

## **PERSISTENCIA EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENTRE DIFERENTES GRUPOS TERAPÉUTICOS Y COMPARACIÓN ENTRE COMBINACIONES A DOSIS FIJAS DE ARA II + BLOQUEANTES CÁLCICOS VS. IECA + BLOQUEANTES CÁLCICOS**

*PERSISTENCE IN DRUG THERAPY OF HYPERTENSION AMONG DIFFERENT TREATMENT GROUPS AND COMPARISON BETWEEN FIXED-DOSE COMBINATIONS OF ARA II + CALCIUM CHANNEL BLOCKERS VS ACE INHIBITORS + CALCIUM CHANNEL BLOCKERS*

Gabriel Darío Waisman, Leonardo Guillermo Garfi, Gustavo Hernán Izbizky, Juan José Tortellá

---

### **Resumen**

**Introducción:** La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica, y prevalente, que requiere un tratamiento sostenido en el tiempo donde existen medidas farmacológicas y no farmacológicas para su control. La “persistencia” es la continuidad de los tratamientos farmacológicos. Conocer cual es la persistencia de los diferentes grupos terapéuticos antihipertensivos podría ayudar a priorizar aquellos con mejores resultados. El objetivo es describir la persistencia al tratamiento antihipertensivo en una cohorte de pacientes utilizando diferentes métodos y comparar la persistencia en los diferentes grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la HTA.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, de cohorte retrospectiva utilizando bases de datos secundarias obtenidas durante la dispensación de medicamentos y de los registros hospitalarios electrónicos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Población adulta con diagnóstico de HTA y seguimiento por 2 años.

**Resultados:** Los diuréticos, betabloqueantes de primera generación e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son los grupos con la caída más importante en la persistencia. Los antagonistas de la angiotensina en monoterapia o junto con diurético y los betabloqueantes de segunda generación demostraron los mejores resultados de persistencia. La persistencia nunca llegó al 60% de los pacientes tratados a los 2 años.

**Conclusión:** Pese a haber realizado la medición de la persistencia a través de distintos métodos los resultados fueron similares y demostraron una baja persistencia al tratamiento antihipertensivo. No encontramos variables extra farmacológicas que pudieran explicar la diferente persistencia en los diferentes grupos terapéuticos.

### **Abstract**

**Introduction:** High blood pressure (HBP) is a prevalent and chronic disease, requiring pharmacologic and nonpharmacologic sustainable treatment to achieve control. “Persistence” is the continuity of pharmacological treatments. Knowing the persistence of antihypertensive therapy groups could help prioritize those with better results. The aim is to describe the persistence to antihypertensive therapy in a cohort of patients using different methods and compare the persistence of different pharmacological groups used for hypertension treatment.

**Materials and Methods:** Observational, retrospective cohort using secondary databases obtained during drug dispensing and electronic hospital records from the Hospital Italiano de Buenos Aires. Adult population with diagnosed hypertension and monitoring for two years.

**Results:** Diuretics, beta-blockers and first generation of angiotensin converting enzyme are the groups with the largest fall in persistence. Angiotensin antagonists in monotherapy or in combination with beta-blockers and diuretic second generation showed the best results of persistence. Persistence never reached 60% at 2 years.

**Conclusion:** Despite having measure persistence through different methods the results were similar and showed low persistence to antihypertensive therapy. We found no pharmacological extra variables that could explain the persistence in different therapeutic groups.

## Introducción

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica, y prevalente, que requiere un tratamiento sostenido en el tiempo donde existen medidas no farmacológicas como el control de la ingesta de sodio, el control del peso corporal adecuado y la actividad física regular.

Cuando estas medidas no son suficientes para el control de las cifras tensionales, se instaura tratamiento farmacológico para evitar las consecuencias de la hipertensión a largo plazo, por ejemplo, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca entre otros <sup>(1, 2, 3)</sup>.

Aunque la morbimortalidad por las consecuencias de la hipertensión arterial no controlada es bien conocida, inclusive por el público en general, existen en la actualidad según diversos reportes muchos pacientes que deberían ser tratados con fármacos y no lo están, en una cifra cercana al 40%

De los que están tratados con fármacos, aproximadamente un 54%, no están debidamente controlados. Esto se debe, principalmente, a que existe una gran tasa de deserción al tratamiento farmacológico por múltiples motivos, siendo reportados como los más relevantes los eventos adversos, la accesibilidad, el costo económico y la necesidad de cumplir con varias tomas al día de la medicación.<sup>(4)</sup>

En general, estos tratamientos son prolongados o de por vida, y a veces complejos porque la mayoría de los pacientes necesitan recibir más de un fármaco, los cuales actúan por vías diferentes <sup>(5)</sup>. Cuanto más comprimidos tienen que tomar los pacientes, más fácil es que desistan del tratamiento.

