$  dejar igual el decimal que ocupa el segundo lugar, ej. 2,346  $\rightarrow$  2,35; 0,275  $\rightarrow$  0,28; 6,634  $\rightarrow$  6,63)

## 7. CALIDAD

De la lista creada por Downs y Black (320) , por consenso, se ha creado una algo más breve compuesta por 13 ítems. Cada ítem tiene una puntuación de 0 ó 1. Posteriormente la puntuación global se categoriza en 3 categorías: “Regular (5-7 puntos)”, “Bueno (8-11 puntos)” y “Excelente (12-13 puntos)”.

Para completar la tabla de calidad hay que tener en cuenta las siguientes aclaraciones:

1. Los principales resultados a medir están claramente descritos en la sección introducción o métodos.

Aclaración: Si los principales resultados a medir se mencionan solo en la sección de resultados, se debería responder *NO*

2. Las características de los pacientes incluidos en el estudio están claramente descritas

Deberían aparecer los criterios de inclusión y de exclusión

3. La intervención o intervenciones están ampliamente descritas

Todas las intervenciones realizadas deberían estar claramente descritas

4. Se describe el nº y/o características de los pacientes perdidos

Se contestará que *SÍ* si no hubo pérdidas o si las pérdidas fueron tan pequeñas que no afectan a los resultados si se hubieran incluido. Se contestará *NO* si el estudio no informa de las pérdidas durante el seguimiento.

5. Los pacientes eran representativos de la población de la que fueron reclutados.

El estudio debe identificar la población y debe justificar el tamaño muestral seleccionado

6. El staff, el lugar y los centros donde se realiza la intervención son representativos del tratamiento que reciben la mayor parte de los pacientes.

Se responderá que *SÍ* siempre que la intervención se realice en los mismos sitios habituales donde se realizan los tratamientos habituales (consulta, domicilio, etc.). Contestar que *NO*, si, por ejemplo, la intervención se realiza en un centro especializado diferente del centro habitual de tratamiento de los pacientes.

7. Las principales medidas de resultados fueron fiables y válidas

Se responderá *SÍ*, si las medidas de resultados están claramente descritas.

8. En todos los grupos los pacientes fueron reclutados de la misma población.

Por ejemplo, los pacientes de todos los grupos de comparación deben ser seleccionados del mismo hospital o Centro de Salud. La pregunta debe ser contestada como *NO* cuando no se puede determinar o no existe información relativa a la fuente de los pacientes incluidos en el estudio.

9. En todos los grupos los pacientes fueron reclutados en el mismo periodo temporal

Para un estudio que no especifica el periodo de tiempo durante el cual los pacientes fueron reclutados, la pregunta debe ser respondida como *NO*.

10. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los distintos grupos.

Se responderá *SÍ*, si los estudios establecen que los sujetos fueron asignados al azar. Se contestará *NO* si el método de asignación no garantiza el azar. Por ejemplo, una asignación alternativa es predecible y, por tanto, se debería responder *NO*.

11. La asignación a la intervención fue oculta tanto para los pacientes como para el personal hasta que se terminó el reclutamiento

Se responderá que *NO* si, por ejemplo, se ocultó la asignación de los pacientes, pero no la del personal.

12. Hubo un ajuste adecuado de los confusores en el análisis del cual se extrajeron las conclusiones.

Esta pregunta debe ser respondida como *NO* si no fue descrita la distribución de los factores de confusión conocidos o la distribución de los factores de confusión conocidos eran distintos entre los diferentes grupos y no fue tenido en cuenta en el análisis.

13. Se tuvieron en cuenta las pérdidas de pacientes.

Si el número de pacientes perdidos durante el seguimiento no se informó, la pregunta debería ser respondida como *NO*. Si la proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento era demasiado pequeña (<10%) para afectar a las principales conclusiones, la cuestión debe ser contestada como *SÍ*.

#### **8. OBSERVACIONES**

Anotar todos aquellos aspectos que no hayan sido recogidos en la tabla de codificación (o que puedan resultar confusos) y que merezca la pena ser resaltados.

#### **9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 8.8. Anexo 8. Tabla de codificación. Metaanálisis sobre intervenciones

Nº del codificador

Nº de estudio

### - Tabla de codificación -

<b>1. IDENTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO</b>	1.1. AUTORES	
	1.2. POSIBLE DEPENDENCIA (ALGÚN AUTOR O PARTE DE LA MUESTRA SE HA EMPLEADO EN OTRO ESTUDIO)	1. Sí 2. No
	1.3. TÍTULO	
	1.4. AÑO	
	1.5. AÑO DE RECOGIDA DE DATOS	
	1.6. FINANCIACIÓN	1. Sí 2. No
	1.7. CONTINENTE	1. Antártida 2. África 3. América del Norte 4. América Central 5. América del Sur 6. Asia 7. Europa del Este 8. Europa Occidental 9. Oceanía
	1.8. PAÍS	
	1.9. CENTRO	1. Consulta 2. Hospital 3. Multicéntrico 4. Otros
	1.10. IDIOMA	1. Castellano 2. Inglés 3. Portugués
	1.11. FUENTE	1. Revista 2. Capítulo de libro 3. Tesis 4. Trabajo presentado en Congreso 5. Informe no publicado 6. Otra (especificar)

<b>2. DISEÑO</b>	2.1. TIPO DE DISEÑO	1. RCT 2. Cluster RCT 3. No randomizado
	2.2. CIEGO	1. Sí 2. No
	2.3. OCULTAMIENTO DE LA SECUENCIA DE ASIGNACIÓN	1. Sí 2. No
	2.4. % DE ABANDONOS	
	2.5. DURACIÓN DEL ESTUDIO (SEMANAS)	
	2.6. Nº DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DEL ESTUDIO	1. 2. 3.

