



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Asociación de Universidades CES, fundada en 1974 y reconocida en 1997

**ANÁLISIS DE PERSISTENCIA EN LA TOMA DE MEDICAMENTOS DE USO
CRÓNICO EN USUARIOS DE UN PROGRAMA DE REPOSICIÓN PERIÓDICA
DE MEDICAMENTOS SIN COSTO DURANTE DOS AÑOS EN COLOMBIA**

Presentado por:

María Carmen García Rodríguez

Álvaro Montenegro Montúfar

Asesora:

Mónica María Massaro C.

Universidad del Rosario - Universidad CES

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bogotá D.C, abril de 2017



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Instituto de Estudios y Desarrollo Social y Cultural del CES

**ANÁLISIS DE PERSISTENCIA EN LA TOMA DE MEDICAMENTOS DE USO
CRÓNICO EN USUARIOS DE UN PROGRAMA DE REPOSICIÓN PERIÓDICA
DE MEDICAMENTOS SIN COSTO DURANTE DOS AÑOS EN COLOMBIA**

Presentado por:

**María Carmen García Rodríguez
Álvaro Montenegro Montúfar**

Asesora:

**Mónica María Massaro Ceballos
Médica Especialista en Medicina de Laboratorio y Magíster en Epidemiología**

Trabajo de investigación para optar al título de:

MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA

Universidad del Rosario - Universidad CES

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bogotá D.C, abril de 2017

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

INDICE DE CONTENIDO:

	pág.
1. RESUMEN	7
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	16
2.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1 TERMINOLOGÍA Y DEFINICIONES	17
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	18
3.3 ETIOLOGÍA DE LA POBRE ADHERENCIA	20
3.3.1 Factores relacionados con la baja adherencia a terapias crónicas	22
3.3.2 Factores relacionados con la baja adherencia a anticonceptivos	24
3.4 IMPACTO DE LA ADHERENCIA EN TERAPIAS CRÓNICAS	24
3.5 PROGRAMAS DE PERSISTENCIA Y ADHERENCIA	27
3.5.1. MARCO REGULATORIO	27

3.5.2. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL IMPACTO DE PROGRAMAS DE PERSISTENCIA Y ADHERENCIA.	29
3.5.3 IMPACTO DE ESTRATEGIAS INDEPENDIENTES EN LA ADHERENCIA A TERAPIAS CRÓNICAS	34
3.6 ANÁLISIS DE COSTOEFFECTIVIDAD DE LOS INCENTIVOS FINANCIEROS	44
3.7 IMPACTO DE INTERVENCIONES COMBINADAS	49
3.7 EVIDENCIA CIENTIFICA SOBRE EL IMPACTO DE PROGRAMAS DE ADHERENCIA A ANTICONCEPTIVOS	50
3.9 MODELOS EVALUADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO	53
3.10 ESTADO DEL ARTE EN COLOMBIA	54
4. HIPÓTESIS	55
5. OBJETIVOS	56
5.1 OBJETIVO GENERAL	56
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
6. METODOLOGÍA	57

6.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	57
6.2 TIPO DE ESTUDIO	57
6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	57
6.4 CUADRO DE VARIABLES	58
6.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	61
6.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	61
6.7 PLAN DE ANÁLISIS	62
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
8. RESULTADOS	65
9. DISCUSIÓN	76
10. CONCLUSIONES	79
BIBLIOGRAFIA	80
ANEXO 1. PRINCIPIOS ACTIVOS INCLUIDOS EN EL PROGRAMA	89

RESUMEN

Introducción: La adherencia y persistencia a terapias farmacológicas son unas de las estrategias de prevención secundaria más discutidas y estudiadas a nivel mundial. En las últimas décadas ha crecido enormemente el interés en el rol que desempeñan en los resultados clínicos y sociales, por lo que diversos estudios han estudiado el impacto de diferentes técnicas pro-adherencia Vs el manejo habitual o la no intervención, arrojando que la mayoría de estas alternativas resultan ser más eficaces que la no intervención. Sin embargo, esto continúa siendo un reto para el personal de salud y la sociedad en general, no solo por los enormes gastos en salud que genera la falta de adherencia y persistencia a la medicación prescrita, sino también por su impacto negativo en la calidad de vida y mortalidad de la población en general.

Objetivo: Comparar la persistencia en la toma de medicamentos de uso crónico entre anticonceptivos, hipolipemiantes, flebotónicos, antihipertensivos y antirresortivos de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, de acuerdo a variables demográficas, de dispensación y del modelo de reposición, en pacientes adultos prescritos con estas terapias y seguidos durante dos años.

Pacientes y métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidados en una cohorte a partir de la base de datos de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo de operación nacional, diseñado para mejorar la adherencia y persistencia a medicamentos de varios grupos terapéuticos de uso crónico y anticonceptivos, en pacientes adultos (N= 57.576), residentes en 378 municipios de Colombia durante dos años de seguimiento.

Se consideró que un paciente es persistente a una terapia prescrita cuando el tiempo durante el cual continúa con el tratamiento fuera $\geq 80\%$ del periodo de seguimiento, en términos de frecuencia de recompra y tiempo de uso. Posteriormente se realizó un análisis bivariado con el fin de identificar la relación entre las variables del estudio y finalmente se evaluó el poder predictor de las variables estudiadas en la persistencia al uso de la terapia a los seis, 12 y 17 meses de tratamiento, a través de una regresión logística binaria.

Resultados: Las variables predictoras más relevantes para el desenlace de persistencia a los seis, 12 y 17 meses de tratamiento fueron la edad, (para anticonceptivos, hipolipemiantes y flebotónicos), el tipo de reposición para antihipertensivos, y el tipo de entrega para los antirresortivos.

Conclusión: La persistencia al uso de terapias de uso crónico y anticonceptivos, en el marco de un programa de reposición de medicamentos sin costo es de etiología multifactorial; donde están involucradas tanto variables propias del paciente como del medicamento y del modelo de reposición utilizado. La no persistencia al uso de los medicamentos estudiados fue alta en todos los grupos terapéuticos, lo cual es llamativo considerando que se trata de un programa de reposición de medicamentos totalmente gratuito.

Palabras clave (DeCS): Cumplimiento de la medicación; terapias crónicas; anticonceptivos; adherencia; persistencia; programa; reposición gratuita; reposición sin costo; medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Adherence and persistence to pharmacological therapies are of the most discussed and studied secondary prevention strategies worldwide. In the last decades, the interest in their role in clinical and social outcomes, has increased considerably; therefore, several research had studied the impact of different pro-adherence techniques compared to non-intervention (usual management), these alternatives have been more effective than non-intervention. However, it is still a challenge for clinicians and general society, not just because of the huge amount of health expenditures generated by the lack of adherence and persistence to prescribed medication, but also because of its negative impact on quality of life and mortality of general population.

Objective: Compare persistence to chronic contraceptives, lipid-lowerings agents, phlebotonic, antihypertensive and antiresorptive drugs in a non-cost periodic drug replacement program according to demographic, dispensing and replacement model variables in adult patients prescribed with these therapies and followed over two years.

Patients and methods: A case-control study nested in a retrospective cohort was conducted from a database of a national periodic drug replacement program without costs, designed to improve drug adherence and persistence in several therapeutic groups (N = 57,576), living in 378 towns of Colombia, during a two years' follow-up.

Persistence to a prescribed therapy is defined as frequency of repurchase and duration of use greater than 80% through the entire treatment. Subsequently, a bivariate analysis was performed to identify the association between studied

variables and finally their predictive power in persistence to the evaluated therapy after 6, 12 and 17 months, through a binary logistic regression.

Results: The most relevant predictor variables of persistence as an outcome at six, 12 and 17 months were: age (for contraceptives, lipid-lowering agents and phlebotonics), “type of replacement” for antihypertensives, and “type of delivery” for antiresorptives.

Conclusion: Persistence to chronic therapies and contraceptives, has multifactorial etiology in a no - cost drug replacement program; where patient's, drug's and replacement model variables are involved. Non-persistence to studied drugs was high in all therapeutic groups, which is striking considering that it is a totally free drug replacement program.

Keywords (MeSH): Medication compliance; chronic therapies; contraceptives; adherence; persistence; program; free replacement; non-cost replacement; medications.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante las últimas décadas se han producido importantes cambios en el mundo, tales como un mayor envejecimiento de la población, el desarrollo tecnológico, la evolución del rol de la mujer y la crisis económica, estos han creado un nuevo escenario en los enfoques y la organización de los servicios sanitarios. (2)

La esperanza de vida de la población mundial se ha incrementado de forma significativa. En países de la Unión Europea se prevé que el porcentaje de personas mayores de 65 años pasará del 16.1%, en el año 2.000, al 27.5% en el año 2.050. (2) Colombia sigue esta misma tendencia, presentándose en las últimas décadas un aumento progresivo en su población adulta mayor, lo cual representa un desafío en cuanto a políticas sociales y administración de recursos. Se espera que para el año 2.050 la población colombiana se aproxime a los 72 millones de personas y se estima que más del 20% serán mayores de 60 años. (2)

La mayoría de adultos mayores sufren de variadas patologías crónicas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas son la causa del 60% de las muertes a nivel mundial y representan el 75% del gasto sanitario público, además se calcula que, antes del año 2.020, estas supondrán el 60% de la carga global de la enfermedad y podrán ser responsables del 73% de las muertes en el mundo.(3)

En Colombia para el año 2.010 la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) evidenció una acelerada progresión en el patrón epidemiológico a partir de problemas carenciales y enfermedades transmisibles hacia causas de mortalidad de etiología compleja, relacionada con factores ambientales y estilos de

vida propios de sociedades más urbanizadas.(4) Por lo cual el Instituto Nacional de Salud (INS) y el Ministerio de Salud y Protección Social manifiestan su preocupación al evidenciar que en solo cinco años la participación de la enfermedad crónica creció del 76% al 83% (4) y que Colombia tiene la tasa de hospitalización más alta de América Latina (8.7% de la población es hospitalizada al año) (5).

Por otro lado, en las últimas décadas el rol de la población femenina ha tenido una de las más importantes transformaciones de la sociedad. Según la última Encuesta de Demografía y salud (ENDS), el porcentaje de adolescentes, de 15 a 19 años, madres o embarazadas del primer hijo o hija aumenta de 12.8 por ciento en 1990 a 20.5 por ciento en 2005, para luego disminuir a 19.5 por ciento en 2010 y a 17.4 por ciento en 2015 (6). Este cambio se hizo evidente, entre otras cosas, en la generación del uso de anticonceptivos modernos, en el progreso educativo y en la rápida irrupción de la mujer en el mercado laboral. Todo esto trajo consigo una transformación radical en las expectativas y las aspiraciones de las mujeres tanto en Colombia como en el mundo, las cuales comenzaron a valorar más su independencia económica y los logros educativos que las satisfacciones tradicionales de la vida familiar.

Sin embargo, aún nuestra sociedad sigue siendo testigo de un gran número de embarazos no programados en la población adolescente. Según últimas cifras del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) en Colombia se registran 408 nacimientos diarios cuyos padres están entre los 10 y los 19 años (7). Esta cifra es realmente alarmante cuando analizamos que el embarazo adolescente es causa y consecuencia de las más grandes inequidades de la sociedad, por lo que trabajar en su prevención es una de las prioridades del Gobierno Nacional y requiere la participación activa de toda la sociedad.

Todo esto confirma que tanto las patologías crónicas como los embarazos no programados se han convertido en un problema alarmante para la sociedad en las últimas décadas, con altos niveles de morbilidad e importantes consecuencias sobre el individuo, la familia y la humanidad. Adicionalmente, en la mayoría de los casos, estas condiciones requieren del uso de medicamentos a largo plazo, los cuales deben ser mantenidos sistemáticamente y exigen un comportamiento responsable y persistente.

El cumplimiento de la prescripción médica y el comportamiento humano relacionado con la salud y la enfermedad, han atraído la atención de innumerables investigadores y han aportado un gran campo de análisis dentro de disciplinas como la psicología de la salud; donde se considera una de sus principales líneas de investigación por ser un problema altamente relevante y no estar totalmente resuelto en cuanto a su definición, incidencia, evaluación, factores relacionados y estrategias para su manejo y control. (5)

Por otro lado, varios estudios han evidenciado que que el fracaso anticonceptivo se asocia principalmente con la baja adherencia (es decir, píldoras omitidas), y baja persistencia (suspensión en la toma o aplicación) (8). Se sabe que el cumplimiento total es difícil de lograr, ya que hasta el 81% de las mujeres omiten al menos a una píldora por ciclo, y hasta el 51% dejan de tomar tres o mas píldoras por ciclo (9).

En este contexto, la pobre adherencia a los tratamientos médicos prescritos para patologías crónicas o prevenir embarazos no deseados, entra a jugar un papel fundamental que afecta preponderantemente a mujeres en edad fértil y adultos mayores, por lo que se configura en un problema de salud pública (10). Algunos estudios han demostrado que hasta un 30% de las prescripciones médicas no son seguidas por los pacientes y que aproximadamente el 50% de la medicación

indicada para el tratamiento de enfermedades crónicas y prevención de embarazos no deseados es recibida inadecuadamente por los mismos. (11, 12)

Investigaciones estadounidenses han documentado los dramáticos efectos que la no adherencia genera (12, 13), la mortalidad asciende a alrededor de 125.000 muertes anuales y representa como mínimo el 10% de las hospitalizaciones en Estados Unidos (EE.UU) (11, 14) Adicionalmente, se ha argumentado que conlleva a un incremento substancial en morbilidad (14, 15) dado por resultados médicos subóptimos y baja calidad de vida. (16)

Adicionalmente, se ha estimado que los costos directos de la no adherencia a terapias crónicas en dicho país ascienden hasta \$290 billones de dólares anuales (10, 11, 17), sin embargo, los problemas de la adherencia a terapias crónicas han sido insuficientemente atendidos, habitualmente no se indaga al respecto y a pesar que la mayoría de los profesionales de la salud reconocen, de modo anecdótico, la existencia de grandes deficiencias a este nivel, habitualmente no intervienen ni monitorean su evolución (12).

La adherencia y persistencia es ampliamente variable y multifactorial, donde la influencia de los factores oscila de acuerdo con las particularidades de cada sistema de salud.(18) Por ejemplo, en Colombia en la mayoría de grupos poblacionales, uno de los factores relevantes es las barreras de acceso al sistema de salud, por lo que la población de estratos socioeconómicos medio y alto optan por consultas particulares y compra de productos comerciales, aunque esto signifique periódicamente pagar, en algunos casos, importantes sumas de dinero. Por su parte, la población de bajos ingresos económicos depende de las posibilidades y cobertura del sistema, donde la adherencia a terapias crónicas generalmente no resulta ser una tarea relevante para todos (13).

Según el Ministerio de Salud y Protección Social, en Colombia el gasto más representativo del sistema de salud está justificado por la provisión de los servicios de salud per se. Sin embargo, desde hace décadas se ha concluido que las intervenciones biomédicas tienen poco impacto en el estado de salud de las personas y que sólo las intervenciones encaminadas hacia la promoción de la salud, prevención de la enfermedad y el cuidado del medio ambiente, afectan al entorno y estilo de vida, produciendo cambios significativos en las condiciones de salud (4).

En las últimas décadas ha crecido el interés en el rol que desempeña la adherencia a terapias crónicas en los resultados clínicos y sociales. Diversos estudios han comparado el impacto de diferentes técnicas pro-adherencia Vs el manejo habitual o no intervención, arrojando que la mayoría de estas alternativas resultan ser más eficaces que la no intervención. (13)

En este mismo sentido, la reposición sin costo de medicamentos es una táctica pro-adherencia habitual en diversas latitudes, propuesta por entidades públicas y privadas, la cual es altamente costosa y requiere de una estructura administrativa, en ocasiones muy compleja.(19)

En diversos escenarios han sido propuestos algunos modelos y herramientas para favorecer la adherencia y la persistencia (20), tales como llamadas telefónicas periódicas, cupones, bonos de descuento, entrega de productos para prueba de uso, envío de mensajes de texto y correos electrónicos que alertan sobre la próxima terminación del medicamento, así como el desarrollo de aplicaciones para teléfonos móviles que le recuerdan al paciente tomar su medicación oportunamente, entre otros (21, 22). Sin embargo, hasta el momento son pocos los estudios que comparan la efectividad de estas estrategias, por lo cual no es bien conocido el impacto de cada una de ellas, lo que conlleva a un gasto

importante de recursos en la búsqueda de conseguir mejores resultados y menores costos en salud.