La "persistencia" es la continuidad en el tiempo de los tratamientos farmacológicos instaurados. A la hora de analizar bases de datos secundarias o bases administrativas es importante lograr evaluar la persistencia desde una perspectiva bidimensional: por un lado, cuanto tiempo logro el paciente tomar la medicación en su esfuerzo de tratar su enfermedad (duración del tratamiento) y por otro lado, si tomó suficiente cantidad de medicación durante dicho periodo (intensidad del tratamiento).<sup>(5)</sup>

La persistencia a algunos tratamientos farmacológicos, entre ellos los antihipertensivos, medida de cualquier manera esta aceptada como un marcador de calidad de atención.

Además se sabe que la falta de adherencia a tratamientos prolongados son causales de morbilidad y mortalidad evitables, así como de incremento innecesario de los costos en atención de la salud.<sup>(6)</sup>

Un paciente que no es persistente, tiene más riesgo de desarrollar los outcomes negativos de la HTA no tratada, tal como se menciona en otros estudios <sup>(7)</sup>. Es importante conocer cual es la persistencia de los pacientes a los diferentes tratamientos para priorizar aquellos en los cuales se muestren más persistentes.

Cuando los pacientes hipertensos requieren de más de una droga para su control efectivo, se ha demostrado que la utilización de combinaciones fijas en un solo comprimido mejora la adherencia de los pacientes en los tratamientos a largo plazo <sup>(8, 9)</sup>.

La asociación entre fármacos que tienen como blanco de acción al sistema renina angiotensina y los bloqueantes de los canales de calcio ha resultado efectiva en la práctica clínica y avalada por diversos estudios <sup>(10, 11)</sup>. En la actualidad, este esquema combinado es de amplia utilización en diferentes escenarios clínicos.

Uno de los factores típicamente asociados a la persistencia es el perfil de efectos adversos de drogas utilizadas así como la efectividad de las mismas. Existen evidencias de similar efectividad clínica entre los bloqueantes del receptor de Angiotensina (ARA II) y los inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina (IECA), aunque la incidencia de efectos adversos parecerían diferir entre pacientes tratados con diferentes tipos de fármacos.

En nuestro medio, no se conocen cifras de la persistencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo ni en forma global ni para cada uno de los grupos terapéuticos más utilizados. Contar con esta información puede ser útil para conocer qué ocurre con los tratamientos prescritos en la vida real, que es la que ocurre cuando los pacientes deben seguir siendo medicados y no lo son.

Hay interés especial en explorar el uso de combinaciones fijas de antihipertensivos, ya que las mismas presuponen menor cantidad de tomas diarias y por ende permiten hipotetizar que los pacientes tratados con combinaciones presentan mayor persistencia en el tiempo. La comparación de la persistencia en-

tre diferentes combinaciones fijas resultará de utilidad en las recomendaciones que puedan realizarse a los pacientes que potencialmente deban utilizarlas.

La generación de grandes bases de datos administrativas que son llenadas en el transcurso de las dispensaciones de fármacos brindan una oportunidad para el uso secundario de la información que contienen a los fines de poder explorar cuán persistentes son los pacientes con sus medicamentos a lo largo del tiempo. Si bien esas bases de datos no contienen toda la información que permita cálculos detallados para cada caso, se han desarrollado diferentes métodos para poder inferir la persistencia a partir de los datos que se recolectaron con fines no asistenciales<sup>(12, 13, 14)</sup>. Hasta ahora, en nuestro medio no contamos con experiencias que publiquen este tipo de resultados al analizar grandes bases de datos en forma secundaria.

Por último, no existe a la fecha una única manera de describir la persistencia al tratamiento farmacológico que sea uniformemente aceptada. La recomendación es utilizar varias de ellas para observar el mismo fenómeno y ver si las tendencias en un modelo de medición de la persistencia se mantienen en los otros, con la idea de encontrar causas que lo expliquen en forma consistente<sup>(12)</sup>.

La presente investigación está motivada por el interés en explorar la persistencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo utilizando por primera vez una base de datos secundaria en nuestro medio.

### Hipótesis

La persistencia en el tratamiento con fármacos antihipertensivos cae a lo largo del tiempo en forma sostenida e importante.

La persistencia en el tratamiento farmacológico de los pacientes hipertensos es diferente con combinaciones fijas de ARAll+amlodipina que con IECA+amlodipina, para ejemplificar la forma de medir persistencia con modelos más avanzados.

### Objetivo primario

Describir la persistencia en el tratamiento con todos los antihipertensivos en una cohorte de pacientes hipertensos del Hospital Italiano de Buenos Aires utilizando diferentes enfoques

para la valoración de la persistencia.

Comparar la persistencia en los diferentes grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial.

### Objetivos secundarios

- Analizar comparativamente la persistencia al tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial entre combinaciones fijas de ARAll+bloqueantes cálcicos versus IECA+bloqueantes cálcicos en una población de pacientes hipertensos del Hospital Italiano de Buenos Aires utilizando un enfoque que considere además un componente de dosis diaria
- Detectar el impacto de diferentes características demográficas y de la salud cardiovascular en la persistencia
- Determinar si los pacientes persistentes en cada tratamiento presentan mejores resultados de salud en términos de mortalidad, internaciones y eventos cardiovasculares mayores

### Materiales y Métodos

#### Diseño

Estudio observacional, de cohorte retrospectiva utilizando bases de datos secundarias obtenidas durante la dispensación de medicamentos. Análisis de base de datos secundaria de los registros hospitalarios electrónicos.