## Anexos

		4.
	2.7. MÉTODO DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA	1. Contacto clínico 2. Anuncio 3. Otra
	2.8. RECIBEN INCENTIVO ECONÓMICO O EN ESPECIES	1. Sí 2. No
	2.9. TIPO DE POBLACIÓN	1. Primera medicación para HTA 2. Continua con el tratamiento 3. Prehipertensión 4. Hipertensos no controlados 5. No se puede determinar

		EXPERIMENTAL	CONTROL	
<b>3. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	3.1. SEXO	Hombre		
		Mujeres		
	3.2. EDAD (MEDIA)			
	3.3. ETNIA	Blanco		
		Latino/Hispano		
		Negro		
		Asiático		
	3.3 NIVEL EDUCATIVO	Otros		
		Sin estudios		
		Estudios primarios		
		Medios		
	3.4. SITUACIÓN LABORAL	Superiores		
		No trabaja		
	3.5. RESIDENCIA	En activo		
Rural				
3.6. CON QUIÉN VIVE	Urbana			
	Sólo			
	Con familia			

		EXPERIMENTAL	CONTROL
<b>4. VARIABLES CLÍNICAS</b>	4.1. COMORBILIDAD	Obesidad	
		Diabetes	
		Enf. Cardíaca	
		Enf. Respiratoria	
		Demencia	
		Depresión	
	4.2 ÍNDICE DE MASA CORPORAL (MEDIA)		

<b>5. INTERVENCIÓN</b>	5.1. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	
	5.2. TIPO DE INTERVENCIÓN	<b>Teoría:</b> 1. Educativa 2. Entrevista motivacional 3. Auto-medición TA 4. Intervenciones en la organización 5. Proporciona sistemas de seguimiento y monitorización 6. Intervención dirigida al profesional de salud 7. Intervención conductual 8. Terapias alternativas

Anexos

		9. Instrucciones personalizadas
		10. Intervenciones adaptadas culturalmente
		11. Mensaje telefónico o correo electrónico
		12. Dieta
		13. Juego interactivo
		14. Counseling
5.3. MODALIDAD	1. Individual	
	2. Grupal	
	3. Ambas	
5.4. TEORÍA	1. Sí	
	2. No	
5.5. MATERIAL DE REFUERZO ESCRITO		1. Sí
		2. No
5.6. OBJETIVO DE LA INTERVENCIÓN		1. La tensión arterial
		2. Varias conductas de salud además de la TA
5.7. CONTACTO DURANTE LA INTERVENCIÓN		1. Directo (face to face)
		2. Indirecto (teléfono, mail, internet)
		3. Ambos
5.8. Nº SESIONES		
5.9. DURACIÓN DE CADA SESIÓN (MINUTOS)		
5.10 MOMENTO EN EL QUE SE RECOGEN LOS DATOS (SEMANAS)		
5.11. ¿QUIÉN LLEVÓ A CABO LA INTERVENCIÓN?		1. Único profesional
		2. Varios profesionales
		3. Auto-medicación
		4. Personaje virtual
5.12. PROFESIÓN DE LA PERSONA QUE LLEVÓ A CABO LA INTERVENCIÓN		1. Farmacéutico
		2. Enfermera
		3. Médico
		4. Psicólogo
		5. Trabajador de la salud
		6. Nutricionista
		7. Equipo multidisciplinar
		8. Otros
5.13. FORMACIÓN PREVIA DEL PROFESIONAL QUE REALIZA LA INTERVENCIÓN		1. Sí
		2. No
5.14. LUGAR DONDE SE REALIZA LA INTERVENCIÓN		1. Consulta
		2. Domicilio
		3. Combinada
5.15. GRUPO CONTROL		1. Placebo
		2. Sin intervención
		3. Intervención

6. INDICÉ DE TAMAÑO DE EFECTO				n post	Media	Proporcionar datos solo de uno de ellos			Índice (d)	ES (d)
						sd	ES	CI sup		
SISTÓLICA	5.1. EXPERIMENTAL	Pre	-							
		Post								
	5.2. CONTROL	Pre	-							
		Post								
DIASTÓLICA	5.3. EXPERIMENTAL	Pre	-							
		Post								
	5.4. CONTROL	Pre	-							
		Post								

Anexos

6. INDICÉ				n post	Media diferencia	Proporcionar datos solo de uno de ellos Datos de uno de ellos			Índice (d)	ES (d)
						sd diferencia	ES diferencia	CI sup diferencia		
6. INDICÉ	PAS	5.1. DIFERENCIA	Exp.							
			Cont.							
	PAD	5.3. DIFERENCIA	Exp.							
			Cont.							