2.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Estudios relacionados con estrategias que buscan mejores cifras de adherencia a terapias crónicas y anticonceptivos, se hacen altamente relevantes dado que los costos económicos en los que se incurre al manejar las consecuencias de la no adherencia, son cada vez mayores; así mismo, las implicaciones en calidad de vida y evolución clínica de los pacientes se ven negativamente afectadas cuando se ignora la importancia de mantener y educar sobre este aspecto. Lo anterior da lugar a un persistente gasto de recursos económicos, embarazos no programados y frecuentes cambios de tratamiento debido a resultados clínicos insuficientes.

A través de este estudio se pretende aportar al vacío en el conocimiento sobre el impacto de una estrategia pro-adherencia y persistencia, lo cual podría ser de gran utilidad a instituciones y/o compañías interesadas en desarrollar estrategias para optimizar la adherencia y persistencia a terapias crónicas y anticonceptivos prescritos.

2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la persistencia y los factores asociados a la toma de medicamentos de diferentes grupos terapéuticos de uso crónico, en usuarios de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, durante dos años de seguimiento en Colombia?

3. MARCO TEÓRICO

3.1 TERMINOLOGÍA Y DEFINICIONES

La adherencia ha sido definida en gran variedad de formas, tal vez el concepto más ampliamente utilizado y aceptado es el que la define como el grado en el cual los pacientes toman su medicación tal y como su proveedor de salud se lo ha prescrito. (10) Por su parte, la no-adherencia, es definida como el principal determinante de la ineffectividad de los tratamientos médicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (23).

La adherencia ha sido medida a través de diferentes técnicas, tales como el conteo de pastillas, la observación directa, el análisis bioquímico de muestra sanguínea, el autoreporte, monitores electrónicos de medicación, bases de datos administrativas de solicitudes de medicamento en las farmacias, entre otras (24).

The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication Compliance and Persistence Workgroup, así como otros grupos de expertos han recomendado distinguir entre dos tipos de adherencia dado que tendrían diferentes efectos en los resultados medidos en salud, tales son: adherencia a medicamentos y persistencia en la toma de medicamentos; la adherencia a medicamentos es conocida como el seguimiento estricto a las recomendaciones médicas respecto al producto, la presentación, la dosis y la frecuencia. En contraste, la persistencia se refiere al acto de continuar el tratamiento prescrito por la duración que fue indicada, demarcado por el tiempo entre la primera y la última dosis.

Por otro lado, la OMS en su Informe Sobre La Salud en el Mundo publicado en el año 2008 define el término Políticas de Salud Pública como a todas aquellas

intervenciones específicas necesarias para hacer frente a los problemas sanitarios prioritarios mediante actividades transversales de prevención y promoción de la salud. Así mismo, el término Políticas en Otros Sectores se refiere a aquellas contribuciones a la salud que pueden llevarse a cabo mediante la colaboración intersectorial. Un programa de reposición sin costo de medicamentos como el que se evalúa en este estudio se cataloga como una colaboración intersectorial. (24)

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La no-adherencia y no-persistencia a terapias crónicas es un fenómeno relativamente común, algunas investigaciones han documentado consistentemente que entre el 20% y 30% de las prescripciones médicas no son seguidas adecuadamente, además, en promedio el 50% de la medicación indicada para el tratamiento de enfermedades crónicas es tomada de forma diferente a la recomendada por los proveedores de salud (11, 12). La baja adherencia no solo es un tema de alta prevalencia a nivel mundial, sino que también tiene elevados costos en salud particular y poblacional. (10, 11). Así mismo, evidencia sólida sugiere que los beneficios atribuibles a una mejor adherencia y persistencia a terapias crónicas podrían resultar con una relación de ahorro en costos, aproximadamente de 1:10. Se ha estimado que en Estados Unidos, la falta de adherencia a la medicación causa aproximadamente 125.000 muertes, al menos el 10% de las causas de admisión hospitalaria y un sustancial porcentaje de morbilidad y mortalidad (25).

A pesar de la evidenciada capacidad de muchos medicamentos para reducir la mortalidad y morbilidad, muchos pacientes no los usan según lo recomendado por los proveedores de salud (10, 14, 26). Aunque las consecuencias concretas de la adherencia y persistencia subóptimas a medicamentos varían mucho,

dependiendo de la condición tratada y el tratamiento prescrito, plantea claramente una amenaza para la salud de la población (11). Se ha identificado una mayor frecuencia de no-adherencia y no-persistencia en pacientes que usan medicamentos para patologías crónicas habitualmente asintomáticas como la hipertensión arterial y la dislipidemia. La literatura sugiere que entre el 20 y el 75% de los pacientes a quienes se les prescribe medicación para este tipo de patologías no se adhieren a la terapia durante el primer año de seguimiento (10).

Por otro lado, los anticonceptivos orales e inyectables siguen siendo unas de las formas más populares de anticoncepción entre las mujeres jóvenes. En el Reino Unido el 54% de las mujeres entre los 20-24 años utilizan la píldora anticonceptiva (27). Según lo reportado en la ENDS, en Colombia el uso de anticonceptivos por parte de mujeres en edad fértil pasó del 27% en 1964 a 92,5% en 2015, y los métodos anticonceptivos modernos más usados son el condón masculino, los inyectables y la píldora anticonceptiva, esta última es utilizada por aproximadamente el 15% de las mujeres con vida sexual activa (6). Después de la introducción de la anticoncepción, el nivel educativo de las mujeres en Colombia se ha identificado como la variable que más ha influido en el cambio del comportamiento reproductivo en Colombia. (6) Este importante cambio estuvo motivado no sólo por el deseo de reducir la fecundidad total, sino también por la intención de espaciar los nacimientos, para acomodar los planes de estudios y las oportunidades laborales de la mujer moderna (6).

Sin embargo, el éxito de este método depende en gran medida de la buena adherencia y persistencia al régimen diario prescrito. Los estudios internacionales sugieren que hasta el 47% de las mujeres no se adhieren totalmente al medicamento y el 22% omiten dos o más píldoras por ciclo (28). La falta o el olvido se denuncian como las principales razones para recurrir a la anticoncepción de emergencia en las mujeres que dependen de los anticonceptivos orales o

inyectables para la anticoncepción (27). Como es de suponerse entonces, una mala adherencia y/o persistencia a estos medicamentos se considera una causa primaria de embarazo no deseado en aquellas mujeres que dependen de este método anticonceptivo, lo cual es una preocupación importante para la salud pública (29).

3.3 ETIOLOGÍA DE LA POBRE ADHERENCIA

Aunque los expertos coinciden en que la baja adherencia a los medicamentos es un fenómeno generalizado con efectos de largo alcance, costoso individualmente y para el sistema de salud; las causas específicas y las soluciones al problema no son claras. Los estudios de observación centrados en los factores que causan la falta de adherencia a medicamentos, han demostrado que ésta tiene un comportamiento complejo con múltiples variables determinantes. Dichos factores pueden agruparse en cuatro niveles (2): los relacionados con las políticas de salud; los relacionados con el sistema de salud (3); los relacionados con el médico (4) y los relacionados con el paciente. (14)

Dado que las políticas en salud apoyan la estructura y funcionamiento de los sistemas de salud, estas impactan directamente en los factores sociales que afectan la capacidad del paciente para adherirse a las recomendaciones médicas; estos incluyen el acceso a la atención médica y la obligación de pagar total o parcialmente por el tratamiento médico. Por otro lado, algunas políticas de salud estructuradas por los entes gubernamentales pueden dar lugar a que la enfermedad se posicione como objetivo del sistema de salud por encima de las ganancias en salud y la integralidad en la atención. (30)

Por su parte, los factores del sistema de salud que afectan al cumplimiento de la

medicación incluyen las características de las redes de atención del sistema de salud, los sistemas de comunicación entre equipos interdisciplinarios, así como el acceso efectivo a un proveedor de salud que haga seguimiento a la respuesta de la medicación. En Colombia, por ejemplo, existen diferencias relevantes en el acceso efectivo y equidad entre poblaciones urbanas y rurales. Con base en la Encuesta de Calidad de Vida del año 2.013, hay una brecha importante entre la zona urbana y rural: 12% menor percepción de buena salud en esta última; 4% de menor percepción de prevalencia de enfermedad crónica; 10% menor acceso a servicios preventivos y 7% menor uso de servicios ambulatorios en caso de problema manifiesto de salud. Esto contrasta con una reducida diferencia del 2% en la cobertura de afiliación a la seguridad social (4). Por lo tanto, la comprensión de las formas de superar estas barreras a nivel del sistema, son particularmente importantes en el contexto de un tratamiento a largo plazo.

Sin embargo, suponiendo que un paciente tiene acceso a un proveedor de atención de salud quien prescribe una medicación apropiada, en la dosis correcta, y por la duración adecuada, los factores de los proveedores de salud relacionados con la falta de adherencia incluyen muchos problemas potenciales, por ejemplo, recurso humano con competencias y perfiles insuficientes, instrucciones incorrectas para la toma del medicamento, etiquetado insuficiente del envase del producto y la falta de información brindada al paciente sobre los beneficios, riesgos y alternativas de la medicación prescrita. Por ejemplo, el sistema de salud colombiano opera con un modelo de atención de casos agudos que no logra involucrar a los pacientes en su propio cuidado; este enfoque de la atención clínica es una barrera adicional para la promoción de la adherencia al tratamiento de enfermedades crónicas (31).

Adicionalmente, después de la implementación de Ley 100 de 1.993, se ha evidenciado una pérdida progresiva de competencias de ciertas profesiones en

áreas como la salud pública, comunicación, gestión, comprensión del contexto, humanización y calidez en la atención, en algunos casos, en las áreas clínicas, probablemente debido a que esta no previó los requerimientos cuantitativos y cualitativos del talento humano en salud para su implementación, ni el impacto que tendría sobre ellos (4).

Por otro lado, muchos factores del paciente subyacen en la falta de adherencia, por ejemplo, los pacientes pueden carecer de la capacidad cognitiva para entender la necesidad de la medicación o cómo tomarla, otros pueden no sentirse motivados a tomar el medicamento o pueden carecer de las habilidades y recursos que apoyan la adherencia (32, 33), tales como el acceso a un seguro médico o una rutina diaria que favorezca la toma del producto.

Los factores relacionados con el paciente que influyen en la adherencia difieren entre individuales y colectivos, por lo tanto, las intervenciones para mejorar la adherencia suelen ser multifacéticas y adaptadas a cada contexto, por ejemplo, las barreras cognitivas que pacientes con algunos trastornos psiquiátricos pueden presentar serán diferentes a las barreras asociadas con otras patologías crónicas.

3.3.1 Factores relacionados con la baja adherencia a terapias crónicas

La baja adherencia a terapias crónicas se ha asociado con una progresión más rápida de patologías crónicas, resultados adversos, mayor tasa de hospitalizaciones, morbilidad, muerte y un aumento en los costos de la salud, especialmente en pacientes con patologías como: dislipidemia (34, 35), diabetes tipo 2 (36, 37) e hipertensión arterial (18, 38, 39).

Diversos estudios han evidenciado que uno de los principales aspectos por los

cuales los pacientes no son adherentes a sus terapias son los costos de la medicación (40, 41). Un estudio estadounidense realizado en empleados adultos crónicamente enfermos entre 40 y 64 años reportó que los pacientes no seguían apropiadamente la prescripción médica debido a dicho factor (42). Este problema es aún más pronunciado en pacientes con acceso limitado a medicamentos, bajos ingresos y/o múltiples comorbilidades (42, 43).

Como hemos visto, la adherencia es una conducta compleja y multifactorialmente influenciada por gran variedad de determinantes relacionados con el paciente (44), el médico, la patología y factores propios del entorno (45). Dentro de los factores relacionados con el paciente se han identificado que pueden influir la edad, el sexo, la raza, el conocimiento del paciente sobre la enfermedad y el medicamento indicado, el soporte familiar, así como actitudes y creencias personales (18, 44-46). Por su parte, las habilidades comunicativas, entrenamiento, seguimiento y empatía que se genere durante la consulta médica, son aspectos inherentes al profesional de la salud que pueden impactar en el resultado de la adherencia (47, 48).

Dentro de los factores relacionados con la patología se han identificado, por ejemplo, la severidad de los síntomas, la complejidad del régimen terapéutico, la presencia de otras comorbilidades, la polifarmacia, la duración del tratamiento y sus efectos adversos (46, 47). Así mismo, la cobertura gubernamental en medicación, los costos, la duración de las consultas médicas, las barreras de comunicación entre los farmacéuticos y los médicos, la pobreza y el acceso a los medicamentos son factores del entorno relacionados con la adherencia a terapias crónicas (45, 49).

Un estudio cuyo objeto fue analizar los factores mencionados en 150 pacientes de medicina familiar con enfermedades crónicas en Texas, EEUU, confirmó que la

satisfacción del paciente, el nivel de educación, la confianza, el mejor estado funcional y la polifarmacia, se correlacionaron con mejores cifras de adherencia a la medicación. Por su parte, un pobre estado de salud puede ser una barrera para lograr una adecuada adherencia (50).

3.3.2 Factores relacionados con la baja adherencia a anticonceptivos

Hay una serie de variables sociodemográficas y clínicas que se han vinculado a la mala adherencia y persistencia a anticonceptivos, tales como un menor nivel de educación, tener un menor riesgo de quedar en embarazo, tener un compañero ocasional y haber experimentado efectos secundarios con el uso del anticonceptivo (51, 52).

Los enfoques psicológicos son útiles en los intentos de entender la adhesión a cualquier tipo de régimen de medicación en que se pueden identificar las variables potencialmente modificables (53), tales como creencias sobre la necesidad de la medicación o preocupaciones específicas sobre los medicamentos (54), la fuerza de las intenciones y la confianza en uso del medicamento (55). Por lo tanto, la adherencia y persistencia al uso de los anticonceptivos, puede ser comprendido de forma similar al resto de medicamentos de uso crónico a través de la relación entre los predictores del paciente, el médico, la patología y factores propios del entorno (44)

3.4 IMPACTO DE LA ADHERENCIA A TERAPIAS CRÓNICAS

El volumen de evidencia relacionada con el impacto de la no-adherencia a la medicación difiere de forma importante dependiendo de la condición clínica,

encontrándose la mayor cantidad de evidencia (en términos de número de ensayos clínicos, número de sujetos o ambos), para hipertensión arterial y depresión seguido por dislipidemia, asma y diabetes (56-61). Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la adherencia a terapias crónicas constituye un factor de vital importancia en términos de resultados clínicos y económicos, algunos serán tratados en este apartado. (62)

Un reciente estudio realizado en pacientes diabéticos demostró que mejores cifras de adherencia en pacientes con diagnóstico reciente, se asocian con 39% menor probabilidad de hospitalización (OR = 0.61; IC del 95% = 0.534-0.693) antes y después de ajustar el modelo por las características clínicas de los pacientes. (63)

Así mismo, un importante estudio cuyo objeto fue estimar el impacto de la adherencia y la persistencia de la terapia con antipsicóticos atípicos sobre el riesgo de hospitalización, mostró una disminución de los costos totales en \$19.497 dólares ($p < 0.05$), un aumento de los costos de medicamentos en \$ 8.194 ($p < 0.001$), una disminución de costos de los servicios médicos en \$ 27.664 ($p < 0.001$), y una reducción en el riesgo de hospitalización en un 27% ($p < 0.001$). Así mismo, la continuidad de la terapia generó una disminución en los costos totales individuales en \$ 23.927 ($p < 0.05$), un aumento de los costos de medicamentos en \$ 10.278 ($p < 0.001$), y una disminución de costos de los servicios médicos por \$ 34.178 ($p < 0.001$). Lo que indica que una buena adherencia y persistencia a la terapia con antipsicóticos atípicos disminuye los costos totales y puede ser una estrategia altamente rentable para algunas condiciones clínicas. (64)

En este mismo sentido, un estudio finlandés que incluyó una cohorte de 97.575 nuevos usuarios de estatinas, sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, reportó que la adherencia a este grupo terapéutico se asocia con una reducción del 25% de la razón de riesgo (HR) (HR: 0,75; IC del 95%: 0.71 a 0.79) para

accidente cardiovascular o muerte, así como menor incidencia de síndrome coronario agudo (HR 0.56; IC del 95%: 0.49 a 0.65) y enfermedad cerebrovascular aguda (HR 0.67; IC del 95%: 0.60 a 0.76); lo que permite confirmar que la adherencia a la terapia con estatinas reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad. (65)

Por otro lado, es conocido que las altas tasas de embarazos no deseados se asocian, entre otras cosas, con una carga de costos significativa, secuelas irreversibles y abortos ilegales, tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo. Ejemplo de esto se muestra en un reciente estudio realizado en Canadá cuyos objetivos fueron: cuantificar el costo directo de embarazos no deseados, estimar la adherencia imperfecta a los anticonceptivos y estudiar los posibles ahorros en costos si se lograra una mejor adherencia, el cual reportó que el costo directo asociado fue de aproximadamente \$ 320 millones de dolares, donde el 82% de este costo se debió a la falta de adherencia a los anticonceptivos. Al desarrollar el modelo económico se identificó que un aumento en la adherencia puede generar un ahorro de más de \$ 34 millones de dolares, (66) cifra altamente relevante en nuestro medio donde las tasas de embarazos no deseados son significativamente mayores (89 embarazos no deseados por cada 1.000 mujeres en edad reproductiva) 40% de los cuales terminan en abortos clandestinos, una tercera parte sufren complicaciones que requieren manejo intrahospitalario y una quinta parte terminan con secuelas irreversibles. (66)

En respuesta al positivo impacto que genera la buena adherencia a terapias crónicas, en las últimas décadas se han desarrollado varios adelantos tecnológicos, científicos, educativos y comportamentales encaminados a favorecerla, entre los cuales se pueden detallar los programas de adherencia (67), la reducción de precios, cupones, bonos de descuento, la entrega de productos para prueba de uso, realización de llamadas periódicas, el envío de mensajes de

texto y correos electrónicos que alertan sobre la próxima dosis, así como aplicaciones para teléfonos móviles que le recuerdan al paciente tomar su medicación oportunamente (21, 22).