#### Ámbito

Hospital Italiano de Buenos Aires. Es un Hospital universitario de alta complejidad, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con 650 camas de internación, con 30000 egresos anuales, más de 2.000.000 de consultas ambulatorias por año, con un sistema informatizado que incluye historia clínica electrónica (HCE) que contiene un Sistema de Prescripción Electrónica integrado (15, 16) y que brinda una cobertura de salud (Plan de Salud) que atiende a aproximadamente 130.000 afiliados adultos mayores de 17 años.

El Plan de Salud cuenta con una red de farmacias donde dispensa los tratamientos a sus afiliados.

#### Bases de Datos

Se analizó la base de datos pertenecientes a los sistemas de Farmacias del Prepago. La misma cuenta con un registro de cada una de las dispensaciones realizadas siendo los datos fundamentales la fecha de los retiros, la medi-

cación dispensada y la cantidad de envases entregados. Los datos filiatorios de los sujetos provienen del padrón institucional. La HCE provee los datos clínicos como las comorbilidades, los eventos clínicos y la mortalidad.

### **Población**

Pacientes adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico de hipertensión arterial pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano.

### **Período Estudiado**

El estudio comprende 2 años desde la inclusión del paciente en el estudio.

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de Inclusión:**

- 1 Pacientes mayores de 18 años al comienzo del periodo de observación
- 2 Pacientes con ingreso al Plan de Salud al menos seis meses antes del inicio del periodo de observación.
- 3 Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial al menos seis meses antes del periodo de observación.
- 4 Pacientes que hayan recibido una dispensación de cualquier medicamento antihipertensivo entre el 01/01/2008 al 31/12/2009. El Anexo I muestra los grupos de fármacos incluidos

### **Definiciones**

**Paciente Hipertenso:** es definido así cuando el mismo presenta el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) en los problemas de su HCE.

**Fecha Índice:** es la fecha en la cual la base de datos registra la primera dispensación de cualquiera de las combinaciones estudiadas

**Persistencia:** aunque no existe una definición estándar para el término, es una herramienta que debe capturar información sobre la conducta de los pacientes en relación a la consistencia y puntualidad a la hora de tomar la medicación. A los fines de este estudio, mediremos la persistencia a ambas combinaciones utilizando diferentes aproximaciones:

Para todos los grupos farmacológicos analizados:

- Modelo Aniversario <sup>(14)</sup>

Según este modelo, se considera persistente a aquellos pacientes que registren una dispensación al año de la fecha índice, considerando como ventana al periodo que se extiende desde 30 días antes a 30 días después de la fecha índice más un año. Como resultado se obtendrá para cada paciente una variable dicotómica del tipo "Persistente" o "No Persistente".

Los sujetos que a fines del primer año sean considerados "No Persistentes" no se incluyen para el análisis del año subsecuente.

Se obtendrá una Tasa de Persistencia Global al año y a los dos años para todos los fármacos antihipertensivos utilizando este modelo y también las Tasas de Persistencia por Grupo Terapéutico. La persistencia por este método puede expresarse en forma "porcentual" (porcentaje de pacientes que resultan persistentes en cada período estudiado) o bien en forma "absoluta" (número total de pacientes persistentes en cada período).

Se compararán las tasas obtenidas en forma Global con las de cada Grupo Terapéutico. Se despejará el impacto que tienen las características demográficas y el resto de los factores de riesgo para determinar si las diferencias observadas sólo obedecen al Grupo Terapéutico con el que el paciente estaba siendo tratado o existen variables asociadas que lo expliquen.

- Modelo de Cantidad Mínima de Reaprovisionamiento (Minimun Refill) <sup>(14)</sup>

Según este modelo, se consideró persistentes a los pacientes que registren al menos tres dispensaciones dentro de un período de seis meses desde la fecha índice. Como resultado se obtendrá para cada paciente una variable dicotómica del tipo "Persistente" o "No Persistente" cada seis meses durante los dos años de observación. Los sujetos que a fines de un semestre sean considerados "No Persistentes" no se incluyen para el análisis de semestres subsecuentes.

También se obtendrá una Tasa de Persistencia Global para todos los fármacos antihipertensivos utilizando este modelo y también una Tasa de Persistencia por Grupo Terapéutico. Se compararán las tasas obtenidas en forma Global con las de cada Grupo Terapéutico para cada semestre.

La persistencia por este método también puede expresarse en forma "porcentual" (porcentaje de pacientes que resultan persistentes en cada período estudiado) o bien en forma "absoluta" (número total de pacientes persistentes en cada período).

Se despejará el impacto que tienen las características demográficas y el resto de los factores de riesgo para determinar si las diferencias observadas sólo obedecen al Grupo Terapéutico con el que el paciente estaba siendo tratado

o existen variables asociadas que lo expliquen.