6. INDICÉ				n post	Proporcionar datos solo de uno de ellos Datos de uno de ellos				Índice (d)	ES (d)
					<i>T de Student</i>	<i>p de T</i>	<i>F de ANOVA</i>	<i>p de F</i>		
6. INDICÉ	PAS	5.1. DIFERENCIA	Exp.							
			Cont.							
	PAD	5.3. DIFERENCIA	Exp.							
			Cont.							

## 8.9. Anexo 9. Metaanálisis de Adherencia a los antihipertensivos. Estudios excluidos

### Artículos excluidos

Autor	Título	Razón
Breitscheidel, et al.	Real-life treatment patterns, compliance, persistence, and medication costs in patients with hypertension in Germany	No suficiente información estadística
Brixner, et al.	Assessment of adherence, persistence and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free and fixed dose combinations	No suficiente información estadística
Calderón, et al.	Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and pshysical comorbidity	No estudio observacional
Chang, et al.	Compliance, persistence, healthcare resource use, and treatment costs associated with aliskiren plus ARB versus ACE inhibitos plus ARB combination therapy: in US patients with hypertension	No suficiente información estadística
Chen, et al.	Real-world adherence and persistence associated with nebivolol or hydrochlorothiazide as add-on treatment for hypertension	No suficiente información estadística
Corrao, et al.	Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice	Muestra < de 18 años
Corrao, et al.	Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents	Dependencia muestral
Costa, et al.	Trends in prescription and determinants of persistence to antihypertensive therapy	No suficiente información estadística
Daugherty, et al.	The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension	Estudia otras variables
Degli Esposti, et al.	Drug adherence to olmesartan/amlodipine fixed combination in an Italian clinical practice setting	No suficiente información estadística
Dezii, et al.	A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension	No suficiente información estadística
Dickson, et al.	Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free combination therapy	No suficiente información estadística
Dragomir, et al.	Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs	No mide adherencia
Evans, et al.	The association between market availability and adherence to antihypertensive medications: an observational study	No suficiente información estadística
Friedman, et al.	Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario	Dependencia muestral
Gentil, et al.	Association between depressive and anxiety disorders and adherence to antihypertensive medication in community-living elderly adults	No suficiente información estadística

Gerbino, et al.	Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents	No suficiente información estadística
Gosmanova, et al.	Association of medical treatment non-adherence with all-cause mortality in newly treated hypertensive US veterans	No suficiente información estadística
Grimmsman, et al.	Persistence of antihypertensive drug use in German primary care: a follow-up study based on pharmacy claims data	No suficiente información estadística
Hansen, et al.	Comparison of methods to assess medication adherence and calisfy nonadherence	No mide adherencia
Hasford, et al.	A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients	No suficiente información estadística
Hasford, et al.	Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study	No suficiente información estadística
Herttua, et al.	Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study	No mide adherencia
Hill, et al.	American Society of Hypertension Writing Group. ASH poition paper: Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure	No suficiente información estadística
Ishisaka, et al	Disparities in adherence to and persistence with antihypertensive regimens: an exploratory analysis from a community-based provider network	No suficiente información estadística
Iyengar, et al.	Association between dispensing channel and medication adherence among Medicare beneficiaries taking medications to treat diabetes, high blood pressure, or high blood cholesterol	Dependencia muestral
Khan, et al.	Antihypertensive drug use and adherence after stroke. Are there sex differences?	Estudia otras variables
Khosravi, et al.	Evaluating factors associated with uncontrolled hypertension: Isfahan cohort study	No mide adherencia
Krousel-Wood, et al.	Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: The Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO)	No mide adherencia
Lamb, et al.	Changes in adherence to evidence-based medications in the first year after initial hospitalization for heart failure	No suficiente información estadística
Lemstra, et al.	Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis	Estudia otras variables
Liu, et al.	Antihypertensive medication adherence and mortality according to ethnicity: A cohort study	No suficiente información estadística
Malesker, et al.	Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy	No mide adherencia
Mancia, et al.	Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class	No suficiente información estadística

Márquez-Contreras, et al.	¿Los pacientes con alto riesgo vascular toman correctamente la medicación antihipertensiva? Estudio Cumple-MEMS	No suficiente información estadística
Mathes, et al.	Relation of the first hypertension-associated event with medication, compliance and persistence in naïve hypertensive patients after initiating monotherapy	Estudia otras variables
Moise, et al.	Antihypertensive drug class and adherence: An electronic monitoring study	No suficiente información estadística
Nicotra, et al.	Management of antihypertensive drugs in three European countries	Estudia otras variables
Panjabi, et al.	Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients	No suficiente información estadística
Patel, et al.	Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs two-pill regimen	No suficiente información estadística
Patel, et al.	Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy	Estudia otras variables
Perreault, et al.	Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension	No suficiente información estadística
Petrella, et al.	Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management	No suficiente información estadística
Raevel, et al.	Importance of including early nonadherence in estimations of medication adherence	No mide adherencia
Raevel, et al.	Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders	Estudia otras variables
Rolnick, et al.	Patient characteristics associated with medication adherence	No suficiente información estadística
Shah, et al.	Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension	Muestra < de 18 años
Shin, et al.	Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients	No suficiente información estadística
Signorovitch, et al.	Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis	Estudia otras variables
Simonyi, et al.	Ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine fixed dose combinations and patient's adherence	Otro idioma
Simonyi, et al.	Persistence on treatment with the fixed combination of ramipril and amlodipine	Otro idioma
Sjosten, et al.	Effect of depression on adherence to medication among hypertensive patients: a longitudinal modelling study	No suficiente información estadística
Taylor, et al.	Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy	No suficiente información estadística