3.5. PROGRAMAS DE ADHERENCIA

3.5.1. Marco Regulatorio

La Política Integral de Atención en Salud en responsabilidad del Ministerio de Salud y Protección Social constituye una oportunidad para reorientar las prioridades del Sistema de Salud colombiano, así como su operación hacia el beneficio del ciudadano. Esta política ha estructurado sus bases en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad reafirmando de manera explícita el autocuidado como el primer deber de las personas, y lo extiende al cuidado de su familia y de la comunidad.(68-70)

Este enfoque propende a que la población obtenga una mayor cercanía al equipo de salud, con una comprensión que incluye, pero trasciende a la persona y liga la comprensión del riesgo y la enfermedad a los determinantes familiares, sociales y territoriales en salud; (68) resaltando que no es posible proyectar efectos positivos de la atención primaria, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad si no se logra incrementar el nivel de autocuidado en el individuo.(68)

Una de las herramientas que podrían favorecer el autocuidado, como eje central de la Política Integral de Atención en Salud, son los programas de adherencia a terapias crónicas y anticonceptivos, entendidos como favorecedores del monitoreo, anticipación y seguimiento de la mayoría de intervenciones médicas y sus complicaciones, debido a que ofrecen una potencial utilidad en la gestión del

Cuidador Primario dentro del marco del componente primario de las redes integrales y transdisciplinarias de salud; toda vez que pueden contribuir al desarrollo de la capacidad preventiva, aspecto deseable en cualquier sistema de salud, mediada por la adscripción de pacientes a equipos integrales focalizados en favorecer la continuidad, cuidado y seguimiento de sus patologías, con el fin de mejorar la capacidad resolutive desde el cuidado ambulatorio del nivel primario.

Adicionalmente, estos programas pueden ser incluidos dentro del Programa de Gestión Integral del Riesgo en Salud (conjunto de acciones dirigidas a minimizar el riesgo de ocurrencia de enfermedad y a reducir la severidad de las consecuencias de la misma, una vez ésta se ha presentado) propuesto por la nueva ley estatutaria, considerando que la no adherencia a terapias crónicas no solo es una de las causas más frecuentes de consulta y admisiones hospitalarias sino también uno los principales generadores de importantes gastos en salud. (68)

Para estructurar dichos programas se requiere la acción coordinada de actores sectoriales y extra-sectoriales con el fin de lograr una gestión colectiva de riesgo, que permita ser más costo-efectivos en mejorar la calidad de la atención del nivel primario, y con ello, los indicadores de salud.

Esto implica la necesidad de regular dichos entes extra-sectoriales, en respuesta, la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI) se ha propuesto estructurar los parámetros bajo los cuales, los programas de adherencia deben operar en la búsqueda de garantizar en todo momento la autonomía, la imparcialidad de juicio, la solidaridad, la responsabilidad y la plena información e independencia de las organizaciones de pacientes que operan dentro de la industria farmacéutica; por lo cual se establece que estas compañías pueden ofrecer programas de apoyo exclusivamente a pacientes debidamente

diagnosticados y formulados por un profesional de la salud, a partir de los siguientes principios:

- Independencia.
- Respeto.
- No promoción de medicamentos de prescripción.
- Evidencia documental.
- No condicionamiento.
- Claridad sobre la colaboración.
- Formalización de acuerdos.
- No exclusividad.
- Prohibición de logotipos o signos distintivos.

Adicionalmente la ANDI establece que si bien estos programas ofrecen un apoyo extra-sectorial al sistema de salud, en ningún caso pueden ser utilizados para promocionar medicamentos de prescripción ni comprometer a actores del sistema en su gestión pública o privada.

3.5.2. Evidencia científica sobre el impacto de programas de adherencia a terapias crónicas.

Si bien no existe un tratamiento curativo para la mayoría de las enfermedades crónicas, varias terapias modificadoras de la enfermedad se han desarrollado con miras a reducir las tasas de recaída, prevención/progresión de la discapacidad y/o modificar el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, debido a la naturaleza de este tipo de patologías, la adherencia y/o persistencia terapéutica a largo plazo es un verdadero reto, considerando, como ya vimos, que entre las consecuencias más importantes asociadas con la no adherencia resaltan el aumento en la

utilización de recursos en salud y el empeoramiento en las cifras de morbimortalidad, lo cual es soportado por un gran número de estudios epidemiológicos clínicos y económicos (11).

Ejemplo de ello es un estudio económico recientemente desarrollado cuyo objeto fue evaluar un programa de adherencia estructurado bajo un modelo de administración del tratamiento farmacológico realizado en pacientes con alto riesgo de hospitalización, el cual demostró una reducción significativa en los costos en salud (10.3% o \$ 977 dolares) en comparación con un incremento (0.7% o \$ 62 dolares) en el grupo control ($p = 0.048$). Así mismo, el número de hospitalizaciones en el grupo de intervención disminuyó en un 18,6%, mientras que en el grupo control aumentó en un 24.2% ($p < 0,001$) (54). Adicionalmente, los costos del programa por paciente en el año 2.009 se estimaron en \$478 dolares, obteniéndose un retorno de la inversión de 2.0. Lo que sugiere que un programa de administración de terapias crónicas mejora significativamente la adherencia y es eficaz en la reducción de los costos totales de la atención médica en pacientes con patologías crónicas como hipertensión y dislipidemia, esto último explicado en gran medida por la disminución en el número de hospitalizaciones.(71)

Así mismo, otro estudio encaminado a evaluar el impacto de un plan de adherencia y/o persistencia focalizado en la optimización de la farmacoterapia y educación en pacientes diabéticos e hipertensos, realizado en Chile reportó una disminución significativa en las cifras de hemoglobina glicosilada (< 0.001), y presión arterial sistólica (PAS) (< 0.001), así como en las cifras de adherencia a la medicación prescrita; indicando que este tipo de programas puede tener un impacto clínico positivo en el control de estas enfermedades crónicas. (72)

Posteriormente, una revisión sistemática y meta-análisis diseñado para estudiar el impacto de los programas de adherencia y/o persistencia, incluyendo los modelos de atención crónica, en pacientes con patología psicológica mostró que existe una

probabilidad significativamente más alta de buena respuesta a los antidepresivos en los pacientes que recibieron la atención del programa (OR: 2.49; IC del 95% [1.66-3.75]) y de un efecto beneficioso en la satisfacción del paciente y el bienestar emocional; encontrándose, además, pruebas suficientes para destacar un efecto beneficioso sobre la salud, la calidad de vida, la adherencia a la medicación, y la mortalidad.(73)

En otro sentido, debido a que, en términos de salud pública, patologías como el VIH se configuran como un factor de interés social y donde la adherencia y/o persistencia se constituye en un factor indispensable para la obtención de mejores resultados particulares y poblacionales, varios autores han centrado su interés en evaluar el impacto de programas de adherencia en este contexto. Como ejemplo de esto, una reciente investigación evaluó la eficacia de un programa de adherencia en una cohorte de pacientes con diagnóstico de VIH que habían sido politratados, tenían carga viral fuera de metas y muy poca adherencia; el programa incluyó intervenciones conductuales, asesoramiento sobre abuso de sustancias, y entrevistas motivacionales; reportando que el 48.1% de los pacientes tenían carga viral <50 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento. En el análisis multivariado se encontró una proporción de recarga de productos por mes >0.9, catorce veces mayor en el grupo de intervención (OR 14.3; IC 95%: 4.08 a 50.08, p <0.001) en comparación con el grupo control. Lo que permite concluir que este tipo de programas son exitosos a pesar de tratarse de pacientes con larga experiencia en el tratamiento y falta de adherencia, lo que además revela que este tipo de estrategias no solo pueden impactar positivamente la evolución individual, sino que también pueden ayudar a prevenir la progresión de patologías de interés público y disminuir su riesgo de transmisión. (74)

Adicionalmente, un reciente meta-análisis que evaluó la eficacia de los programas de adherencia y/o persistencia en pacientes usuarios de tratamiento para enfermedades inflamatorias e inmunológicas que incluyó 17 estudios, reportó que

dichos programas aumentaron la adherencia en más de dos veces, comparado con el cuidado estándar (OR = 2.48, IC 95%: 1.68 a 3.64; $p < 0.00001$). Además, los programas para pacientes que utilizan estrategias combinadas fueron superiores en mejorar la adherencia (OR = 3.68, IC 95%: 2.20 a 6.16, $p < 0.00001$) en comparación con los programas que utilizan únicamente información (OR = 2.16, IC 95%: 1.36 - 3.44, $P = 0.001$) o sólo enfoques conductuales (OR = 1.85, IC 95%: 1.00 a 3.45; $p = 0.05$). Igualmente, los pacientes del grupo de intervención tenían más probabilidades de ser persistentes en sus terapias (OR = 2.26, IC 95%: 1.16 a 4.39; $p = 0.02$) comparados con el grupo control, y la persistencia (en días) fue significativamente más larga ($P = 0.007$), por 42 días adicionales, en el grupo de intervención que en el grupo control. (75)

Lo que indica que los programas de pacientes pueden mejorar significativamente la adherencia, así como la persistencia en el área terapéutica de las enfermedades inflamatorias e inmunológicas. De la misma manera, los que emplean un enfoque multimodal son más eficaces generando un efecto más de tres veces superior frente a no hacer ninguna intervención a este respecto, lo cual a su vez puede impactar positivamente en los resultados clínicos.

En este mismo sentido, un reciente estudio evaluó el impacto de un programa de adherencia y/o persistencia para pacientes asmáticos, en el control del asma, y la productividad para realizar actividades diarias, reportando que la intervención, la cual consistió en aplicar el cuestionario “Adherence Starts with Knowledge 20” (ASK-20) basal para crear informes específicos de pacientes, quienes también recibieron tres correos electrónicos educativos; se asoció con una mejoría en el control del asma, tal y como lo refleja un aumento en el porcentaje de participantes con asma controlada, definido con una puntuación de ACT > 19 (50% a 64.6%, $p = 0.0285$). Igualmente, se reportan reducciones significativas en el número promedio de días limitados ($p = 0.0059$) y en el número promedio de días en que las actividades familiares o recreativas se vieron limitados a causa del asma

($p=0.0185$). Lo que confirma que los programas de adherencia que incorporan herramientas multimodales pueden propiciar un mejor control de la enfermedad y mejorar la capacidad para realizar actividades diarias, también, en pacientes con asma. (76)

Debido a que la adherencia y/o persistencia al tratamiento cardioprotector un año después de una hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) es pobre, se diseñó un programa de adherencia multifacético que incluyó 253 participantes con esta condición clínica, encontrando que, al finalizar el tiempo de seguimiento, el 89.3% de los pacientes pertenecientes al grupo de intervención eran adherentes en comparación con el grupo control: 73.9% ($P = 0.003$). De igual manera, la media de proporción de días cubiertos fue mayor en el grupo de intervención (0.94 frente a 0.87; $p < 0.001$); lo que permite concluir que una intervención múltiple que comprende educación al paciente, apoyo farmacéutico y médico aumenta la adherencia a la medicación de pacientes en dicha condición clínica.(77)

Por otro lado, un reciente estudio estructurado para evaluar el impacto de un programa de servicios integrales de administración de medicamentos (*Client Medical Management Program*, (CMM)), en el cumplimiento de la medicación de cuatro tipos de terapias de uso crónico (antidiabéticos orales, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta-bloqueadores), demostró que el grupo de intervención tuvo una mayor proporción de días cubiertos, encontrándose mejoras significativas en terapias como estatinas (0.0769, IC 95% = 0.0480, 0.1050), IECA / ARA-II (0.1083; IC 95% = 0.0710, 0.1450), y beta-bloqueadores (0.0484; IC 95% = 0.0060, 0.0910). La regresión logística además mostró que el grupo de intervención tenía una mayor probabilidad de alcanzar el 80% del porcentaje de días cumplidos en todas las terapias: estatinas (3.36, 95% IC = 0.048, 0.105); IECA / ARA II (3.57, 95% IC = 2.35, 5.42); y beta-bloqueantes (2.56, 95% IC = 1.57, 4.18) en contraste con el grupo control.(78)

Con resultados similares, un ensayo clínico controlado y aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar el impacto de un programa de atención farmacéutica integral en la adherencia y/o persistencia a terapias crónicas, donde se hizo uso de un programa de educación médica estandarizada y seguimiento regular Vs la atención habitual en salud durante seis meses, encontró que la media de adherencia a la medicación aumentó de 61.2% a 96.9% (5,2%; $P < 0.001$) después de la intervención y se asoció con mejoras significativas en la presión arterial sistólica (PAS) (133.2 [14,9] a 129.9 [16,0] mmHg; $p = 0.02$) y niveles de colesterol LDL (91.7 [26,1] a 86.8 [23,4] mg / dl; $p = 0.001$). Seis meses después de la asignación, la persistencia de la adherencia a la medicación se redujo hasta el 69.1% (16.4%) entre los pacientes asignados a la atención habitual, mientras que se mantuvo en el 95.5% (7.7%) en el grupo de cuidado farmacéutico ($P < 0.001$). Esto se asoció con reducciones significativas en la presión arterial sistólica en el grupo de atención farmacéutica (-6.9 mmHg; IC del 95%, -10.7 a -3.1 mm Hg) Vs el grupo de atención habitual (-1 mmHg; IC del 95%, - 5.9-3.9 mm Hg, $p = 0.04$). (59)

Dados los variados resultados positivos, los programas encaminados a mejorar la adherencia de pacientes a terapias crónicas han ido no sólo en aumento durante las últimas décadas, sino también a la vanguardia de la tecnología, haciendo uso de dispositivos recordatorios de dosis, monitoreo electrónico, seguimiento web, educación, mensajes de texto cortos, entrevistas, llamadas periódicas, entre otros.(79)

A continuación, especificaremos y profundizaremos la evidencia actual sobre las herramientas integradoras de programas de adherencia que han sido desarrolladas hasta el momento y su impacto clínico, económico y social.