- Secuencia de Reaprovisionamiento Puro (Refill Sequence) <sup>(14)</sup>

Según este modelo, se considerará persistentes a los pacientes que registren en la base de datos al menos una dispensación dentro de un período de gracia fijo de 60 días a partir de la última dispensación comenzando por la fecha índice. Este modelo no toma en cuenta la cantidad dispensada y considera como criterio de persistencia solamente la continuidad en el tiempo de los retiros.

Como resultado se obtendrá para cada paciente una variable dicotómica del tipo "Persistente" o "No Persistente" para cada uno de los retiros. Los sujetos que luego de un retiro son "No Persistentes" no se incluyen para los análisis posteriores.

El análisis seguirá los mismos lineamientos que en los modelos anteriores.

Ninguno de estos métodos mencionados considera la cantidad de comprimidos dispensados en cada fecha. Si bien este es un dato que parece restar precisión a la estimación, es el que puede utilizarse cuando no se conoce exactamente cual es la dosificación del paciente para cada droga, como pueden ser muchos de los medicamentos analizados en el estudio por ser el tratamiento farmacológico de la hipertensión un tratamiento "a medida" para la necesidad de cada sujeto a lo largo del tiempo.

Solamente para el análisis de la persistencia de las combinaciones fijas enunciadas en el objetivo secundario:

- Proporción de Días Cubiertos (PDC) <sup>(14)</sup>

Este método incluye la cantidad de comprimidos dispensados en cada período de análisis, asumiendo que la posología adecuada para estas combinaciones fijas es de un comprimido diario. De esta forma, se considera persistente a aquel paciente que registra en la base de datos retiros de cantidades equivalentes o mayores a las necesarias para cubrir el 75% de los días de un semestre.

Como resultado se obtendrá para cada paciente una variable dicotómica del tipo "Persistente" o "No Persistente" para cada uno de los períodos. Los sujetos que al fin de un período son "No Persistentes" no se incluyen para los análisis posteriores. Los sujetos que al fin de un período son denominados "Persistentes"

continúan siendo analizados en el período siguiente tomándose como inicio siempre a la fecha índice.

Solo se medirá la tasa de persistencia para las combinaciones fijas de IECA+Bloqueantes Cálcidos y ARAll+Bloqueantes Cálcidos. Se comparará la tasa de persistencia entre los pacientes tratados con ambas combinaciones.

- Modelo Híbrido: Combina Refill Sequence y PDC <sup>(14)</sup>

Este modelo es una derivación del modelo secuencial ya descrito, con la salvedad que en lugar de analizar las dispensaciones en períodos fijos de tiempo, se lo hará considerando las cantidades dispensadas al paciente y calculando el período del próximo reaprovisionamiento para cumplir con el 80% de los días cubiertos. Los pacientes que llegada la fecha estimada para reaprovisionarse no lo hayan hecho, serán considerados "No Persistentes" y retirados del análisis posterior.

En este modelo, cada paciente aporta un determinado período de tiempo como "Persistente" a partir de la fecha índice. Se compararán los tiempos de persistencia entre los pacientes tratados con las distintas combinaciones del estudio.

Solo se medirá la tasa de persistencia para las combinaciones fijas de IECA+Bloqueantes Cálcidos y ARAll+Bloqueantes Cálcidos. Se comparará la tasa de persistencia entre los pacientes tratados con ambas combinaciones.

### **Variables a evaluar**

#### **Variables explicativas:**

Se consideraron variables explicativas la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades de alto riesgo vascular que se definen de acuerdo al registro en la HCE, sea su fecha de registro anterior a la fecha de inicio del tratamiento con las combinaciones estudiadas. Se recabó:

- Diabetes
- Enfermedad Coronaria
- Infarto Agudo de Miocardio
- Insuficiencia Cardiaca
- Accidente Cerebrovascular
- Arteriopatía Periférica
- Insuficiencia Renal Crónica
- Tabaquismo

Estas variables se dicotomizaron en las categorías ausente o presente de acuerdo a los

registros en la Historia Clínica Electrónica de cada uno de los sujetos.

Variable de resultado:

La variable de resultado a evaluada fue la persistencia en el tratamiento farmacológico de acuerdo a la definición brindada para cada modelo.

Se calculó la persistencia en el tratamiento farmacológico antihipertensivo global y fue usado como referencia para las comparaciones contra cada uno de los grupos terapéuticos.

Se intentó realizar comparaciones entre la persistencia entre grupos siempre que sea posible.

### Análisis Estadístico

Se analizó la base de datos del sistema de dispensaciones de farmacia, que contiene la totalidad de las transacciones realizadas durante el período del estudio y que corresponde al universo posible. La dispensación repetida en farmacias se asumió como sustituto del consumo y fue la base para el cálculo de la persistencia en el tratamiento.

Se realizó un análisis univariado entre la persistencia al tratamiento y las diferentes covariables. Para las comparaciones se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución, con los ajustes correspondientes para las comparaciones múltiples.

El análisis de la distribución estadística de los tiempos de “fallo” (no persistencia) se llevó a cabo utilizando el método de Kaplan-Meier, utilizando el Logrank test para el contraste univariado. Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox). Se ajustó el análisis por edad del sujeto al inicio del tratamiento y presencia de comorbilidades (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, tabaquismo). Se eligieron las covariables basados en la capacidad de registro, la importancia clínica y en la completitud de los datos. Las hipótesis de proporcionalidad de riesgo se verificó por métodos analíticos y gráficos.