Trimarco, et al.	Persistence and adherence to antihypertensive treatment in relation to initial prescription: diuretics versus other classes of antihypertensive drugs	No estudio observacional
Waisman, et al.	Persistence in drug therapy of hypertension among different treatment groups and comparison between fixe-dose combinations of ara II + calcium channel blockers vs ace inhibitors +calcium channel blockers	No suficiente información estadística
Wang, et al.	Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs	No suficiente información estadística
Wogen, et al.	Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting	No suficiente información estadística
Wong, et al.	Factors associated with antihypertensive drug compliance in 83.884 chinese patients: a cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Antihypertensive drug adherence among 6.408 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors in Hong Kong: a cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Switching of antihypertensive drugs among 93.286 chinese patients: a cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Short-term adherence to beta-blocker therapy among ethnic Chinese patients with hypertension: a cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Individuals at risk of beta-blocker discontinuation: a cohort study in 19.177 Chinese patients	Dependencia muestral
Wong, et al.	Discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Profiles of discontinuation and switching of thiazide diuretics: a cohort study among 9.398 Chinese hypertensive patients	Dependencia muestral
Wong, et al.	Initial antihypertensive prescription and switching: a 5 year cohort study from 250.851 patients	Dependencia muestral
Wong, et al.	Drug adherence and the incidence of coronary heart disease and stroke specific mortality among 218.047 patients newly prescribed an antihypertensive medication: a five-year cohort study	Dependencia muestral
Wong, et al.	Duration of initial antihypertensive prescription and medication adherence: a cohort study among 203.259 newly diagnosed hypertensive patients	Dependencia muestral
Wong, et al.	Factors associated with antihypertensive drug discontinuation among Chinese patients: a cohort study	Dependencia muestral
Yang, et al.	Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives	No suficiente información estadística
Yeaw, et al.	Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes	No suficiente información estadística
Zhang, et al.	Relationship of the magnitude of member cost-share and medication persistence with newly initiated renin angiotensin system blockers	No mide adherencia

## 8.10. Anexo 10. Metaanálisis de intervenciones que mejoran la PA. Estudios excluidos

### Artículos excluidos

Autor	Título	Razón
Abellán, et al.	Estudio ZANyCONTROL. Papel de la oficina de farmacia.	Estudia otras variables
Adeyemo, et al.	The Nigerian antihypertensive adherence trial: a community-based randomized trial.	No suficiente información estadística
Anderson, et al.	Effects of a behavioral intervention that emphasizes spices and herbs on adherence to recommended sodium intake: results of the SPICE randomized clinical trial.	Estudia otras variables
Bai, et al.	Cost-effectiveness of a hypertension control intervention in three community health centers in China.	No ensayo clínico
Balcazar, et al.	A randomized community intervention to improve hypertension control among Mexican Americans: using the promotoras de salud community outreach model.	No suficiente información estadística
Bender, et al.	Adherence intervention research: what have we learned and what do we do next?	Estudia otras variables
Bennett, et al.	Web based weight loss in primary care: a randomized controlled trial.	Estudia otras variables
Bennett, et al.	The effectiveness of health coaching, home blood pressure monitoring, and home titration in controlling hypertension among low income patients: protocol for a randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Bernabe-Ortiz, et al	Launching a salt substitute to reduce blood pressure at the population level: a cluster randomized stepped wedge trial in Peru.	Protocolo de ensayo clínico
Blom, et al.	Hypertension Analysis of stress Reduction using Mindfulness meditatiON and Yoga (The HARMONY Study): study protocol of a randomised control trial.	Protocolo de ensayo clínico
Blumenthal, et al.	Lifestyle modification for resistant hypertension: The TRIUMPH randomized clinical trial.	Protocolo de ensayo clínico
Bobrow, et al.	Efficacy of a text messaging (SMS) based intervention for adults with hypertension: protocol for the StAR (SMS Text-message Adherence support trial) randomised controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Bofí, et al.	Comparación de las intervenciones de educación sanitaria y de seguimiento farmacoterapéutico enpacientes con factores de riesgo cardiovascular que acuden a una farmaciacomunitaria (Estudio FISFTES-PM).	No hipertensos
Bonds, et al.	A multifaceted intervention to improve blood pressure control: The Guideline Adherence for Heart Health (GLAD) study.	No suficiente información estadística