3.5.3 Impacto de estrategias independientes en la adherencia a terapias crónicas

- Impacto de la educación

Como es conocido, la educación sobre patologías y estilos de vida dirigida a pacientes, es una herramienta útil para el manejo de condiciones crónicas. Respecto a esto, un reciente meta-análisis encaminado a estimar el tamaño del efecto de la literatura hasta ahora publicada en la adherencia a la medicación, encontró que existe una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la alfabetización en salud y la adherencia a la medicación, reportando que los coeficientes de correlación no ponderados y ponderados fueron 0.081 y 0.056, con valores de $p < 0.001$, por lo que se concluye que la relación entre la alfabetización en salud y adherencia a la medicación es estadísticamente significativa.(80)

En relación con esto, un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado, diseñado para evaluar el efecto de un programa educativo estructurado para pacientes hipertensos, evidenció que al sexto mes de tratamiento las cifras de presión arterial fueron significativamente menores en el grupo de intervención, comparado con el grupo control: PAS 139 (134-150) mm Hg vs. 150 (135-165) mmHg ($p < 0.01$); diastólica 80 (76-85) mm Hg vs. 84 (75-90) mm Hg; proporcionando así evidencia relevante sobre el beneficio de la participación en un programa educativo estructurado, lo cual está mediado por una mejor adherencia y cambios de estilo de vida, debido a niveles más altos de información y participación activa del paciente. Por lo tanto, las estrategias educativas deben ser consideradas como herramientas fundamentales para tratamiento de este tipo de condiciones. (81)

Así mismo, una revisión sistemática realizada por Cochrane identificó que las intervenciones educativas y aproximaciones a manejos de casos ofrecen la evidencia más consistente en conseguir mejor adherencia a terapias crónicas y

mejores resultados clínicos en el contexto de una gran variedad de condiciones médicas tales como hipertensión, dislipidemia e IAM.

- Impacto del envío de mensajes periódicos y aplicaciones para celulares

Más del 90% de la población del Reino Unido y Estados Unidos posee un teléfono móvil, y el uso de mensajes de texto está aumentando como medio de comunicación entre los pacientes y su médico para ajustar los tratamientos, mejorar la adherencia al recordarle a los pacientes la toma oportuna de sus medicamentos e identificar quienes no han tomado su medicación, y corregir la causa de porqué no lo están haciendo.

Para el año 2012 se habían identificado más de 160 aplicaciones móviles diseñadas para mejorar la adherencia a medicamentos, todas con mensajes de una o dos vías. La estrategia de mensajes de una vía consiste en que se envía un recordatorio para la toma de la medicación a una determinada hora, mientras la segunda, incluye además de lo anterior la solicitud de una respuesta si la medicación fue tomada. Un reciente metanálisis concluyó que la mensajería de dos vías mejora la adherencia en un 23% (IC 95% 13-35), mientras que el otro método tiende a tener un mínimo efecto (82).

Por otro lado, un ensayo controlado aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del envío de mensajería de texto (MT) para promover la adherencia a la terapia antiagregante y estatinas en pacientes con enfermedad coronaria, la intervención incluyó: (1) mensajes de texto recordatorios para la toma de la medicación y educación, (2) únicamente educación a través de mensajes de texto, o (3) ninguna de las anteriores, durante 30 días, evidenció que los pacientes en tratamiento antiplaquetario que recibieron MT tuvieron un mayor porcentaje de dosis correctamente tomadas ($p = 0.02$), mayor porcentaje de dosis tomadas ($p =$

0.01), y mayor porcentaje de dosis prescritas tomadas a tiempo ($p = 0.01$). Por su parte la adherencia al auto-reporte no reveló diferencias significativas entre los grupos.(83)

Así mismo, una revisión sistemática diseñada para evaluar el impacto de mensajes de texto cortos para promover la adherencia a la medicación, reportó que 9/13 artículos encontraron tasas de adherencia mejoradas entre 15.3 y 17.8% al usar mensajes de texto para promover la adherencia a la medicación, sugiriendo que este tipo de estrategias podrían tener resultados favorables en adherencia.(84)

- Impacto del monitoreo electrónico

Como es bien conocido, la adherencia es un indicador de la capacidad del paciente para auto-controlar su enfermedad y su tratamiento. Una revisión sistemática diseñada para evaluar el impacto de dispositivos médicos de recordatorio y almacenamiento de dosis en la adherencia de los pacientes al tratamiento, la confianza, y la autogestión de la enfermedad, encontró que estos dispositivos pueden mejorar la adherencia, la confianza, y el comportamiento de la autogestión de los pacientes y pueden proporcionar un medio para optimizar el control de la enfermedad y los resultados clínicos. (85)

Así mismo, un ensayo clínico controlado y aleatorizado cuyo propósito fue evaluar el efecto reactivo del monitoreo electrónico para mejorar la adherencia al tratamiento oral antidiabético, que incluyó a 226 adultos con diabetes mellitus tipo 2, observó una diferencia significativa entre los valores de adherencia medidos por autorreporte y menores valores de hemoglobina glicosilada en el grupo de intervención (adherencia: 0.4. IC 95%: -0.1 a 0.8; $p = 0.11$]; HbA1c (mmol / mol), -1.02. IC: -2.73 a 0.71; $p = 0.25$]). (86)

Posteriormente, una revisión sistemática encaminada a estudiar el impacto de los

dispositivos electrónicos de embalaje de medicamentos en la adherencia a terapias crónicas, incluyó 4.326 pacientes de 37 estudios clínicos, encontró que las estimaciones del efecto de adherencia media varió del -2.9 al 34% y las estimaciones de la proporción de pacientes definidos como adherente varió de -8 a 49.5%.(87)

Por lo cual, la evidencia sugiere que los dispositivos que se integran en el sistema de atención diseñados para registrar eventos de dosificación y los dispositivos de monitoreo electrónico se asocian más frecuentemente con una mejor adherencia.(87)

- Impacto de las herramientas de telemedicina

Una creciente estrategia encaminada a vencer las barreras geográficas y el acceso limitado de algunas poblaciones a los servicios de salud es la utilización de herramientas de telemedicina. En respuesta a esto, en los últimos cinco años ha surgido un interés creciente por este tipo de tecnologías. Un estudio realizado en población pediátrica con diabetes, sugiere que la telemedicina es equivalente a visitas en persona para el mantenimiento de los niveles de hemoglobina glicosilada, los pacientes y sus familias pierden menos días de escuela y/o trabajo, consiguiendo mejores cifras de adherencia a la terapia. (88)

Así mismo, otro estudio que evaluó herramientas de telemedicina dirigidas a aumentar la adherencia al tratamiento antihipertensivo en 17 profesionales y 465 pacientes, a quienes se les ofrecieron conferencias vía web sobre adherencia al tratamiento, reportó un aumento en las tasas de adherencia a la medicación antihipertensiva, y el control de la ingesta de sodio, antes y después de la intervención (37.8% frente al 46.7% ($p < 0.004$) y 92.2% frente al 96.3% ($p < 0.001$), respectivamente. (89)

En aras de evaluar la tasa de adherencia a la medicación de pacientes que utilizan

una cuenta *online* para la prescripción, se diseñó un estudio que reportó que los pacientes que utilizan la cuenta en línea tenían un porcentaje promedio de días cubiertos significativamente mayor en comparación con el grupo que no utilizó esta herramienta (73.19% frente a 61.64%, $P < 0.0001$), aun para grupos terapéuticos independientes, donde además el grupo de intervención alcanzó un porcentaje promedio de días cubiertos mayor al 80%, propone que los pacientes que utilizan este tipo de avances tecnológicos pueden conseguir tasas más altas de adherencia a la medicación, en comparación con quienes no lo hacen. (90)

- Impacto del canal de dispensación

La literatura científica ha identificado que los beneficios tanto físicos como económicos percibidos por el paciente tienen un rol importante en mantener la adherencia a terapias crónicas, uno de estos beneficios puede ser el canal de dispensación. Sin embargo, hay una limitación en el estudio de dichos canales refiriéndose a los individuos que más probablemente se comprometen proactivamente en actividades que propicien la adherencia. Por ejemplo, individuos con hábitos de vida saludable preferirían el canal de domicilios para asegurar la continuación de sus regímenes de medicación y minimizar los obstáculos de adherencia.

Un estudio cuyo objetivo fue examinar la asociación entre el canal de dispensación (entrega a domicilio o en la farmacia), con adherencia a la medicación en 1'124.802 pacientes mayores de 65 años que toman medicamentos para la diabetes, hipertensión y colesterol alto en sangre, reportó que la probabilidad de que un paciente fuera adherente si utilizaba el canal de entrega a domicilio era 1,25 veces mayor (IC = 1.2-1.3) para antidiabéticos, 1.29 veces mayor (IC = 1.27-1.32) para antihipertensivos, y 1.26 veces mayor (IC = 1.23-1.29) para hipolipemiantes, en comparación con los usuarios que utilizan el canal de entrega directa para obtener sus medicamentos; por lo que al parecer, el uso del canal de

entrega a domicilio puede ser un método eficaz para mejorar la adherencia en la población estudiada.(91)

- Impacto de entrevistas telefónicas

Una revisión sistemática recientemente publicada diseñada para estudiar el impacto de una entrevista telefónica motivacional (ETM) en la adherencia a terapias crónicas reportó que esta puede ayudar a mejorar la adherencia a la medicación, como un método eficiente para vencer las barreras de acceso de pacientes ubicados en áreas remotas o inaccesibles. (92)

Así mismo, un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto de un programa de embalaje de medicamentos combinado con una gestión telefónica terapéutica, en la adherencia a la medicación, la utilización de servicios de salud, y costos, el cual incluyó 13.614 pacientes, evidenció que el número de hospitalizaciones fue menor en la cohorte de intervención, comparada con la cohorte de atención habitual [OR=0.73, 95% IC: 0.54-1,0; p = 0.05]. Adicionalmente se encontró que el número de visitas al departamento de emergencia y los costos de hospitalización no difirieron entre los grupos.

- Impacto de la introducción de medicamentos genéricos

Es bien conocido que los altos costos de los medicamentos pueden afectar negativamente la adherencia a terapias crónicas y agudas; en función de esto los medicamentos genéricos han sido conocidos por su potencial ahorro en costos a través de precios reducidos, por lo cual tienen un valor social adicional dado que pueden aumentar el acceso a la farmacoterapia, estimulan la innovación en las compañías farmacéuticas y en condiciones adecuadas tienen un impacto positivo en la adherencia a la medicación.(93)

Esto último fue evidenciado en un reciente estudio cuyo objeto fue evaluar el impacto en la adherencia de la sustitución del tratamiento antidiabético e hipolipemiente de marca por medicamentos genéricos, donde se demostró que, para el grupo de intervención, la tasa media de adherencia pasó del 81.8% al 81.9%, sin embargo, disminuyó en el grupo control, pasando de 81.9% a 73.1%, dicha diferencia fue estadísticamente significativa (0.1% y -8.8%, $P < 0.001$). Así mismo, en el grupo de intervención la tasa media de adherencia se mantuvo en cifras cercanas al 78.3%, pero disminuyó en el grupo control, pasando de 77.6% a 70.8% con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Lo cual sugiere que la introducción de medicamentos genéricos podría tener un papel preponderante en la consecución de mejores cifras de adherencia. (94)

Así mismo, un estudio reciente cuyo objetivo fue analizar las tasas de interrupción del tratamiento a 1 año, entre dos cohortes que iniciaron manejo con simvastatina o atorvastatina genérica y no genérica, encontró que poco después de la sustitución por genéricos no hubo diferencia en el riesgo de interrupción entre los grupos de comparación [0.97, IC 95% 0.89 -1.05]. Pero dos años más tarde, las personas que iniciaron simvastatina genérica tenían un 20% menos probabilidad de interrumpir su tratamiento (OR 0.80; IC 95%: 0.74-0.83) en comparación con los usuarios de terapias comerciales. Lo que indica que el uso de medicamentos genéricos tiene un impacto positivo en la persistencia del uso de terapias crónicas. (95)

- Impacto del embalaje de medicamentos

La razón más común dada por los pacientes para no tomar sus medicamentos oportunamente es el olvido,(96) así como creencias individuales, percepciones acerca de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Se presume que un envasado farmacéutico innovador tiene el potencial para mejorar la adherencia a medicamentos.(97)

Un reciente estudio cuyo objetivo fue evaluar el impacto de una técnica de envasado en *blister* que tiene en cuenta el calendario (*Calendar Blister Packing*, CBP), diseñada para mejorar la adherencia a la medicación, así como la persistencia a terapias crónicas fue probada en 76.321 pacientes nuevos y 249.040 usuarios antiguos entre 18 y 75 años, mostró una asociación significativa con una mayor duración en la persistencia del uso de la terapia y mayor proporción de días cubiertos, sin un impacto importante en la proporción de uso del producto, identificándose que la probabilidad de lograr el 80% de la proporción de días cubiertos fue 15% mayor en usuarios nuevos (OR = 1.15; IC 95%, 1.09–1.21) y 12% mayor en usuarios antiguos (OR = 1.12; IC del 95%, 1.09 – 1.15) dentro del grupo de pacientes que utilizaron la herramienta de intervención, comparados con los que siguieron el manejo usual.(98)

Así mismo, una revisión sistemática de Cochrane cuyo propósito fue determinar los efectos del embalaje con ayudas recordatorias para la toma de medicación, en la adherencia a tratamientos crónicos, que incluyó datos de 2.196 participantes, encontró que los embalajes con herramientas de recordación aumentaron el porcentaje de píldoras tomadas (diferencia de medias del 11%; IC 95%: 6% - 17%). Además, los pacientes del grupo de intervención experimentaron una disminución significativa en las cifras de presión arterial diastólica (PAS) (diferencia de medias de -5.89 mmHg; IC del 95%: -6.70 a -5.09; $p < 0.00001$), sin efectos sobre la presión arterial sistólica (diferencia de media de -1.01, IC del 95%: -2.22 a 0.2). Adicionalmente, se identificó que los pacientes que utilizaron embalajes recordatorios presentaron una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada (diferencia de medias -0.72; IC del 95%: -0.83 a -0.60; $p < 0.00001$). Concluyendo que este tipo de embalajes pueden ser un método sencillo para mejorar la adherencia de los pacientes con enfermedades específicas. (99)

Posteriormente, una revisión sistemática realizada en el año 2.013 reveló que el envase con recordatorio tuvo un efecto significativo en al menos un parámetro de la adherencia en 17 de 30 estudios (57%), confirmando que en general esto tiene un efecto positivo en la adherencia y los resultados clínicos.(100)

Por otro lado, al preguntarnos si el etiquetado tiene un efecto similar, se encontró que un estudio de 23.745 usuarios de medicamentos crónicos encaminado a evaluar el impacto de un etiquetado dirigido a mejorar la lectura y comprensión de la toma del producto, no evidenció cambios significativos en la adherencia entre los nuevos usuarios de medicamentos y usuarios antiguos ($p=0.644$), después de la introducción de la nueva etiqueta, sugiriendo que la adherencia puede no ser mejorada a través de un mejor etiquetado.(101)

- Impacto de los incentivos financieros

Giuffrida y Torgerson en 1.997 (102) realizaron una revisión sistemática sobre incentivos financieros para aumentar la adherencia a los tratamientos en salud, encontrando que en 10 estudios los incentivos financieros mejoran la adherencia a los fármacos antituberculosos, el cuidado dental, un programa de reducción de peso, el tratamiento de la dependencia a sustancias y la medicación antihipertensiva, con OR de hasta 7 (IC 95%) para el tratamiento contra la tuberculosis.

Posteriormente se han desarrollado otros estudios para clarificar mejor esta asociación y caracterizar el impacto en otras patologías como, por ejemplo, otro estudio diseñado para evaluar el impacto de incentivos económicos en los niveles de INR y adherencia al tratamiento en pacientes anticoagulados con warfarina, concluyó en un primer grupo piloto, que el porcentaje de INR fuera de rango se

redujo de 35 a 12.2% durante la intervención. Por su parte, el promedio de tabletas tomadas incorrectamente durante la intervención fue de 2.3%, en comparación con una media histórica de 22%. En un segundo estudio piloto, el INR fuera de rango disminuyó de 65% a 40.4%, con una proporción de tabletas tomadas incorrectamente (fuera de horario) de 1.6%, confirmando que un incentivo financiero diario utilizando una lotería tiene un potencial de mejoras significativas en la pérdida de dosis de warfarina y en niveles de INR fuera de rango. (83, 103)

Así mismo, un estudio encaminado a investigar el efecto de los incentivos para lograr mejor adherencia en el uso de la atención en salud y los costos de pacientes con VIH que tenían menos del 80% de adherencia a su terapia anti-retroviral primaria, encontró que, durante un período de intervención de 12 semanas, el costo directo gradual de la intervención, incluyendo los de tratamiento fue de \$ 942 dolares. El grupo de intervención gastó \$2.572 dolares en costos de medicamentos anti-retrovirales, significativamente más que los \$1.973 que gastó el grupo de control ($p < 0,01$). Pero la adherencia medida por cada abertura de un vial monitoreado electrónicamente, fue del 78% en el grupo de intervención y el 56% en el grupo control ($p < 0,001$), sugiriendo que esta es una estrategia exitosa, y que si el aumento observado en la adherencia puede sostenerse a largo plazo puede no solo reducirse la progresión de la enfermedad sino la reducción de la transmisión del VIH.(104)

En este mismo sentido, varios autores han evaluado el impacto de incentivos económicos en el control de la obesidad evidenciando que aumentan claramente la eficacia de los programas de pérdida de peso en el corto plazo y que entre más grandes y crecientes sean los incentivos, mejores son los resultados. De esta misma forma, los refuerzos negativos y los acuerdos de grupo son más eficaces que los refuerzos positivos y los acuerdos individuales. Es de resaltar que la permanencia de los efectos es limitada, al igual que las pérdidas de peso no

inducidas por incentivos financieros una vez que se retira el tratamiento. (105-107)

3.6 ANÁLISIS DE COSTOEFECTIVIDAD DE LOS INCENTIVOS FINANCIEROS

A pesar de que los incentivos financieros parecen ser una buena alternativa para favorecer mejores cifras de adherencia, es esperable preguntarse si este tipo de herramientas son costo-efectivas o no.