Para comparación de resultados en salud de pacientes persistentes versus no persistentes se confeccionó tablas de contingencia para cada grupo y se utilizaron pruebas para com-

paración de proporciones (Chi Cuadrado o Fisher Exact Test) según corresponda, considerándose estadísticamente significativa valor de p menor a 0,05.

### Daños o complicaciones

No se esperan daños o complicaciones debido a que solo se trabajará retrospectivamente con datos desvinculados y se asegura el adecuado manejo de la confidencialidad.

Consideraciones Éticas

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, de análisis de base de datos secundaria de los registros hospitalarios donde los datos serán manejados sin identificación de los pacientes.

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente.

De lo antedicho se desprende que no fue necesario obtener el Consentimiento Informado de los participantes.

### Resultados:

En las tablas 1, 2 y 3 se muestran las características demográficas, la cantidad de pacientes por grupo terapéutico y las comorbilidades de la población incluida en el estudio.

Población	21208
Edad (media ± DS)	70,8 (11,2)
Sexo femenino (%)	13110 (61,8)
Internaciones (%)	7839 (37,0)
Número de internaciones (mediana, intervalo IQ)	2 (1-3)
Días de internaciones (mediana, intervalo IQ)	6 (2-25)

Tabla1

Tabla 2 - Comorbilidades	n(%)*
DLP	10048 (47,4)
Tabaquismo	4560 (21,5)
Enfermedades coronarias	3788 (17,9)
DBT	3402 (16,0)
ACV	163 (7,7)
Insuficiencia cardíaca	1246 (5,9)
Insuficiencia renal	1057 (5,0)
Arteriopatía periférica	857 (4,0)

Tabla 2

tabla 3 - Tipo de Droga	n (%)
Cualquier Antihipertensivo	21208 (100,0)
ARA II	4518 (21,3)
ARA II + Bloqueantes calcicos	182 (0,9)
ARA II + Diureticos	1818 (8,6)
Betabloqueantes 1ª generación	6945 (32,8)
Betabloqueantes 2ª generación	3411 (16,1)
Bloqueantes cálcicos	70,34 (33,2)
Diureticos	4949 (23,3)
IECA	8796 (41,5)
IECA + Bloqueantes cálcicos	406 (1,9)
IECA + Diureticos	2403 (11,3)

Tabla3

### Análisis según el Modelo Aniversario:

La tabla 4 muestra la persistencia según el Modelo Aniversario, medida al primero y segundo año con respecto al basal, considerando la persistencia a cualquier tratamiento farmacológico antihipertensivo (figura 1) y por cada grupo terapéutico (figura 2).

No se encontraron diferencias significativas en el análisis multivariado de la persistencia explicables por las variables estudiadas.

### Análisis según el Modelo Minimun Refill

La tabla 5 muestra la persistencia según el Modelo Aniversario, medida al primero y segundo

año con respecto al basal, considerando la persistencia a cualquier tratamiento farmacológico antihipertensivo (figura 3) y por cada grupo terapéutico (figura 4). El análisis multivariado para ponderar el efecto de las comorbilidades sobre la persistencia arrojó resultados no significativos.

### Análisis según Modelo Refill Sequence

En este modelo es posible realizar un gráfico de Kaplan-Meier que evidencia la persistencia en forma global al tratamiento farmacológico antihipertensivo (figura 5) y también comparar por los diferentes grupos terapéuticos (figura 6).

No se obtuvieron valores significativos en el análisis multivariado.

Como primera aproximación a la comparación de la persistencia entre las combinaciones fijas ARA II + BC y IECA + BC se obtuvo el gráfico de la figura 7. El log rank test para esta comparación arroja un valor significativo con una  $p < 0.001$

### Análisis según el Modelo Proporción de Días Cubiertos (PDC)

La tabla 6 muestra la persistencia según el modelo de proporción de días cubiertos de los dos grupos de interés tanto en forma porcentual como absoluta, obteniendo el gráfico de la figura 8.

### Análisis de la persistencia según el Modelo Híbrido:

Este método se utilizó para comparar las combinaciones fijas ARA II + BCC versus IECA + BCC.

Se realizó un gráfico de Kaplan Meier, figura 9. No se encontraron diferencias significativas en la persistencia al tratamiento entre los grupos utilizando este modelo.

Cabe considerar que este es el método más "estricto" para valorar la persistencia, por lo cual los pacientes rápidamente dejan de ser persistentes y se nota una caída abrupta a los pocos meses de iniciado el seguimiento.