## Anexos

Bosworth, et al.	Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial.	No suficiente información estadística
Bosworth, et al.	Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial.	No suficiente información estadística
Boutin-Foster, et al	The Trial Using Motivational Interviewing and Positive Affect and Self-Affirmation in African-Americans with Hypertension (TRIUMPH): from theory to clinical trial implementation.	Protocolo de ensayo clínico
Boutin-Foster, et al.	Results from the Trial Using Motivational Interviewing, Positive Affect, and Self-Affirmation in African Americans with Hypertension (TRIUMPH).	Protocolo de ensayo clínico
Buis, et al.	Text Messaging to Improve Hypertension Medication Adherence in African Americans: BPMED Intervention Development and Study Protocol.	Protocolo de ensayo clínico
Cabrera, et al.	Efectividad de una estrategia de intervención preventiva, basada en entrevistas telefónicas estructuradas, en una población laboral con riesgo cardiovascular moderado/alto.	No hipertensos
Carter, et al.	Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control.	No suficiente información estadística
Carter, et al.	Deterioration of blood pressure control after discontinuation of a physician-pharmacist collaborative intervention.	Dependencia muestral
Castro, et al.	Eficacia de un programa de masaje y ejercicio sobre el índice tobillo/brazo y presión sanguínea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial periférica.	No hipertensos
Chapman, et al.	The cost and effectiveness of adherence improving interventions for antihypertensive and lipid lowering drugs.	Estudia otras variables
Cho, et al.	Proactive multifactorial intervention strategy reduces the risk of cardiovascular disease estimated with region-specific risk assessment models in Pacific Asian patients participating in the CRUCIAL trial.	No hipertensos
Conn, et al.	Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Metaanalysis.	Revisión sistemática
Criswell, et al.	Effect of SelfEfficacy and Social Support on Adherence to Antihypertensive Drugs.	Dependencia muestral
Dasgupta, et al.	Step Monitoring to improve ARTERial health (SMARTER) through step count prescription in type 2 diabetes and hypertension: trial design and methods.	Protocolo de ensayo clínico
Datta, et al.	Economic analysis of a tailored behavioral intervention to improve blood pressure control for primary care patients.	Estudia otras variables
Dejesus, et al.	Effects of efforts to intensify management on blood pressure control among patients with type	No hipertensos

	2 diabetes mellitus and hypertension: a pilot study.	
Dolor, et al.	Hypertension Improvement Project (HIP): study protocol and implementation challenges..	Protocolo de ensayo clínico
Dresser, et al.	Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: a cluster randomized controlled trial (STITCH2).	Protocolo de ensayo clínico
Dwinger, et al.	Telephone-based health coaching for chronically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial.	No hipertensos
Edelman, et al.	Nurse-led behavioral management of diabetes and hypertension in community practices: a randomized trial.	No hipertensos
Edelman, et al.	Medical clinics versus usual care for patients with both diabetes and hypertension: a randomized trial.	No suficiente información estadística
Elliott, et al.	Cost effectiveness of adherence enhancing interventions: a quality assessment of the evidence.	Estudia otras variables
Ephraim, et al.	Improving urban African Americans' blood pressure control through multi-level interventions in the Achieving Blood Pressure Control Together (ACT) study: a randomized clinical trial.	Protocolo de ensayo clínico
Estrada, et al.	Efectividad de una intervención educativa sobre hipertensión arterial dirigida a pacientes hipertensos de edad avanzada.	No hipertensos
Feldman, et al.	Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension A Cluster Randomized, Controlled Trial.	Estudia otras variables
FernandezArias, et al.	Adherence to pharmacotherapy and medication related beliefs in patients with hypertension in Lima, Peru.	No ensayo clínico
Fife-Schaw, et al.	Comparing exercise interventions to increase persistence with physical exercise and sporting activity among people with hypertension or high normal blood pressure: study protocol for a randomised controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Fikri-Benbrahim, et al.	Impact of a community pharmacists' hypertension care service on medication adherence.	No ensayo clínico
Fikri-Benbrahim, et al.	Impact of a community pharmacists' hypertension-care service on medication adherence. The AFenPA study.	No suficiente información estadística
Finkelstein, et al.	Hypertension Telemanagement in Blacks.	Protocolo de ensayo clínico
Fischer, et al.	A randomized telephone intervention trial to reduce primary medication nonadherence.	No suficiente información estadística
Fletcher, et al.	The Effect of Self Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta Analysis.	Revisión sistemática