Una revisión sistemática que incluyó estudios en población militar, encaminados a ensayar alternativas para el control de costos en la búsqueda de mejorar indicadores de salud a través de incentivos financieros, reportó que el uso de un programa de incentivos de este tipo, puede ser una herramienta eficaz para frenar el aumento de los costos en atención médica.(108) Así mismo, un reciente ensayo clínico pragmático encaminado a estudiar la relación costo-efectividad de los incentivos económicos para promover la adhesión a medicamentos antipsicóticos en 141 pacientes, donde cada participante del grupo de intervención recibió £15 por el uso de una inyección de depósito por más de 12 meses comparado con el grupo control, el cual recibió los servicios habituales de salud, encontró que el ofrecimiento de un incentivo económico modesto para personas con psicosis es rentable en la promoción de la adherencia a la medicación antipsicótica, además, es improbable que los costos sanitarios directos (incluidos los costos de los incentivos financieros) aumenten con esta intervención.(109)

Sin embargo, para demostrar que las intervenciones de adherencia pueden ser rentables, se recomienda que los programas que han probado efectividad sean sometidos a rigurosas evaluaciones de costo-efectividad de acuerdo al contexto económico local.

- Impacto de cupones de descuento

Los cupones expedidos por los fabricantes farmacéuticos son una actividad de promoción de rápido crecimiento diseñada para fomentar la iniciación y el uso continuado de medicamentos de marca. Un estudio publicado en el año 2013, incluyó 340.350 pacientes, mostró diferencias estadísticamente significativas en el inicio de terapias crónicas para usuarios de medicamentos comerciales con cupones Vs usuarios de medicamentos genéricos Vs usuarios de medicamentos comerciales sin cupones (7.1 vs. 6.3 vs. 5.8 respectivamente; $P < 0.001$), con mayores tasas de adherencia (61.1% vs. 60.1% vs. 53.8% respectivamente; $P < 0.001$). Por otro lado, los usuarios de cupones incurrieron en mayores costos totales para su prescripción que los iniciadores genéricos e iniciadores sin cupones (\$ 798 vs \$ 92 vs \$ 678 dolares respectivamente; $p < 0.001$). Así como mayores gastos directos de bolsillo (\$ 339 vs \$ 53 vs \$ 169; $P < 0.001$). Por otro lado, los costos del plan de salud fueron más bajos para los usuarios de cupones que para los no usuarios (\$ 460 vs \$ 508; $p < 0.001$), pero mucho más altos en comparación con los iniciadores de medicamentos genéricos (\$ 460 vs \$ 39, $P < 0.001$). Esto indica que los usuarios que inician una terapia utilizando cupones tienen mejores indicadores de adherencia que los que inician medicamentos de marca sin cupones. Lo cual puede ocurrir a expensas de un mayor gasto total para el usuario, pero menores costos para el sistema de salud. (110) Por otro lado, los programas de recarga automática de medicamentos son un medio popular utilizado para mejorar la adherencia a la medicación. Un estudio cuyo objeto fue evaluar el impacto de un programa de recarga automática en los patrones de uso de medicamentos, evidenció que los pacientes del grupo de intervención tuvieron una relación de posesión de medicación (*Medication possession ratio*, MPR) significativamente superior para 30 y 90 días de evaluación en todas las clases terapéuticas. ($P < 0.001$), así mismo tuvieron 2,5 días menos de medicamento sobrante ($p < 0.001$ para 30 y 90 días). En otras palabras, pueden también ser una

estrategia útil en la consecución de mejores indicadores de adherencia.(111)

Del mismo modo, gastos en copagos para la obtención de medicamentos de uso crónico, asumidos por los pacientes, son una barrera identificada para la adherencia. Un estudio que evaluó el impacto de la reducción del 42.9% de los pagos que debían ser realizados para la obtención de un tratamiento con estatinas en la adherencia a terapias crónicas, mostró que este factor aumentó en 2.7 puntos porcentuales ($P = 0.033$) entre los usuarios del grupo de intervención con respecto al grupo control, con una reducción del 11.9% en las cifras de no adherencia, proponiendo que reducciones en el monto de copagos requeridos para el tratamiento con estatinas contribuyen a mejorar dicho indicador en este tipo de pacientes. (112)

- Impacto del aseguramiento total

Cabe preguntarse entonces, si un programa de cobertura total en salud puede favorecer mejores cifras de adherencia. Por consiguiente, un estudio que evaluó el impacto de esta estrategia en la adherencia a la terapia antihipertensiva mostró que el 75% de los pacientes del grupo de intervención tomaron los medicamentos prescritos regularmente; por otro lado, el 66% de los pacientes del grupo control lo hizo, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.034$). Además, la participación en el programa de cobertura total se asoció con menores costos médicos anuales tanto en hospitalizaciones como en consultas ambulatorias ($P <0.001$ para ambos), concluyendo que la entrega de medicamentos gratuitos mejoró la adherencia a la medicación y redujo los costos médicos totales, sugiriendo que proporcionar medicamentos antihipertensivos sin costo puede ser una estrategia prometedora para prevenir los conocidos y costosos eventos cardiovasculares asociados con hipertensión. (113)

- Impacto del gasto promocional

Anualmente las compañías farmacéuticas invierten grandes sumas de dinero en la promoción de sus marcas, un gran estudio cuyo objetivo fue explorar el impacto del gasto promocional en la adherencia a terapias crónicas tanto en fase aguda como en la fase de continuación de medicamentos antidepresivos en 11.239 sujetos, encontró que los pacientes que tomaban medicamentos prescritos y promovidos por los médicos eran menos propensos a cambiar de medicación (OR= 0.61) y tenían más probabilidades de ser adherente durante la fase aguda del tratamiento (OR = 1.13), sugiriendo que ciertos aspectos de la promoción pueden tener efectos beneficiosos sobre la adherencia a terapias crónicas.(114)

- Influencia del marketing farmacéutico en la prescripción médica:

La relación entre los médicos y las compañías farmacéuticas puede crear conflictos de interés al prescribir terapias para el paciente, ya que esto puede traer beneficios financieros para el profesional de la salud, algunas estrategias son regalos, patrocinio de educación, vacaciones. (115)

La relación con compañías farmacéuticas puede llevar a una prescripción menos apropiada y aunque los regalos sean de poco valor pueden influir en el médico sin que este se de cuenta. (19) Por otra parte, muchos profesionales refieren que no sienten que su prescripción este influenciada por los regalos e incentivos provistos por la industria. (116) Los médicos y pacientes deben verificar la información de seguridad de cada medicamento al momento de usar un nuevo medicamento. (117) Como consecuencia de esta conducta se tiende a utilizar medicamentos de marca, aunque la alternativa genérica pueda tener resultados similares a un menor costo. (118)

3.7 IMPACTO DE INTERVENCIONES COMBINADAS

Tal vez el estudio con mayor evidencia reportada hasta la fecha en este tema, es un meta-análisis cuyo objetivo fue identificar y comparar la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia a terapias crónicas y mantener la persistencia a largo plazo, el cual incluyó 79 ensayos clínicos publicados entre 1.995 y diciembre de 2.011, encontrando que los pacientes asignados al azar a un grupo de intervención tuvieron un resultado de adherencia combinado promedio de 74.3%, lo cual fue 14.1% mayor que en los pacientes asignados al azar al grupo de control (60.2%, $p < 0.05$). El análisis de meta-regresión lineal estimó un aumento de 8.8% en la adherencia cuando la intervención incluyó retroalimentación a los pacientes sobre su historia de dosificación reciente ($P < 0.01$) y un aumento del 5% en la adherencia cuando la intervención incluyó un componente cognitivo-educativo ($p = 0.02$). Además, el efecto de las intervenciones sobre la adherencia disminuyó en un 1.1% cada mes. El modelo de efectos aleatorios en el meta-análisis, llevado a cabo en 48 estudios, confirmó las conclusiones anteriores y demostró que la mejora en la adherencia fue del 19.8% (IC 95%: 10.7-28.9%) entre los pacientes que recibieron retroalimentación, casi el doble de la mejora en la adherencia comparado con los estudios que no incluían este tipo de evaluación [10.3% (IC del 95%: 7.5 a 13.1%)] ($P < 0.01$). La mejora de la adherencia fue del 16.1% (IC del 95%: 10.7 a 21.6%) en los estudios que probaron componentes cognitivo-educativos frente al 10.1% (IC del 95%: 6.6 a 13.6%) en los estudios que no incluían este tipo de intervención ($p = 0.04$). Entre 57 estudios de medición de los resultados clínicos, sólo 8 reportaron una mejoría significativa en el resultado clínico, sugiriendo así que la retroalimentación y las intervenciones cognitivo-educativas son enfoques potencialmente eficaces para mejorar la adherencia en pacientes usuarios de terapias crónicas. (119)

En este mismo sentido, una revisión sistemática que evaluó el impacto de las

intervenciones de programas de adherencia a medicamentos antidiabéticos orales que incluyó 52 estudios, reportó que 22 intervenciones condujeron a mejoras en la adherencia, mientras que 9 reportaron mejoría tanto en el cumplimiento como en el control glucémico. Así mismo, dejó claro que una sola estrategia no es suficiente para garantizar mejores cifras de adherencia. No obstante, la mayoría de las intervenciones tuvieron éxito al influir en uno o más de los resultados evaluados, lo que indica que el desarrollo de programas integrales que favorezcan la adherencia puede tener un impacto positivo, claro y medible en la misma. (120)

3.8 Evidencia científica sobre el impacto de programas de adherencia a anticonceptivos.

Varios estudios han evidenciado que una buena comunicación personal entre los usuarios y los proveedores de salud se considera importante para el uso exitoso de la anticoncepción hormonal. Algunas evidencias de ensayos controlados aleatorios indican que el uso de anticonceptivos orales e inyectables puede mejorarse con consejería mejorada o recordatorios intensivos más información de salud. Por lo tanto, una combinación de asesoramiento intensivo y múltiples contactos y recordatorios puede ayudar a mejorar la adherencia y la persistencia a la toma regular de estos métodos anticonceptivos (121).

- Impacto de la orientación en anticoncepción.

Un estudio que incluyó 57 mujeres que deseaban utilizar un método anticonceptivo hormonal fueron seguidas durante cuatro meses y asignadas a dos grupos diferentes: asesoría de rutina o asesoría estructurada. La no adherencia y/o persistencia se midió con la escala de Guttman de cuatro factores:1) quedó

embarazada durante el mes anterior, 2) perdió la cita médica programada, 3) informó que le faltaron tres o más píldoras durante el mes, y 4) ausencia de fluorescencia urinaria durante el seguimiento (este último es un método para monitorear el uso de la píldora prescrita - Silberstein 1966). Este estudio demostró que las puntuaciones de adherencia y/o persistencia a los cuatro meses de seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativamente entre los grupos de estudio (122).

Por su parte, Canto De Cetina comparó el asesoramiento estructurado con una consejería de rutina para mejorar la adherencia en 350 mujeres en una clínica de planificación familiar en Mérida (México). El asesoramiento estructurado se proporcionó a través de un conjunto uniforme de mensajes audiovisuales sobre riesgos, beneficios y características generales del anticonceptivo inyectable. Estas indicaciones se repitieron en cada visita de seguimiento. Los participantes en el grupo de control recibieron información rutinaria sobre los efectos secundarios esperados del medicamento, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de interrupción entre los participantes que recibieron asesoramiento estructurado y los que recibieron información rutinaria (OR a los seis meses: 0,36 (IC 95% 0,20 a 0,64) y a los 12 meses el OR fue de 0,27 (IC del 95%: 0,16 a 0,44) (123).

Más tarde, Gilliam estudió una intervención anteparto en 43 mujeres, que incluyó consejería, una cinta de video sobre anticonceptivos orales y material escrito sobre anticoncepción. Esto se comparó con la asesoría de un médico residente, cuyo objetivo era aumentar la adherencia a las CO y disminuir la repetición de embarazos no planificados en mujeres jóvenes, no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos de participantes, sin embargo, la pérdida de seguimiento fue menor en el grupo de intervención (OR 0,19; IC del 95%: 0,03 a 1,13). Es importante destacar que en este estudio el poder para detectar diferencias fue limitado ya que el tamaño de la muestra fue pequeño. (124).

Así mismo, en 2010 Kirby utilizó entrevistas motivacionales a través de llamadas telefónicas para mejorar el uso de anticonceptivos en 805 mujeres jóvenes, comparado con la atención habitual en una clínica de salud reproductiva. Por su parte Berenson realizó un estudio con 1155 mujeres que fueron asignadas al azar a uno de los tres brazos del estudio: 1) Atención estándar por una enfermera practicante con protocolo escrito para nuevos usuarios de anticonceptivos; 2) Asesoramiento estándar más 45 minutos de consejería en anticoncepción; 3) Asesoramiento estándar más llamadas telefónicas semanales hasta la iniciación y luego mensualmente durante 6 meses. Los resultados del estudio evidenciaron que los grupos de estudio no fueron significativamente diferentes para el uso correcto de los anticonceptivos (125).

- Impacto de recordatorios de ingesta periódicos

Keder comparó un sistema de recordatorios intensivo con las tarjetas de citas escritas regulares para mejorar la adherencia a anticonceptivos en 250 mujeres. A todas las mujeres se les dio una tarjeta donde se le anotó la fecha para su próxima inyección. El grupo de recordatorios intensivos también recibió recordatorios por correo y por teléfono, se les envió una carta dos semanas antes de cada inyección programada, y se les llamó si no asistieron a su cita. Los investigadores no encontraron diferencias significativas en la interrupción del anticonceptivo al año de seguimiento, entre los grupos de recordatorio y de control (126).

Así mismo, Hou comparó el uso de mensajes de texto diarios para recordar a las mujeres que tomaran sus anticonceptivos comparado con la no intervención en 82 participantes, encontrando que los resultados no fueron significativamente diferentes en ambos grupos de estudio (127).

Por su parte, Castaño comparó los cuidados de rutina (consejería contraceptiva y un folleto) con la atención habitual más mensajes de texto diarios a pacientes. Los

mensajes proporcionaban recordatorios para tomar los anticonceptivos diariamente y trataron temas como riesgos, beneficios, efectos secundarios, uso, eficacia y mecanismos de acción. Reportando que las mujeres en el grupo de mensajes de texto tenían más probabilidades que el grupo de atención estándar de seguir utilizando anticonceptivos orales a los seis meses (OR 1,54; IC del 95%: 1,14 a 2,10). Adicionalmente, fue más probable que el grupo de mensajes de texto evitara dicha interrupción (OR 1,53; IC del 95%: 1,13 a 2,07) (128).

3.9 MODELO EVALUADO EN EL PRESENTE ESTUDIO

Se evaluó un modelo diseñado para mejorar la adherencia y/o persistencia a terapias crónicas, en el cual se hace reposición de medicamentos sin costo a pacientes que compran marcas comerciales de medicamentos por indicación médica y preferencia.(111) El porcentaje de reposición varía dependiendo del producto, es decir, el programa permite reponer desde un 25% hasta un 100% del producto comercial comprado.

Para lograr esta reposición, el paciente previamente informado por la farmacia donde hizo la compra o directamente por el médico, debe presentar la fórmula médica y la factura de compra comercial. Para esto el paciente cuenta con tres canales disponibles a través de los cuales puede acceder a la reposición: 1: Vía telefónica solicitando un domicilio sin costo (Domicilio). 2: Acercándose directamente a un centro de acopio en su ciudad o municipio (Directa). 3: Solicitando la reposición en el mismo momento cuando realiza su compra (En el punto). (1)

Este proceso se repite sin limitación en el número de reposiciones, es decir, cada vez que el paciente cuente con los soportes completos (fórmula médica y factura

de venta), por iniciativa propia, puede solicitar la reposición de el(los) producto(s). El servicio prestado por el personal que provee este beneficio es evaluado constantemente, manteniendo indicadores de calidad y tiempos de espera-entrega mínimos.