### Conclusiones y Discusión

Pese a haber realizado la medición de la persistencia a través de varios métodos distintos los resultados fueron similares con todos ellos, y en general, demostraron una baja persisten

### Análisis según el Modelo Aniversario

Tabla 4 - Modelo Aniversario

Grupos terapéuticos	Basal	1er año	2do año
Cualquier Antihipertensivo	21208 (100,0)	15825 (74,1)	13270 (62,6)
ARA II	4518 (100,0)	3063 (67,8)	2474 (54,7)
ARA II + Bloqueantes calcicos	182 (100,0)	83 (45,6)	54 (29,6)
ARA II + Diureticos	1818 (100,0)	1246 (68,5)	1011 (56,6)
Betabloqueantes 1ª generación	6945 (100,0)	4158 (59,8)	2859 (41,1)
Betabloqueantes 2ª generación	3411 (100,0)	2411 (70,6)	2011 (58,9)
Bloqueantes calcicos	7034 (100,0)	4731 (67,2)	3835 (54,5)
Diureticos	4949 (100,0)	2217 (44,8)	1352 (27,3)
IECA	8796 (100,0)	4891 (55,6)	3360 (38,2)
IECA + Bloqueantes calcicos	406 (100,0)	277 (68,2)	208 (51,2)
IECA + Diureticos	2403 (100,0)	1533 (63,8)	1186 (49,3)

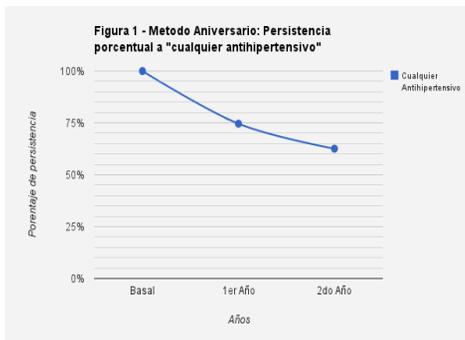


Fig. 1

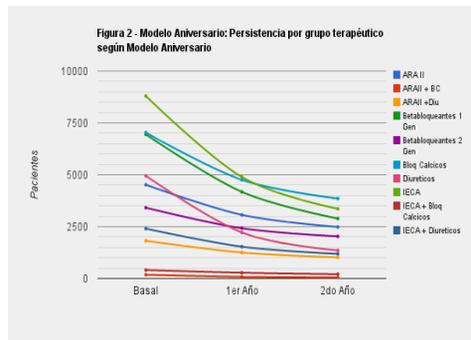


Fig 2

### Análisis según Modelo Minimun Refill

Tabla 5 - Modelo Minimun Refill

Tipo de Droga	Basal	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 3	Semestre 4
Cualquier Antihipertensivo	21208 (100,0)	17817 (84,0)	14971 (70,6)	13488 (63,6)	12584 (59,3)
ARA II	4518 (100,0)	3695 (81,8)	3080 (68,2)	2714 (60,1)	2455 (54,3)
ARA II + Bloqueantes calcicos	182 (100,0)	110 (60,4)	82 (45,1)	71 (39,0)	61 (33,5)
ARA II + Diureticos	1818 (100,0)	1515 (83,3)	1256 (69,1)	1123 (61,8)	1035 (56,9)
Betabloqueantes 1ª generación	6945 (100,0)	5139 (74,0)	3608 (52,0)	2927 (42,1)	2451 (35,3)
Betabloqueantes 2ª generación	3411 (100,0)	2849 (83,5)	2394 (70,2)	2134 (62,6)	3704 (52,7)
Bloqueantes calcicos	7034 (100,0)	5744 (81,7)	4642 (66,0)	4079 (58,0)	3704 (52,7)
Diureticos	4949 (100,0)	2420 (48,9)	1513 (30,6)	1109 (22,4)	878 (17,7)
IECA	8796 (100,0)	6030 (68,6)	4026 (45,8)	3046 (34,6)	2428 (27,6)
IECA + Bloqueantes calcicos	406 (100,0)	336 (82,8)	276 (68,0)	238 (58,6)	212 (52,2)
IECA + Diureticos	2403 (100,0)	1979 (82,4)	1588 (66,1)	1362 (56,7)	1218 (50,7)