Flores-Valdez, et al.	Intervenciones psicológicas para el manejo y reducción de estrés en pacientes hipertensos: una revisión sobre su efectividad.	Revisión sistemática
Forsyth, et al.	Perceived discrimination and Medication adherence in black hypertensive patients: the role of stress and depression.	No ensayo clínico
Friedberg, et al.	Who is being reached for a telephone-delivered intervention for patients with uncontrolled hypertension?	No ensayo clínico
García Ortiz, et al.	Efecto en el riesgo cardiovascular de una intervención para la promoción del ejercicio físico en sujetos sedentarios por el médico de familia.	No hipertensos
Glynn, et al.	Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension.	Revisión sistemática
Godwin, et al.	Effectiveness of a protocol-based strategy for achieving better blood pressure control in general practice.	Dependencia muestral
Gulseth, et al.	Dietary fat modifications and blood pressure in subjects with the metabolic syndrome in the LIPGENE dietary intervention study.	No suficiente información estadística
Gums, et al.	Pharmacist intervention for blood pressure control: medication intensification and adherence.	Estudia otras variables
Gwadry-Sridhar, et al.	Impact of Interventions on Medication Adherence and Blood Pressure Control in Patients with Essential Hypertension: A Systematic Review by the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group.	Revisión sistemática
Gwadry-Sridhar, et al.	A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs.	Estudia otras variables
Haafkens, et al.	A cluster-randomized controlled trial evaluating the effect of culturally-appropriate hypertension education among Afro-Surinamese and Ghanaian patients in Dutch general practice: study protocol.	Protocolo de ensayo clínico
Hageman, et al.	Effectiveness of tailored lifestyle interventions, using web-based and print-mail, for reducing blood pressure among rural women with prehypertension: main results of the Wellness for Women: DASHing towards Health clinical trial.	No hipertensos
Hagins, et al.	A randomized controlled trial comparing the effects of yoga with an active control on ambulatory blood pressure in individuals with prehypertension and stage 1 hypertension.	Estudia otras variables
Halladay, et al.	The Heart Healthy Lenoir Project an intervention to reduce disparities in hypertension control: study protocol.	Protocolo de ensayo clínico
Hebert, et al.	Nurse-led disease management for hypertension control in a diverse urban community: a randomized trial.	No suficiente información estadística

Hedegaard, et al.	Multifaceted medication adherence intervention for patients with hypertension in secondary care.	No ensayo clínico
Heisler, et al.	Improving blood pressure control through a clinical pharmacist outreach program in patients with diabetes mellitus in 2 high performing health systems: the adherence and intensification of medications cluster randomized, controlled pragmatic trial.	No hipertensos
Heisler, et al.	Study protocol: the Adherence and Intensification of Medications (AIM) study--a cluster randomized controlled effectiveness study.	Protocolo de ensayo clínico
Hornnes, et al	Blood pressure 1 year after stroke: the need to optimize secondary prevention.	No hipertensos
Houston, et al.	Culturally appropriate storytelling to improve blood pressure: a randomized trial.	No suficiente información estadística
Hughes, et al.	Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension.	No suficiente información estadística
Hulzebosch, et al.	Profile of people with hypertension in Nairobi's slums: a descriptive study.	No ensayo clínico
Jackson, et al.	Racial differences in the effect of a telephone-delivered hypertension disease management program.	No suficiente información estadística
Jafar, et al.	Community-based interventions to promote blood pressure control in a developing country: a cluster randomized trial.	Muestra < 18 años
Jing, et al.	Descriptive Analysis of Mail Interventions with Physicians and Patients to Improve Adherence with Antihypertensive and Antidiabetic Medications in a Mixed Model Managed Care Organization of Commercial and Medicare Members.	No ensayo clínico
Kaambwa, et al.	Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a cost-effectiveness analysis	No hipertensos
Karupaiah, et al.	Metering Self-Reported Adherence to Clinical Outcomes in Malaysian Patients With Hypertension: Applying the Stages of Change Model to Healthful Behaviors in the CORFIS Study.	Sin grupo control
Khosravizade, et al.	The impact of self-efficacy education on self-care behaviours of low salt and weight setting diets in hypertensive women covered by health-care centers of Dehaghan in 2013.	No ensayo clínico
Knoepfli-Lenzin, et al.	Effects of a 12-week intervention period with football and running for habitually active men with mild hypertension.	No suficiente información estadística

Kobalava, et al.	Elevation of Compliance and Motivation to Antihypertensive Therapy in Patients With Arterial Hypertension by Way of Educational Programs and Rational Use of Angiotensin Converting Enzyme Perindopril. Results of the PRISMA Study.	No ensayo clínico
Labhardt, et al.	Improved retention rates with low cost interventions in hypertension and diabetes management in a rural African environment of nurse led care: a cluster randomised trial.	No suficiente información estadística
Lancaster, et al.	Rationale and design of Faith-based Approaches in the Treatment of Hypertension (FAITH), a lifestyle intervention targeting blood pressure control among black church members.	Protocolo de ensayo clínico
Lauziere, et al.	Effects of an interdisciplinary education program on hypertension: A pilot study.	No ensayo clínico
Leon, et al.	Improving treatment adherence for blood pressure lowering via mobile phone SMS-messages in South Africa: a qualitative evaluation of the SMS-text Adherence Support (StAR) trial.	No suficiente información estadística
Leung, et al.	Approach to antihypertensive adherence: a feasibility study on the use of student health coaches for uninsured hypertensive adults.	No ensayo clínico
Liang, et al.	Behavioral support intervention for uncontrolled hypertension: a complier average causal effect (CACE) analysis.	No suficiente información estadística
Lowy, et al.	Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action.	No hipertensos
Luders, et al.	Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial.	No suficiente información estadística
Machado, et al.	Análise de três estratégias de educação em saúde para portadores de hipertensão arterial.	No ensayo clínico
Mackenzie, et al.	Tailored interventions to improve hypertension management after stroke or TIA--phase II (TIMS II).	No suficiente información estadística
Magid, et al.	A pharmacist-led, American Heart Association Heart360 Web-enabled home blood pressure monitoring program.	No suficiente información estadística
Matthes, et al.	Improving Adherence With Medication A Selective Literature Review Based on the Example of Hypertension Treatment.	Revisión sistemática
Melnyk, et al.	Telemedicine Cardiovascular Risk Reduction in Veterans.	No hipertensos
Meren, et al.	Improving medication adherence in hypertension patients through genetic risk assessment.	No ensayo clínico