3.10 ESTADO DEL ARTE EN COLOMBIA

En Colombia se han ofrecido a través de los años, variados programas de reposición sin costo de medicamentos bajo distintas modalidades y servicios, hasta el momento ninguno de estos programas ha reportado las evaluaciones de sus resultados en términos de adherencia a terapias crónicas y anticonceptivos, por lo que este estudio es el primero en reportar dichos resultados y que adicionalmente incluye aportes de evaluaciones en todas las regiones del país.(123)

4. HIPÓTESIS

Ho:

No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de persistencia por grupo terapéutico en pacientes prescritos con terapias crónicas y anticonceptivos, dentro de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, de acuerdo a variables demográficas, de dispensación y del modelo, durante dos años de seguimiento.

Ha:

Existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de persistencia por grupo terapéutico en pacientes prescritos con terapias crónicas y anticonceptivos, dentro de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, de acuerdo a variables demográficas, de dispensación y del modelo, durante dos años de seguimiento.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la persistencia a medicamentos de uso crónico y anticonceptivos entre grupos terapéuticos incluidos en un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, de acuerdo a variables demográficas, de dispensación y del modelo, en pacientes adultos prescritos con estas terapias y seguidos durante dos años.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de los pacientes según diferentes grupos terapéuticos, sus variables demográficas, de dispensación y modelo.
- Calcular el porcentaje de pacientes que son persistentes en la terapia prescrita por grupo terapéutico, durante el tiempo de seguimiento.
- Determinar factores que podrían influenciar la persistencia en las terapias crónicas por grupo terapéutico a los seis, 12 y 17 meses.

6. METODOLOGÍA

6.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio de carácter cuantitativo que busca la explicación de una realidad vista desde una perspectiva externa y objetiva, mediante la exactitud de mediciones, con el fin de intentar extrapolar sus resultados a poblaciones o situaciones más amplias.

6.2 TIPO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva, donde los casos fueron los usuarios no persistentes y los controles, los persistentes en cada grupo terapéutico, a partir de la base de datos de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo de operación nacional, diseñado para generar adherencia a terapias crónicas y anticonceptivos en pacientes adultos.

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se obtuvo el censo de todos los usuarios de terapias crónicas y anticonceptivos incluidos en el programa descrito (N= 57.576), residentes en 378 municipios de Colombia durante dos años de seguimiento.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Sujetos adultos mayores de 18 años, afiliados o no al sistema de seguridad social en salud de Colombia, prescritos con medicamentos comerciales pertenecientes a alguno de los siguientes grupos terapéuticos de uso crónico: antihipertensivos, hipolipemiantes, anticonceptivos, flebotónicos o antirresortivos incluidos en el programa.
 - Sujetos que hubieran solicitado al menos dos reposiciones sin costo de al menos uno de los medicamentos incluidos dentro de los grupos terapéuticos estudiados.

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que reportaran diagnóstico de enfermedades mentales severas (esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis, etc.) o que se encontraran recluidos en centros psiquiátricos.
 - Sujetos que no hubieran dado su autorización para el manejo y almacenamiento de sus datos personales.
 - Sujetos cuyos datos no se encontrarán diligenciados o tuvieran más de dos datos perdidos de las variables de interés.
 - Pacientes que suspendieron la terapia por cambio en la prescripción médica.

6.4 CUADRO DE VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo	Categorías	Medición
Variables demográficas			
Edad	Cuantitativa discreta (razón)	NA	Media \pm DE Mediana \pm RI
Sexo	Cualitativa nominal	0: Mujer 1: Hombre	Distribución de frecuencias
Municipio	Cualitativa	378 municipios	Distribución de frecuencias
Departamentos	Cualitativa nominal	28 departamentos	Distribución de frecuencias
Variables del medicamento			
Vía de administración	Cualitativa	Oral Inyectable Tópica	Distribución de frecuencias
Grupo terapéutico	Cualitativa nominal	Antihipertensivos Hipolipemiantes Anticonceptivos Flebotónicos Antirresortivos	Distribución de frecuencias
Variables del modelo			
Tipo de reposición sin costo	Cualitativa	- Compra 1 y el programa le obsequia 1	Distribución de

		<p>(1x1) - Compra 2 y el programa le obsequia 1</p> <p>(2x1) - Compra 3 y el programa le obsequia 1</p> <p>(3x1) - Compra 4 y el programa le obsequia 1</p> <p>(4x1) - Compra 6 y el programa le obsequia 1</p> <p>(6x1)</p>	frecuencias
Tipo de entrega	Cualitativa	<p>- Directa: El paciente se acerca espontáneamente a un punto ubicado en su ciudad.</p> <p>- Domicilio: El paciente se comunica a una línea de atención gratuita y solicita un domicilio sin costo.</p> <p>- En el punto: El paciente compra el medicamento e inmediatamente se le entrega el producto de apoyo totalmente gratis.</p>	Distribución de frecuencias

Variables resultado			
Porcentaje de persistencia a los seis meses de seguimiento	Cuantitativa discreta (razón)	N/A	Media ± DE Mediana ± RI
Porcentaje de persistencia al año de seguimiento	Cuantitativa discreta (razón)	N/A	Media ± DE Mediana ± RI
Porcentaje de persistencia a los 17 meses de seguimiento	Cuantitativa discreta (razón)	NA	Media ± DE Mediana ± RI
Persistencia a los 6, 12 y 17 meses de seguimiento	Cualitativa nominal	0: No 1: Si	Distribución de frecuencias

6.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información fue recolectada de una base de datos donde se almacena la información de compras y entregas gratuitas de medicamentos a pacientes, la cual posteriormente fue analizada.

6.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Debido a que los datos se obtuvieron de una fuente secundaria, es posible que se presentara sesgo de información. Adicionalmente, es posible que también se presente sesgo de selección dado que los grupos de estudio pueden resultar

marcadamente distintos, considerando que los grupos terapéuticos estudiados son variados y prescritos bajo situaciones clínicas particulares.

6.7 PLAN DE ANÁLISIS

La persistencia fue medida de acuerdo al tiempo de seguimiento a la terapia prescrita teniendo en cuenta el número de dosis por unidad comprada, las compras realizadas y el número de entregas sin costo. Se consideró que un paciente es persistente a una terapia prescrita cuando el tiempo durante el cual continúa con el tratamiento fuera $\geq 80\%$ del periodo de seguimiento, en términos de frecuencia de recompra y tiempo de uso,(1) en caso de tener un porcentaje $\leq 79.9\%$ se consideró como no persistente (62).

Posteriormente se procedió a describir las características de los grupos terapéuticos estudiados en términos de pacientes y sus datos demográficos mediante media \pm desviación estándar (DE) y mediana \pm rango intercuartilico (RI) para variables cuantitativas, las variables cualitativas se evaluaron mediante distribución de frecuencias.

Las diferencias entre grupos para variables cualitativas se evaluaron con la prueba Chi cuadrado; para la variable independiente edad se utilizó la prueba U de Mann Whitney previa prueba de normalidad. Para evaluar diferencias intra-grupo se utilizó Chi cuadrado y U de Mann Whitney previa prueba de normalidad para muestras pareadas.

Seguidamente se describió la variación mensual en el porcentaje de pacientes persistentes a la terapia prescrita por grupo terapéutico, durante el tiempo de seguimiento y finalmente se determinaron los factores que podrían influenciar el

mantenimiento de la persistencia y/o adherencia por grupo terapéutico, mediante un análisis bivariado, primero a partir de la dicotomización de la variable dependiente “persistencia” y la aplicación de una prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas y U de Mann Whitney dado que la única variable cuantitativa (edad) tuvo distribución no normal.

Finalmente, se realizó una regresión logística binaria, utilizando el método *enter* y con el criterio que las variables en el análisis bivariado mostraran significancia estadística, todas las variables independientes se consideraron de naturaleza cualitativa, para el caso de la edad, se dicotomizó teniendo en cuenta la mediana de cada grupo terapéutico.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS, versión 21.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). La significancia estadística se estableció como $p < 0.05$.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Como parte del proceso regular del programa se solicitó de forma rutinaria a los pacientes su autorización para el manejo de sus datos personales según la política de habeas data vigente en Colombia, así como su consentimiento informado a través de un formato que permite discriminar qué pacientes dan su autorización y cuales no a través de la marcación de un número en sus teléfonos. Los pacientes no incurrieron en gastos adicionales por pertenecer al programa y quienes no dieron su autorización no fueron incluidos en este análisis. Contemplando la Resolución N° 008430 de 1.993, este estudio se encuentra dentro de la categoría sin riesgo y se llevará a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki. Uno de los autores trabaja para el laboratorio desarrollador de este programa.

8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 57.576 sujetos, ubicados en 378 municipios, de 28 departamentos de Colombia, con una promedio de edad de 38 años (Rango: 18 – 100 años), de los cuales el 93% fueron mujeres, el 82% recibió medicamentos orales y el 53% recibieron el producto sin costo en la modalidad a domicilio. El grupo de medicamentos más frecuentemente utilizado fue anticonceptivos en un 73% de los casos. A los seis meses de seguimiento el 55.9% de los sujetos incluidos eran persistentes a su terapia (media: 76% DE: 27), de los cuales el 19% se mantuvieron persistentes a los 12 meses de seguimiento (media: 50 DE: 28) y solo el 5.6% mantuvieron la persistencia a los 17 meses de observación (Tabla 1).

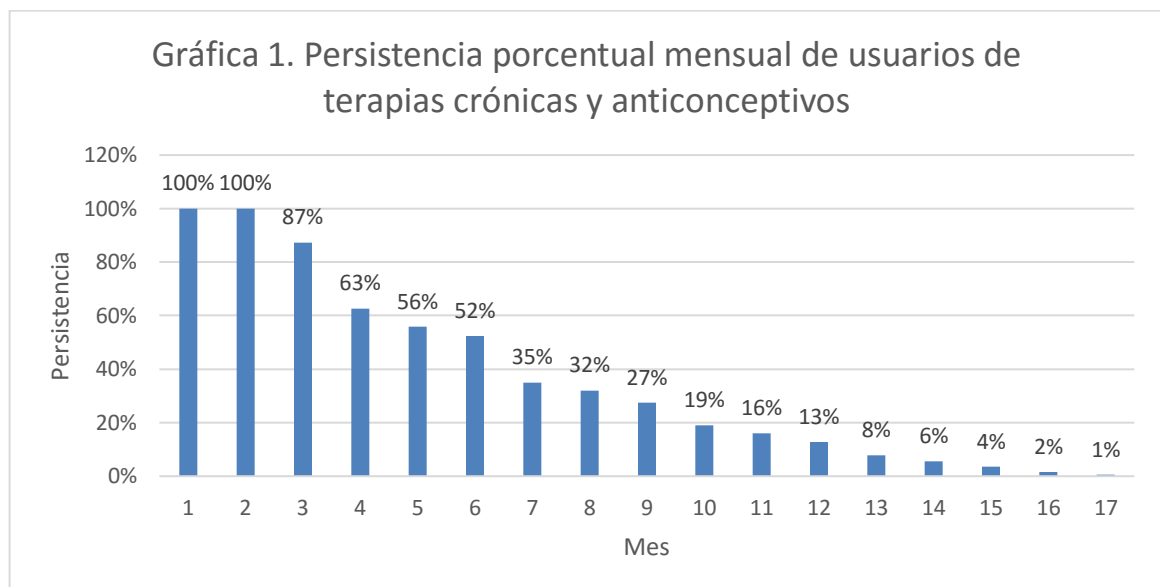
Tabla 1. Análisis descriptivo

		Total % (#)
Sexo	Femenino	92 (53.427)
Edad*		31 (25-46)
Vía de administración	Oral	82.4 (47.461)
	Inyectable	17.6 (10.115)
Tipo de reposición sin costo	1x1	87.6 (50.422)
	2x1	6.2 (3.571)
	3x1	0.7 (401)
	4x1	5.0 (2.874)
	6x1	0.5 (308)
Tipo de entrega	Directa	31.7 (18.229)
	A Domicilio	52.7 (30.351)
	En el punto de venta	15.6 (8.996)
Grupo terapéutico	Anticonceptivo	73.2 (42.150)

	Hipolipemiente	8.7 (4.994)
	Flebotónico	6.8 (3.913)
	Antihipertensivo	6.1 (3.507)
	Antirresortivo	5.2 (3.012)
Persistencia adecuada a:	6 meses	55.9 (32.170)
	12 meses	19.1 (10.976)
	17 meses	5.6 (3.244)

*Mediana (P25-P75)

Al hacer la evaluación de la persistencia global de los sujetos estudiados se encontró que posterior a su ingreso en el programa de reposición de medicamentos sin costo, el número de pacientes persistentes desciende al pasar del tercer al cuarto mes de seguimiento, disminuyendo veinticuatro puntos porcentuales; posteriormente este número se mantiene entre el cuarto y el sexto mes, volviendo a descender drásticamente entre el sexto y el séptimo mes de seguimiento para finalmente mantenerse en descenso constante hasta el décimo séptimo mes (Gráfica 1).



Posteriormente se realizó un análisis por grupos terapéuticos con el fin de comparar los perfiles de persistencia de los usuarios y sus preferencias, encontrando que el medio más utilizado por los sujetos estudiados fue el domicilio, seguido por la entrega directa. Adicionalmente, se encontró que la persistencia cualitativa a los 6 y 12 meses de seguimiento fue diferente entre grupos terapéuticos, donde las usuarias de anticonceptivos tuvieron los mayores porcentajes de persistencia durante los primeros 6 meses (62%), seguido por los usuarios de antihipertensivos (56%), quienes además tuvieron el mayor porcentaje de persistencia a los 17 meses de seguimiento (10,8%) comparados con el resto de los grupos terapéuticos, donde este valor no superó el 6% (Tabla 2).

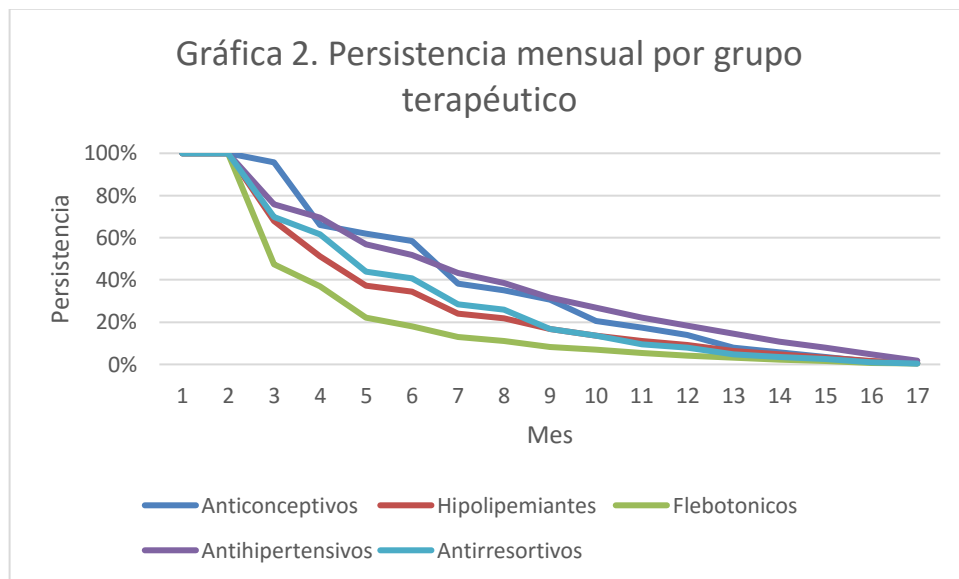
Tabla 2. Análisis descriptivo según grupo terapéutico.