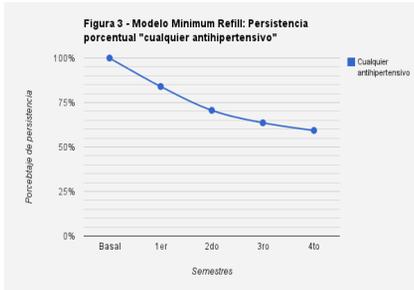


Fig. 3

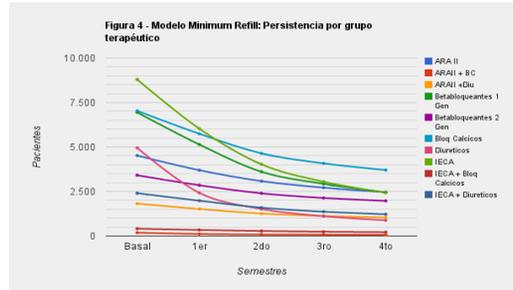


Fig.4

Analisis según modelo Refeill Sequence

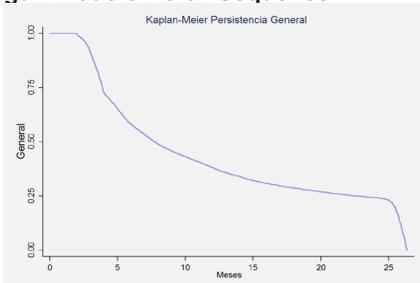


Fig. 5

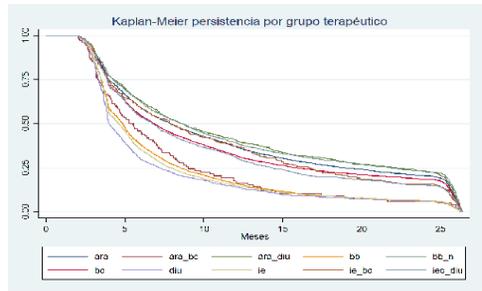


Fig.6

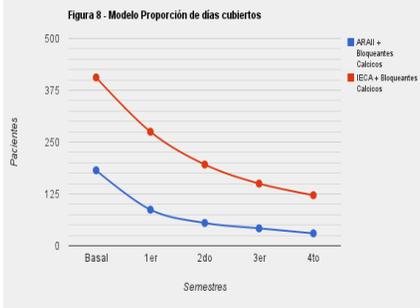


Fig.7

Modelo Proporción de Días Cubiertos

Tabla 6 - Modelo Híbrido

Tipo de Droga	Basal	1er	2do	3er	4to
ARA II + Bloqueantes calcicos	182 (100,0)	87 (47,8)	55 (30,2)	42 (23,1)	30 (16,5)
IECA + Bloqueantes cálcicos	406 (100,0)	275 (67,7)	196 (48,3)	150 (36,9)	122 (30,0)

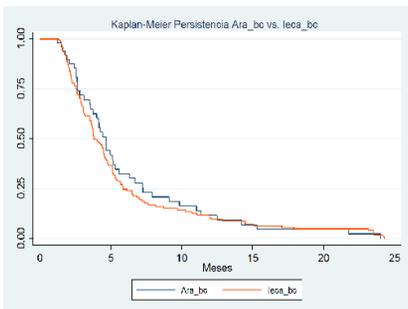


Fig.8

Persistencia según Modelo Híbrido

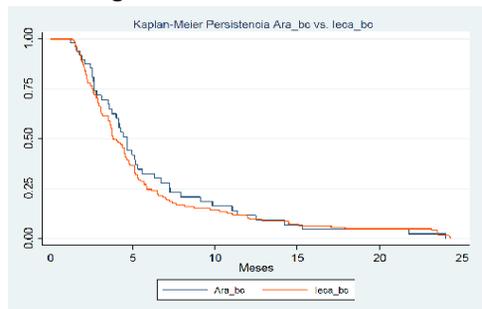


Fig.9

cia al tratamiento de la hipertensión arterial en el tiempo.

Los modelos utilizados, varían en cuanto a la complejidad de diseño. Los modelos aniversario y minimun refill son relativamente simples en cuanto a que no es necesario conocer la posología exacta que el paciente está recibiendo ni es necesario saber la duración de la prescripción para poder calcular la persistencia.

El modelo refill sequence aumenta la complejidad ya que requiere del cálculo de un periodo de ventana en el cual, en base a la droga que esté recibiendo el paciente, se considera que el paciente está cubierto.

Los modelos restantes requieren conocer la dosis que está recibiendo el paciente lo cual añade complejidad y como quedó claro en los resultados, probablemente subestima la persistencia.

#### **Análisis según el Modelo Aniversario:**

Teniendo en cuenta esto, nos parece importante conocer que no hay diferencias relevantes entre los modelos a la hora de medir la persistencia, lo cual le da valor a los modelos más sencillos, ya que simplifica la tarea y nos permite contar con datos farmacoepidemiológicos relevantes.

Los modelos más complejos y estrictos se adecuarían mejor a tratamientos crónicos con dosificaciones estandarizadas y pautas posológicas claras. El tratamiento de la hipertensión arterial no encaja dentro de esto último, en realidad se beneficia de la utilización de modelos más laxos, debido en gran parte a la diversidad de drogas y posologías.

En cuanto a los resultados, como era de esperar, los diuréticos, los betabloqueantes de primera generación y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son los grupos con la caída mas importante en la persistencia. En el otro extremo, los ARA II en monoterapia o junto con diurético y los betabloqueantes de 2da generación demostraron los mejores resultados de persistencia, siempre teniendo en cuenta que la persistencia nunca llegó al 60% de los pacientes tratados a los 2 años.

Es más si analizamos la persistencia a cualquier grupo terapéutico, lo cual contempla que el paciente pueda cambiar de grupo terapéutico durante toda la duración del periodo de es-

tudio, encontramos que la persistencia estuvo apenas por encima del 70% al año y del 60% a los dos años.

Algo llamativo que quedó evidenciado a través del presente trabajo es que las combinaciones a dosis fijas tengan una mejor persistencia frente al tratamiento a dosis libre. En este último punto, es importante resaltar que en nuestro medio, los antihipertensivos combinados a dosis fija tienen un costo de adquisición para los pacientes que es más elevado que los tratamientos de dosis libre, lo cual genera una nueva barrera para que los pacientes persistan tratados. Seguramente, las acciones de los sistemas sanitarios que tiendan a minimizar esta barrera económica facilitando el acceso a este tipo de medicamentos redundaría en mejores cifras de persistencia en el tiempo.