Migneault, et al.	A culturally adapted telecommunication system to improve physical activity, diet quality, and medication adherence among hypertensive African-Americans: a randomized controlled trial.	No suficiente información estadística
Mino Leon, et al.	Effectiveness of involving pharmacists in the process of ambulatory health care to improve drug treatment adherence and disease control.	No ensayo clínico
Moore, et al.	Impact of a patient-centered pharmacy program and intervention in a high-risk group.	No hipertensos
Morgado, et al.	Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis.	Revisión sistemática
Morikawa, et al.	Effect of salt reduction intervention program using an electronic salt sensor and cellular phone on blood pressure among hypertensive workers.	No ensayo clínico
Mortsiefer, et al.	From hypertension control to global cardiovascular risk management: an educational intervention in a cluster-randomised controlled trial.	No suficiente información estadística
Mosack, et al	Evaluation of a peer-led hypertension intervention for veterans: impact on peer leaders.	No ensayo clínico
Navar-Boggan, et al.	The impact of a measurement and feedback intervention on blood pressure control in ambulatory cardiology practice.	No ensayo clínico
Nieuwlaat, et al.	Interventions for enhancing medication adherence.	Revisión sistemática
Obreli-Neto, et al	Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial.	No hipertensos
Obreli-Neto, et al.	Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients.	No hipertensos
O'Connor, et al.	Personalised physician learning intervention to improve hypertension and lipid control: randomised trial comparing two methods of physician profiling.	No suficiente información estadística
Ogbuokiri, et al.	Self-monitoring of blood pressures in hypertensive subjects and its effects on patient compliance.	No ensayo clínico
Ogedegbe, et al.	A cluster randomized trial of task shifting and blood pressure control in Ghana: study protocol.	Protocolo de ensayo clínico
Ogedegbe, et al.	Counseling African Americans to Control Hypertension: cluster randomized clinical trial main effects.	No suficiente información estadística
Ogedegbe, et al.	Counseling African Americans to Control Hypertension: cluster-randomized clinical trial main effects.	No suficiente información estadística

Olsson, et al.	Internet-based biofeedback-assisted relaxation training in the treatment of hypertension: a pilot study.	No suficiente información estadística
Oti, et al.	A community-based intervention for primary prevention of cardiovascular diseases in the slums of Nairobi: the SCALE UP study protocol for a prospective quasi-experimental community-based trial.	No ensayo clínico
Owolabi, et al.	Randomized controlled trial of a multipronged intervention to improve blood pressure control among stroke survivors in Nigeria.	No ensayo clínico
Palta, et al.	Evaluation of a mindfulness-based intervention program to decrease blood pressure in low-income African-American older adults.	No hipertensos
Parati, et al.	Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The teleBPcare study	No suficiente información estadística
Park, et al.	Patient-tailored self-management intervention for older adults with hypertension in a nursing home.	No ensayo clínico
Park, et al.	Cellular phone and Internet-based individual intervention on blood pressure and obesity in obese patients with hypertension.	No ensayo clínico
Patel, et al.	Mobilizing your medications: an automated medication reminder application for mobile phones and hypertension medication adherence in a high-risk urban population.	No ensayo clínico
Pengpid, et al.	Efficacy of a church-based lifestyle intervention programme to control high normal blood pressure and/or high normal blood glucose in church members: a randomized controlled trial in Pretoria, South Africa.	Protocolo de ensayo clínico
Praveen, et al.	A multifaceted strategy using mobile technology to assist rural primary healthcare doctors and frontline health workers in cardiovascular disease risk management: protocol for the SMARTHealth India cluster randomised controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Ramli, et al.	Study protocol of EMPOWER participatory action research (EMPOWER-PAR): a pragmatic cluster randomised controlled trial of multifaceted chronic disease management strategies to improve diabetes and hypertension outcomes in primary care.	Protocolo de ensayo clínico
Reuther, et al.	Is a targeted intensive intervention effective for improvements in hypertension control? A randomized controlled trial.	No suficiente información estadística
Rivero, et al.	Efectividad de una intervención terapéutica en hipertensos con mal control por monitorización ambulatoria de la presión arterial.	No ensayo clínico
Robinson, et al.	Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice.	No ensayo clínico