Características	Anticonceptivo %(n=42.150)	Hipolipemiente %(n=4.994)	Flebotónico %(n=3.913)	Antihipertensivo %(n=3.507)	Antirresortivo %(n=3.012)
Sexo femenino	100 (42.150)	58 (2.898)	81 (3.168)	66.4 (2.329)	95.7 (2.882)
Edad*	28* (24-33)	60* (51-68)	61* (48-73)	66* (56-76)	64* (57-72)
Vía de administración					
-Oral	76.6 (32.300)	100 (4.994)	100 (3.913)	100 (3.507)	91.2 (2.747)
-Inyectable	23.4 (9.850)				8.8 (265)
Tipo de reposición					
-1x1	100 (42.150)	58 (2.896)	100 (3.913)	19.3 (676)	26.1 (787)
-2x1		6.8 (340)		38.7 (1.356)	62.3 (1.875)
-3x1		35.2 (1.758)		1.5 (51)	11.6 (350)
-4x1				31.8 (1.116)	
-6x1				8.8 (308)	
Entrega					
-Directa	31.4 (13.216)	32.4 (1.619)	27.9 (1.090)	40.7 (1.426)	29.2 (878)
-Domicilio	49.7 (20.941)	62.6 (3.125)	63.1 (2.470)	53.5 (1.876)	64.4 (1.939)
-En el punto	19 (7.993)	5 (250)	9 (353)	5.8 (205)	6.5 (195)

Persistencia					
-6 meses	62 (26.127)	37.2 (1.857)	22.2 (870)	56.9 (1.996)	43.8 (1.320)
-12 meses	20.6 (8.680)	13.5 (672)	7 (275)	26.9 (942)	13.5 (407)
-17 meses	5.8 (2.433)	4.8 (238)	2.2 (85)	10.8 (378)	3.7 (110)

*Mediana (rango intercuartil), de acuerdo a la distribución no normal de la edad.

Al hacer el análisis del número de usuarios que se mantienen persistentes a la terapia se encontró que las usuarias de anticonceptivos alcanzan una adherencia superior al 90% al tercer mes de seguimiento, para luego descender drásticamente al 69% en el siguiente mes, mientras que la persistencia en usuarios de otros grupos terapéuticos desciende significativamente a partir del segundo mes de seguimiento, manteniendo esta tendencia hasta el final del estudio. Por otro lado, los usuarios de antihipertensivos son los que logran mantener mejores cifras de persistencia logrando una tendencia más estable hasta finalizar los 17 meses de seguimiento (Gráfica 2).



Con el fin de valorar la influencia de variables independientes en la variable dependiente (persistencia a los seis, 12 y 17 meses), se dicotomizaron las

variables tipo de reposición y tipo de entrega así comparando “1 x 1” contra las demás alternativas, y “directa” contra las otras alternativas, respectivamente.

Al hacer la prueba Chi-cuadrado se encontró que ser mujer está asociado con una mayor persistencia a 6 meses en hipolipemiantes (OR= 1.35, IC 95% 1.2 - 1.52) y antihipertensivos (OR=1.21, IC 95% 1.06 - 1.4)), así como con una mayor persistencia a los 12 meses de seguimiento en antihipertensivos (OR=1.3, IC 95% 1.11 – 1.51), asociación que no se mantiene a los 17 meses de seguimiento para ningún grupo terapéutico.

Así mismo, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la vía de administración inyectable y la persistencia a los 6 y 12 meses en antirresortivos (OR: 0,12 y 0,22, IC 95% 0.08 – 0.18 y 0 – 0.16 respectivamente), Es decir, que la persistencia a los 6 meses en usuarios que reciben antirresortivos inyectables es 8 veces el observado en quienes recibían orales, tendencia que no se mantuvo a los 17 meses de seguimiento.

Por otro lado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la variable tipo de reposición 1x1 con la persistencia a los seis y 17 meses para antihipertensivos (OR: 2.44 y 5.02, IC 95% 2.5 – 2.89 y 3.14 – 8.03 respectivamente) y antirresortivos (OR=1.22 y 1.62, IC 95% 1.03 – 1.44 y 0.99 – 2.64). Igualmente, el tipo de entrega directa se encontró asociada con la persistencia al sexto mes en todos los grupos terapéuticos (anticonceptivos OR: 1.11 (IC 95% 1.06 – 1.16), hipolipemiantes OR:1.32 (IC: 95%1.16 – 1.49), antihipertensivos OR:1.14 (IC 95% 1 – 1.31) y antirresortivos OR: 1.24 (IC 95% 1.06 – 1.46) a excepción de los flebotónicos ($p>0,05$). Además se encontró que la persistencia a 12 meses en usuarios que reciben antihipertensivos a través de entrega directa es 1.55 veces el observado en quienes recibían otro tipo entrega.

Tabla 3. Analisis bivariado de persistencia cualitativa a los 6 meses.

		Grupo terapéutico															
		Anticonceptivo			Hipolipemiente			Flebotonico			Antihipertensivo			Antirresortivo			
		Persistencia a 6 Meses															
		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		
Sexo	Femenino	. ^a			1.35*	1.2	1.52	1.11	0.99	1.34	1.21*	1.06	1.4	0.69*	0.48	0.99	
	Masculino																
Vía de administración	Oral	1.06*	1.02	1.12	. ^a			. ^a			. ^a				0.12*	0.08	0.18
	Inyectable																
Tipo de reposición	1x1	. ^a			1.1*	0.98	1.23	. ^a			2.44*	2.05	2.89	1.22*	1.03	1.44	
	2x1																
	3x1																
	4x1																
	6x1																
Tipo de entrega	Directa	1.11*	1.06	1.16	1.32*	1.16	1.49	0.97	0.82	1.15	1.14*	1.00	1.31	1.24*	1.06	1.46	
	Domicilio																
	En el punto																

a. Valor constante.

Tabla 4. Analisis bivariado de persistencia cualitativa a los 12 meses.

		Grupo terapéutico															
		Anticonceptivo			Hipolipemiente			Flebotonico			Antihipertensivo			Antirresortivo			
		Persistencia cualitativa a 12 meses															
		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		
Sexo	Femenino	. ^a			1.42	1.20	1.67	1.09	.81	1.48	1.3*	1.11	1.51	0.64	0.35	1.17	
	Masculino																
Vía de administración	Oral	0.94*	0.88	0.99	. ^a			. ^a			. ^a				0.22*	0	0.16
	Inyectable																
Tipo de reposición	1x1	. ^a			1.4	1.19	1.65	. ^a			3.02	2.37	3.84	2.15	1.62	2.85	
	2x1																
	3x1																
	4x1																
	6x1																
Tipo de entrega	Directa	1.07*	1.02	1.13	1.33	1.109	1.5938	0.81*	0.62	1.05	1.29*	1.10	1.50	1.55*	1.21	1.9922	
	Domicilio																
	En el punto																

a. Valor constante.

Tabla 5. Analisis bivariado de adherencia cualitativa a los 17 meses.

		Grupo terapéutico														
		Anticonceptivo			Hipolipemiente			Flebotonico			Antihipertensivo			Antirresortivo		
		Persistencia cualitativa a 17 meses														
		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%	
Sexo	Femenino	a			1.27	.97	1.64	1.15	0.68	1.94	1.16	0.92	1.44	0.4	0.1	1.64
	Masculino															
Vía de administración	Oral	1.03	0.93	1.13	a			a			a			0.96*	0.953	0.97
	Inyectable															
Tipo de reposición	1x1	a			0.98*	0.75	1.28	a			5.02*	3.14	8.03	1.62*	0.99	2.64
	2x1															
	3x1															
	4x1															
	6x1															
Tipo de entrega	Directa	0.99*	0.90	1.08	1.51*	1.121	2.051	0.74*	0.47	1.17	1.97*	1.35	2.14	3.47*		
	Domicilio															
	En el punto															

a. Valor constante.

Por otro lado, la persistencia a 17 meses en usuarios que reciben flebotónicos a través de domicilio o en punto 1.35 veces el observado en quienes tenían entrega directa y la persistencia a 17 meses en usuarios que reciben antihipertensivos con tipo de reposición 1 x 1 es 5 veces el observado en quienes recibían otro tipo de reposición.

Con el fin de determinar la relación entre la edad y la persistencia cuantitativa a los 6, 12 y 17 meses de seguimiento en los grupos terapéuticos estudiados, para la mayoría, debido a que tuvieron distribución no normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney ($p < 0.05$), mientras que para la persistencia a los 12 meses en hipolipemiantes y 17 meses en antirresortivos, que tuvieron distribución normal, se empleó la prueba T de Student, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los usuarios que son persistentes a 6, 12 y 17 meses de seguimiento para todos los grupos terapéuticos, excepto entre la persistencia a los 17 meses de tratamiento y el uso de antirresortivos ($p > 0.05$).

Con el fin de explicar los resultados de la variable dependiente a partir de las variables independientes incluidas en el estudio se desarrolló un análisis multivariado, donde se incluyeron aquellas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado y aquellas que según lo reportado en la búsqueda bibliográfica son relevantes. Se diseñó un modelo distinto para los diferentes cortes de persistencia (seis, 12 y 17 meses), y se decidió dicotomizar la edad a partir de la mediana de la edad (teniendo en cuenta el criterio de la mediana en cada grupo terapéutico).

Las variables predictoras más relevantes para el desenlace de persistencia a los seis, 12 y 17 meses fueron la edad, (para anticonceptivos, hipolipemiantes y flebotónicos), el tipo de reposición para antihipertensivos, y el tipo de entrega para los antirresortivos.

Para los desenlaces persistencia a los seis, 12 y 17 meses se encontró que la variable predictora más relevante para anticonceptivos, hipolipemiantes y flebotónicos fue la edad, mientras que para antihipertensivos fue el tipo de reposición 1x1 y para antirresortivos el tipo de entrega directa. (Tablas 6, 7 y 8)

Tabla 6. Variables en la ecuación de persistencia a 6 meses

Grupo terapéutico		Sig.	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Anticonceptivo	Via de administración	.005	1.07	1.02	1.12
	Tipo de entrega	.000	1.11	1.06	1.16
	Edad	.000	1.26	1.21	1.31
	Constante	.000	1.35		
Hipolipemiente	Tipo de entrega	.000	1.32	1.17	1.50
	Constante	.000	0.33		
	Sexo	.000	1.43	1.27	1.61
	Edad	.000	1.62	1.44	1.82
Flebotonico	Constante	.000	0.24		
	Edad	.000	1.39	1.19	1.62
Antihipertensivo	Tipo de entrega	.029	1.17	1.02	1.34
	Constante	.000	0.47		
	Edad	.000	1.38	1.20	1.59
	Sexo	.001	1.28	1.11	1.49
	Tipo de reposicion	.000	2.39	2.01	2.84
Antirresortivo	Via de administración	.000	0.08	0.05	0.13
	Tipo de entrega	.035	1.19	1.01	1.41
	Constante	.219	1.14		
	Sexo	.045	0.68	0.47	0.99
	Tipo de reposicion	.000	0.64	0.53	0.78

Tabla 7. Variables en la ecuación de persistencia a 12 meses

Grupo terapéutico		Sig.	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Anticonceptivo	Vía de administración	.026	.94	.89	.99
	Tipo de entrega	.012	1.07	1.01	1.12
	Edad	.000	1.23	1.17	1.29
	Constante	0.000	.23		
Hipolipemiente	Tipo de entrega	.001	1.35	1.12	1.62
	Constante	.000	.07		
	Sexo	.000	1.55	1.32	1.83
	Tipo de reposicion	.001	1.32	1.12	1.56
	Edad	.000	1.84	1.55	2.19
Flebotonico	Constante	.000	.05		
	Edad	.000	1.93	1.50	2.48
Antihipertensivo	Tipo de entrega	.000	1.32	1.13	1.55
	Constante	.000	.10		
	Tipo de reposicion	.000	2.97	2.33	3.78
	Sexo	.000	1.37	1.16	1.61
	Edad	.001	1.31	1.12	1.53
Antirresortivo	Via de administración	.000	.03	.00	.21
	Tipo de entrega	.002	1.49	1.16	1.92
	Constante	.000	.10		
	Tipo de reposicion	.031	1.38	1.03	1.84

Tabla 8. Variables en la ecuación de persistencia a 17 meses

Grupo terapéutico		Sig.	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Anticonceptivo	Edad	.000	1.26	1.16	1.37
	Constante	0.000	0.05		
Hipolipemiente	Tipo de entrega	.007	1.52	1.12	2.06
	Constante	.000	0.02		
	Sexo	.027	1.35	1.04	1.75
	Edad	.000	1.80	1.38	2.36
Flebotonico	Constante	.000	0.01		
	Edad	.000	2.47	1.55	3.94
Antihipertensivo	Tipo de entrega	.000	1.74	1.38	2.20
	Constante	.000	0.02		
	Sexo	.041	1.27	1.01	1.60
	Tipo de reposicion	.000	4.92	3.07	7.87
	Edad	.000	1.54	1.23	1.92
Antirresortivo	Tipo de entrega	.000	3.47	1.90	6.36
	Constante	.000	0.01		

9. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo estimar la persistencia porcentual de usuario en tratamientos crónicos e identificó diferencias en la persistencia por grupo terapéutico en pacientes prescritos con terapias crónicas y anticonceptivos, dentro de un programa de reposición periódica de medicamentos sin costo, teniendo en cuenta variables demográficas, de dispensación y del modelo, durante dos años de seguimiento.

A los seis meses de seguimiento el 55.9% de los sujetos incluidos eran persistentes a su terapia; siendo las usuarias de anticonceptivos quienes tuvieron los mayores porcentajes de persistencia durante los primeros seis meses (62%). Este hallazgo supera lo reportado en otros estudios que documentan que la persistencia a terapias crónicas a seis meses varía entre el 10 – 20% en el mejor de los casos(11, 12)

Por otro lado, a los 12 meses de seguimiento, los antihipertensivos tuvieron los mayores niveles de persistencia (26,9%), seguido por los anticonceptivos (20,6%), hipolipemiantes y antirresortivos (13%) y finalmente por los flebotónicos (7%). Este hallazgo dista de lo reportado en la literatura en relación a una mayor frecuencia de no-persistencia en pacientes que usan medicamentos para la hipertensión arterial y la dislipidemia (10). En el contexto de Colombia, un país en vías de desarrollo, esto podría explicarse por el ahorro teórico en los costos que este tipo de programas generan a los pacientes incluidos, lo cual podría favorecer mayores niveles de persistencia a la terapia.

Los profesionales de la salud encargados del cuidado primario de los pacientes incluidos en el estudio no conocían la existencia del programa, considerando que

los pacientes eran referidos a través del farmaceuta y los sujetos que tuvieron que cambiar su terapia por indicación medica fueron excluidos. A pesar de lo anterior a través de este estudio no es posible determinar si la falta de persistencia se asoció a problemas de efectividad y/o seguridad de las moléculas estudiadas (Anexo 1), lo cual no debería considerarse un factor demasiado relevante si se tiene en cuenta que en Colombia los productos genéricos deben cumplir con estudios de bioequivalencia apropiados previo a su comercialización.

Al hacer los análisis estadísticos, se econtró que ser mujer está asociado con una mayor persistencia a 6 meses en hipolipemiantes (OR= 1.35) y antihipertensivos (OR=1.21), así como con una mayor persistencia a los 12 meses de seguimiento en antihipertensivos (OR=1.3). Por su parte, los la literatura reporta que hasta el 47% de las mujeres no se adhieren totalmente a medicamentos de uso crónico (28).

Las variables predictoras mas relevantes para el desenlace de persistencia a los 6, 12 y 17 meses resultaron ser la edad, (para anticonceptivos, hipolipemiantes y flebotónicos), el tipo de reposición para antihipertensivos, y el tipo de entrega para los antirresortivos. Esto ultimo coincide con lo reportado en la literatura donde el uso del canal de entrega a domicilio puede ser un método eficaz para mejorar la adherencia en usuarios de terapias crónicas.(91)

Por otro lado, en el sistema de salud colombiano el cual opera a través de un modelo de atención de casos agudos que no logra involucrar a los pacientes en su propio cuidado, se propician barreras que obstaculizan la promoción de la adherencia al tratamiento de enfermedades crónicas (31). Convirtiendo la adherencia y/o persistencia terapéutica en un verdadero reto, con consecuencias tan relevantes como el aumento en la utilización de recursos en salud, el

empeoramiento en las cifras de morbilidad y detrimento de la calidad de vida (53).

Este estudio sugiere que los programas de pacientes pueden mejorar significativamente la adherencia así como la persistencia en el área terapéutica de las enfermedades crónicas y anticonceptivos, generando un efecto más de tres veces superior frente a no hacer ninguna intervención a este respecto, lo cual a su vez puede impactar positivamente en los resultados clínicos (72).

Dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentra el haber contado con un gran número de sujetos, donde en términos generales, se evidenció una fuerte tendencia decreciente de la persistencia a los medicamentos incluidos en los grupos terapéuticos estudiados.