No encontramos variables extra farmacológicas que pudieran explicar la diferente persistencia en los diferentes grupos terapéuticos.

#### *Conflicto de Interés*

*Los autores del presente estudio no refieren ningún conflicto de interes.*

#### *Financiación*

*El laboratorio Novartis proveyó fondos para los honorarios de los investigadores.*

#### **Anexo 1. Grupos Farmacológicos que son tenidos en cuenta para el estudio**

Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

C09CA01 LOSARTAN

C09CA03 VALSARTAN

C09CA04 IRBESARTAN

C09CA06 CANDESARTAN

C09CA07 TELMISARTAN

#### **Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II + Diureticos**

C09DA01 LOSARTAN Y DIURETICOS

C09DA03 VALSARTAN Y DIURETICOS

C09DA04 IRBESARTAN Y DIURETICOS

C09DA06 CANDESARTAN Y DIURETICOS

C09DA07 TELMISARTAN Y DIURETICOS

#### **Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II + Bloqueantes Calcicos**

C09DB01 VALSARTAN Y AMLODIPINA

C09DB04 TELMISARTAN Y AMLODIPINA

CANDESARTAN Y FELODIPINA

C09DB06 LOSARTAN Y AMLODIPINA

#### **Betabloqueantes de primera generación**

C07AB02 METOPROLOL

C07AB03 ATENOLOL

#### **Betabloqueantes de primera generación + Diureticos**

C07BB02 METOPROLOL + DIURETICOS

C07BB03 ATENOLOL + DIURETICOS

#### **Betabloqueantes de segunda generación**

## ARTICULO ORIGINAL

C07AB07 BISOPROLOL

C07AB12 NEBIVOLOL

C07AG02 CARVEDILOL

### **Betabloqueantes de segunda generación + Diureticos**

C07BB07 BISOPROLOL Y DIURETICOS

CARVEDILOL Y DIURETICOS

### **Bloqueantes Cálccicos**

C08CA01 AMLODIPINA

C08CA02 FELODIPINA

C08CA05 NIFEDIPINA

C08CA13 LERCANIDIPINA

C08DB01 DILTIAZEM

### **Diureticos**

C03AA03 HIDROCLOROTIAZIDA

C03BA04 CLORTALIDONA

C03BA11 INDAPAMIDA

C03CA04 TORASEMIDA

C03EA01 HIDROCLOROTIAZIDA + AHORRADORES

POTASIO

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

C09AA01 CAPTOPRIL

C09AA02 ENALAPRIL

C09AA03 LISINOPRIL

C09AA04 PERINDOPRIL

C09AA05 RAMIPRIL

C09AA06 QUINAPRIL

C09AA07 BENAZEPRIL

C09AA10 TRANDOLAPRIL

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

#### **+ Diureticos**

C09BA02 ENALAPRIL Y DIURETICOS

C09BA03 LISINOPRIL Y DIURETICOS

C09BA04 PERINDOPRIL Y DIURETICOS

C09BA05 RAMIPRIL Y DIURETICOS

C09BA06 QUINAPRIL Y DIURETICOS

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

#### **+ Bloqueantes Calcicos**

BENAZEPRIL + AMLODIPINA

ENALAPRIL + DILTIAZEM

ENALAPRIL + FELODIPINA

C09BB05 RAMIPRIL + FELODIPINA

## **Bibliografía**

1. JAMA. 1991;265:3255-3264. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program.

2. JAMA. 2002;288:2981-2997. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial.

3. Lancet. 2003;362:1527-1535. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomized trials.

4. J Invest Med. 2003;51:373-385. Egan BM, Basile JN. Controlling blood pressure in 50% of all hypertensive patients: an achievable goal in the healthy people 2010 report?

5. Clin Ther. 2006 Sep;28(9):1411-24. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization.

6. Who - Adherence to long-term therapies: Evidence for action. 2003. ultima visita 25 marzo 2012. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/>

7. Med J Aust. 2008 Feb 18;188(4):224-7. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006.

8. BMC Fam Pract. 2008 Nov 6;9:61. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy.

9. Clin Drug Investig. 2008;28(11):713-34. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals.

10. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7(6):413-22. Fixed-dose combination antihypertensives and reduction in target organ damage: are they all the same?

11. Clin Drug Investig. 2010;30(9):625-41. doi: 10.2165/11538440-000000000-00000. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/valsartan.

12. Clin Ther. 2006;28:1411-1424. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy.

13. Ann Pharmacother. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1280-88. Measuring Prescription Adherence for Pharmaceutical Prescription Refills.

14. Am J Manag Care. 2005 Jul;11(7):449-57. Estimating Medication Persistency Using Administrative Claims Data.

15. 2001. InfoSUIS, 2001(11): p.4-7. Desarrollo e implementación de un Sistema de Prescripción Electrónica.

16. 2001. InfoSUIS, 2001(10): p. 3-6. Sistemas de Prescripción Electrónica