## Anexos

Rodríguez Mesa, et al.	Efecto de un programa de entrenamiento físico sobre las condiciones de salud en sujetos con hipertensión arterial controlada entre 53 y 88 años de la ciudad de Bogotá	No ensayo clínico
Ruppar, et al.	Randomized pilot study of a behavioral feedback intervention to improve medication adherence in older adults with hypertension.	No suficiente información estadística
Saleem, et al.	Pharmacist intervention in improving hypertension-related knowledge, treatment medication adherence and health-related quality of life: a non-clinical randomized controlled trial.	No hipertensos
Sánchez Gil, et al.	Papel del farmacéutico comunitario en el manejo de la hipertensión arterial.	No hipertensos
Sandy, et al.	Variation in medication adherence across patient behavioral segments: a multi-country study in hypertension.	No hipertensos
Santschi, et al.	Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Revisión sistemática
Scherpbier-de Haan, et al.	Effect of shared care on blood pressure in patients with chronic kidney disease: a cluster randomised controlled trial.	No hipertensos
Schmieder, et al.	Adherence to Antihypertensive Medication in Treatment-Resistant Hypertension Undergoing Renal Denervation.	No hipertensos
Schoenthaler, et al.	A practice-based randomized controlled trial to improve medication adherence among Latinos with hypertension: study protocol for a randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Sen, et al.	Lack of long-term effects from a pedagogical intervention upon blood pressure control--a randomized primary care study.	No ensayo clínico
Sharman, et al.	Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study.	Estudia otras variables
Soto, et al.	Impact of a pharmacotherapy plan to improve adherence for patients with type-2 diabetes and hypertension in a Chilean hospital.	No ensayo clínico
Souza, et al.	Self measurement of blood pressure for control of blood pressure levels and adherence to treatment.	No suficiente información estadística
Spruill, et al.	Comparative effectiveness of home blood pressure telemonitoring (HBPTM) plus nurse case management versus HBPTM alone among Black and Hispanic stroke survivors: study protocol for a randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Steurer-Stey, et al.	Does a colour-coded blood pressure diary improve blood pressure control for patients in general practice: the CoCo trial.	Protocolo de ensayo clínico

Su, et al.	The effectiveness of a life style modification and peer support home blood pressure monitoring in control of hypertension: protocol for a cluster randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Subramanian, et al.	Non-pharmacological Interventions in Hypertension: A Community-based Cross-over Randomized Controlled Trial.	Dependencia muestral
Svarstad, et al.	The Team Education and Adherence Monitoring (TEAM) Trial Pharmacy Interventions to Improve Hypertension Control in Blacks.	Protocolo de ensayo clínico
Takiya, et al.	Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives.	Revisión sistemática
Telles, et al.	Blood pressure and Purdue pegboard scores in individuals with hypertension after alternate nostril breathing, breath awareness, and no intervention.	No ensayo clínico
Thom, et al.	The impact of health coaching on medication adherence in patients with poorly controlled diabetes, hypertension, and/or hyperlipidemia: a randomized controlled trial.	No hipertensos
Tully, et al.	Implementation of an Adjunct Strategy to Reduce Blood Pressure in Blacks with Uncontrolled Hypertension: a Pilot Project.	No ensayo clínico
Van Dulmen, et al.	Patient adherence to medical treatment: a review of reviews.	Revisión sistemática
Vedanthan, et al.	Optimizing linkage and retention to hypertension care in rural Kenya (LARK hypertension study): study protocol for a randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Verdecchia, et al.	Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial.	No hipertensos
Viswanathan, et al.	Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review	Revisión sistemática
Wagner, et al.	Personal health records and hypertension control: a randomized trial.	No suficiente información estadística
Wang, et al.	Economic evaluation of telephone self-management interventions for blood pressure control.	Estudia otras variables
Weltermann, et al.	Hypertension management in primary care: study protocol for a cluster randomized controlled trial.	Protocolo de ensayo clínico
Wessler, et al.	Evaluating the safety and efficacy of sodium-restricted/Dietary Approaches to Stop Hypertension diet after acute decompensated heart failure hospitalization: design and rationale for the Geriatric Out of hospital Randomized MEal Trial in Heart Failure (GOURMET-HF).	Protocolo de ensayo clínico

Whittle, et al.	A Randomized Trial of Peer-Delivered Self-Management Support for Hypertension.	No suficiente información estadística
Williams, et al.	A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial.	No hipertensos
Yu, et al.	Effectiveness of a community-based individualized lifestyle intervention among older adults with diabetes and hypertension, Tianjin, China, 2008-2009.	No suficiente información estadística
Zang, et al.	Effect on blood pressure of a continued nursing intervention using chronotherapeutics for adult Chinese hypertensive patients.	No suficiente información estadística
Zoellner, et al.	H.U.B city steps: methods and early findings from a community-based participatory research trial to reduce blood pressure among African Americans.	No suficiente información estadística
Zullig, et al.	The Cardiovascular Intervention Improvement Telemedicine Study (CITIES): rationale for a tailored behavioral and educational pharmacist-administered intervention for achieving cardiovascular disease risk reduction.	Protocolo de ensayo clínico
Zullig, et al.	Behavioral interventions to improve hypertension control in the Veterans Affairs healthcare system.	Revisión sistemática