Si bien el estudio incluyó algunas variables relevantes al alcance de la medición, las posibles variables predictoras de la no persistencia son múltiples y variadas, entre las que se han estudiado: el nivel educativo del paciente; el estrato socioeconómico; la raza; la condición de salud; la presencia o ausencia de síntomas y eventos adversos; la dosis y frecuencia prescrita; la presencia de comorbilidades, entre otras, sin embargo debido a que se utilizó una base de datos retrospectiva donde no fue fácil determinar dichas variables, los resultados no cuentan con esta aproximación, siendo una importante limitación del estudio.

10. CONCLUSIONES

La persistencia al uso de terapias de uso crónico y anticonceptivos, en el marco de un programa de reposición de medicamentos sin costo es de etiología multifactorial; donde están involucradas tanto variables propias del paciente como del medicamento y del modelo de reposición utilizado. La no persistencia al uso de los medicamentos estudiados fue alta en todos los grupos terapéuticos, lo cual es llamativo considerando que se trata de un programa de reposición de medicamentos totalmente gratuito, sin embargo, este estudio reportó niveles de persistencia a terapias crónicas superiores a lo reportado en la literatura, lo cual abre una oportunidad para continuar investigando otras alternativas y valores agregados para el desarrollo de estrategias modernas y novedosas que permitan fortalecer la persistencia a medicamentos de uso crónico.

En futuras investigaciones es necesario realizar estudios prospectivos que incluyan variables de tipo económico (precios de los medicamentos), social (estrato socioeconómico) y clínico (síntomas, eventos adversos), e incluso aquellas que con las que sea posible estudiar el impacto de otros actores, tales como la especialidad del médico que ordenó el medicamento, la presencia o ausencia de cuidadores y el proceso seguido por el farmacéuta que dispensó la orden. (11)

Finalmente, el presente estudio hace un aporte a la identificación de barreras tempranas y al vacío en el conocimiento sobre una estrategia muy poco estudiada y/o documentada, sin embargo se requieren más estudios que permitan guiar la toma de decisiones con miras a fortalecer técnicas encaminadas a mejorar la persistencia a terapias farmacológicas, reducir costos, y lograr el control de la enfermedad de base.

BIBLIOGRAFIA

1. Dilla T VA, Lizán L, Sacristán JA. . Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. . Atención Primaria 41:342–8.
2. CdIC E. El futuro de la asistencia sanitaria y de la atención a las personas mayores: garantizar la accesibilidad, la calidad y la sostenibilidad financiera. Bruselas: Comunidad Europea. Informe Com: 2001 Contract No.: 12.
3. R.N. Atención innovadora a las condiciones crónicas: más necesaria que nunca. Revista de Innovación Sanitaria y Atención Integrada. 2009;1:3.
4. MdSyP S. Política de Atención Integral en Salud. Bogotá D.C. Enero de 2016.
5. Israel Cruz-Velandia CD-C AF-M, Solángel García-Ruiz. Characterization of research on disability in Colombia 2005-2012. Rev Fac Med. 2013;61(2):101 -9.
6. Gaviria C CL, Dávila C, Burgos G, Girón S. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. In: Social MdSyP, editor. http://profamilia.org.co/docs/Libro_RESUMEN_EJECUTIVO.pdf; Profamilia; 2015.
7. ICBF ICdBF-. Embarazo Adolescente. <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/Observatorio1/Boletines/2015/embaraz-o-adolescente-web2015.pdf2015>.
8. Dinger J, Minh TD, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol. 2011;117(1):33-40.
9. Potter L OD, de Leon-Wong E, Canamar R. . Measuring compliance among oral contraceptive users. Fam Plann Perspect. 1996;28(4):154-8.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.
11. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2003;60(7):657-65.
12. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(2):CD000011.
13. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. Education for health. 2003;16(2):230.
14. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. Medical care. 2002;40(9):794-811.
15. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. The American journal of medicine. 2003;114(8):625-30.
16. Mukhtar O, Weinman J, Jackson SH. Intentional non-adherence to medications by older adults. Drugs & aging. 2014;31(3):149-57.
17. H S. Noncompliance with medications: an economic tragedy with important implications for health care reform. Task Force for Compliance Report, 1993.

18. Legido-Quigley H, Camacho Lopez PA, Balabanova D, Perel P, Lopez-Jaramillo P, Nieuwlaat R, et al. Patients' knowledge, attitudes, behaviour and health care experiences on the prevention, detection, management and control of hypertension in Colombia: a qualitative study. *PloS one*. 2015;10(4):e0122112.
19. Narendran R NM. Influence of pharmaceutical marketing on prescription practices of physicians. *J Indian Med Assoc* enero de 2013;111(1):47-50.
20. Roberts AW CG, Esserman DA, Roth MT, Weinberger M, Farley JF. Patterns of medication adherence and health care utilization among patients with chronic disease who were enrolled in a pharmacy assistance program. *North Carolina medical journal*. 2014;75(5):310-8.
21. Lee SK, Kang BY, Kim HG, Son YJ. Predictors of medication adherence in elderly patients with chronic diseases using support vector machine models. *Healthcare informatics research*. 2013;19(1):33-41.
22. Laffer MS, Feldman SR. Improving medication adherence through technology: analyzing the managing meds video challenge. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2014;20(1):62-6.
23. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2000;25(3):221-8.
24. Khanna R, Pace PF, Mahabaleshwarkar R, Basak RS, Datar M, Banahan BF. Medication adherence among recipients with chronic diseases enrolled in a state Medicaid program. *Population health management*. 2012;15(5):253-60.
25. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, Buckley DI, Whitlock EP, Berliner E, et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(11):1198-207.
26. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine*. 2000;133(1):21-30.
27. D L. Opinions survey report No. 41 Contraception and Sexual Health. 2008/09. 2009.
28. Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect*. 1998;30(2):89-92, 104.
29. Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet*. 2012;380(9837):149-56.
30. Colombia Cd. Ley Estatutaria. 2015(1751):1-13.
31. Glasgow RE, Hiss RG, Anderson RM, Friedman NM, Hayward RA, Marrero DG, et al. Report of the health care delivery work group: behavioral research related to the establishment of a chronic disease model for diabetes care. *Diabetes care*. 2001;24(1):124-30.

32. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, et al. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(10):756-65.
33. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2000;23(5):386-95.
34. Perreault S, Ellia L, Dragomir A, Cote R, Blais L, Berard A, et al. Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *The American journal of medicine*. 2009;122(7):647-55.
35. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(3):260-8.
36. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2006;166(17):1836-41.
37. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(6):915-22.
38. Shin S, Song H, Oh SK, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013;36(11):1000-5.
39. Stroupe KT, Teal EY, Tu W, Weiner M, Murray MD. Association of refill adherence and health care use among adults with hypertension in an urban health care system. *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):779-89.
40. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2011;365(22):2088-97.
41. Rector TS, Venus PJ. Do drug benefits help Medicare beneficiaries afford prescribed drugs? *Health affairs*. 2004;23(4):213-22.
42. Piette JD RA, Silveira MJ, Hayward R, McHorney CA. Medication cost problems among chronically ill adults in the US: did the financial crisis make a bad situation even worse? . *Patient preference and adherence*. 2011;5:187 - 94.
43. Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid prescription drug access restrictions: exploring the effect on patient persistence with hypertension medications. *The American journal of managed care*. 2005;11 Spec No:SP27-34.
44. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2009;2(5):451-7.

45. Leung DY, Bai X, Leung AY, Liu BC, Chi I. Prevalence of medication adherence and its associated factors among community-dwelling Chinese older adults in Hong Kong. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(6):789-96.
46. Rolnick SJ PP, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res*. 2013;11(2):54-65.
47. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2015.
48. Ahmad A, Hugtenburg J, Welschen LM, Dekker JM, Nijpels G. Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC public health*. 2010;10:133.
49. Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: a review of the literature. *Journal of general internal medicine*. 2007;22(6):864-71.
50. Burge S, White D, Bajorek E, Bazaldua O, Trevino J, Albright T, et al. Correlates of medication knowledge and adherence: findings from the residency research network of South Texas. *Family medicine*. 2005;37(10):712-8.
51. Moreau C, Bouyer J, Gilbert F, Group C, Bajos N. Social, demographic and situational characteristics associated with inconsistent use of oral contraceptives: evidence from France. *Perspect Sex Reprod Health*. 2006;38(4):190-6.
52. Benito Lourenc,oa, Katia T. Kozub, Gabriela N. Lealc, Marco F. Silvab, Elisabeth G.C. Fernandesb, Camila M.P. Franc,ab, Fernando H.C. Souzaad, Clovis A. Silva. Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases. *rev bras reumatol* 2017;57(1):73–81.
53. Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health*. 2007;7:104.
54. O'Carroll R, Whittaker J, Hamilton B, Johnston M, Sudlow C, Dennis M. Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients. *Ann Behav Med*. 2011;41(3):383-90.
55. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behaviour. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2339-48.
56. Lin EH, Katon W, Rutter C, Simon GE, Ludman EJ, Von Korff M, et al. Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Fam Med*. 2006;4(1):46-53.
57. Pearce KA, Love MM, Shelton BJ, Schoenberg NE, Williamson MA, Barron MA, et al. Cardiovascular risk education and social support (CaRESS): report of a randomized controlled trial from the Kentucky Ambulatory Network (KAN). *J Am Board Fam Med*. 2008;21(4):269-81.
58. Powell KM, Edgren B. Failure of educational videotapes to improve medication compliance in a health maintenance organization. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(20):2196-9.

59. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563-71.
60. Powers BJ, Danus S, Grubber JM, Olsen MK, Oddone EZ, Bosworth HB. The effectiveness of personalized coronary heart disease and stroke risk communication. *Am Heart J*. 2011;161(4):673-80.
61. Hoffman L, Enders J, Luo J, Segal R, Pippins J, Kimberlin C. Impact of an antidepressant management program on medication adherence. *Am J Manag Care*. 2003;9(1):70-80.
62. Sabrina Mueller a, Thomas Wilke a, Benno Bechtel b, Yogesh Suresh Punekar c, Karen Mitzner d, J. Christian Virchow. Non-persistence and non-adherence to long-acting COPD medication therapy: A retrospective cohort study based on a large German claims dataset. *Respiratory Medicine* 122 (2017) 1e11.
63. Sun P, Lian J. Treatment adherence in newly diagnosed type 2 diabetes: patient characteristics and long-term impact of adherence on inpatient care utilization. *Postgrad Med*. 2016:1-8.
64. Jiang Y, Ni W. Estimating the Impact of Adherence to and Persistence with Atypical Antipsychotic Therapy on Health Care Costs and Risk of Hospitalization. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):813-22.
65. Rannanheimo PK, Tiittanen P, Hartikainen J, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Vahtera J, et al. Impact of Statin Adherence on Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study in Finland. *Value Health*. 2015;18(6):896-905.
66. Black AY, Guilbert E, Hassan F, Chatziheofilou I, Lowin J, Jeddi M, et al. The Cost of Unintended Pregnancies in Canada: Estimating Direct Cost, Role of Imperfect Adherence, and the Potential Impact of Increased Use of Long-Acting Reversible Contraceptives. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(12):1086-97.
67. Roberts AW, Crisp GD, Esserman DA, Roth MT, Weinberger M, Farley JF. Patterns of medication adherence and health care utilization among patients with chronic disease who were enrolled in a pharmacy assistance program. *North Carolina medical journal*. 2014;75(5):310-8.
68. Social MdSyP. Política de Atención Integral en Salud. Bogotá D.C. Enero de 2016.
69. Ley 100 de 1993, , art 153 (1993).
70. Ley 1438 de 2011.
71. Moore JM, Shartle D, Faudskar L, Matlin OS, Brennan TA. Impact of a patient-centered pharmacy program and intervention in a high-risk group. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(3):228-36.
72. Soto A, Avila X, Cordova P, Fernandez P, Lopez M, Villa LA, et al. Impact of a pharmacotherapy plan to improve adherence for patients with type-2 diabetes and hypertension in a Chilean hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):734-8.
73. Lemmens LC, Molema CC, Versnel N, Baan CA, de Bruin SR. Integrated care programs for patients with psychological comorbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2015;79(6):580-94.

74. Navarro J, Perez M, Curran A, Burgos J, Feijoo M, Torrella A, et al. Impact of an adherence program to antiretroviral treatment on virologic response in a cohort of multitreated and poorly adherent HIV-infected patients in Spain. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(10):537-42.
75. Burudpakdee C, Khan ZM, Gala S, Nanavaty M, Kaura S. Impact of patient programs on adherence and persistence in inflammatory and immunologic diseases: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:435-48.
76. Park J, Jackson J, Skinner E, Rangel K, Saiers J, Cherney B. Impact of an adherence intervention program on medication adherence barriers, asthma control, and productivity/daily activities in patients with asthma. *J Asthma*. 2010;47(10):1072-7.
77. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):186-93.
78. Brummel A, Carlson AM. Comprehensive Medication Management and Medication Adherence for Chronic Conditions. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(1):56-62.
79. Trummer Jr ED. Adherence to a flexible extended regimen for oral hormonal contraception provided in blister packaging compared with an adherence-supporting digital tablet dispenser: historical comparison of data from two clinical studies. *International Journal of Women's Health* 2016;8 351–356.
80. Zhang NJ, Terry A, McHorney CA. Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):741-51.
81. Perl S, Niederl E, Kos C, Mrak P, Ederer H, Rakovac I, et al. Randomized Evaluation of the Effectiveness of a Structured Educational Program for Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens*. 2015.
82. Wald DS, Butt S, Bestwick JP. One-way Versus Two-way Text Messaging on Improving Medication Adherence: Meta-analysis of Randomized Trials. *The American journal of medicine*. 2015;128(10):1139.e1-5.
83. Park LG, Howie-Esquivel J, Chung ML, Dracup K. A text messaging intervention to promote medication adherence for patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2014;94(2):261-8.
84. DeKoeckkoek T, Given B, Given CW, Ridenour K, Schueller M, Spoelstra SL. mHealth SMS text messaging interventions and to promote medication adherence: an integrative review. *J Clin Nurs*. 2015;24(19-20):2722-35.
85. Hall RL, Willgoss T, Humphrey LJ, Kongso JH. The effect of medical device dose-memory functions on patients' adherence to treatment, confidence, and disease self-management. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:775-88.
86. Sutton S, Kinmonth AL, Hardeman W, Hughes D, Boase S, Prevost AT, et al. Does electronic monitoring influence adherence to medication? Randomized controlled trial of measurement reactivity. *Ann Behav Med*. 2014;48(3):293-9.

87. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(12):1237-47.
88. Wood CL, Clements SA, McFann K, Slover R, Thomas JF, Wadwa RP. Use of Telemedicine to Improve Adherence to American Diabetes Association Standards in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(1):7-14.
89. Santos MV, Oliveira DC, Novaes Mde A. A telehealth strategy for increasing adherence in the treatment of hypertension in primary care. *Telemed J E Health*. 2013;19(4):241-7.
90. Hou JG, Murphy P, Tang AW, Khandelwal N, Duncan I, Pegus CL. Impact of an online prescription management account on medication adherence. *Am J Manag Care*. 2012;18(3):e86-90.
91. Iyengar RN, Balagere DS, Henderson RR, LeFrancois AL, Rabbitt RM, Frazee SG. Association between dispensing channel and medication adherence among medicare beneficiaries taking medications to treat diabetes, high blood pressure, or high blood cholesterol. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(8):851-61.
92. Teeter BS, Kavookjian J. Telephone-based motivational interviewing for medication adherence: a systematic review. *Transl Behav Med*. 2014;4(4):372-81.
93. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for six reference drugs: a retrospective claims data study from five local healthcare units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS One*. 2013;8(12):e82990.
94. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R, et al. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl*. 2016.
95. Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Alanen T, Huupponen R. Impact of out-of-pocket expenses on discontinuation of statin therapy: a cohort study in Finland. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):58-64.
96. Toenders W. Patient compliance in medical practice and clinical trials. *The International journal of risk & safety in medicine*. 1992;3(5):338.
97. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(1):62-73.
98. Zedler BK, Joyce A, Murrelle L, Kakad P, Harpe SE. A pharmacoepidemiologic analysis of the impact of calendar packaging on adherence to self-administered medications for long-term use. *Clin Ther*. 2011;33(5):581-97.
99. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):Cd005025.
100. Boeni F, Spinatsch E, Suter K, Hersberger KE, Arnet I. Effect of drug reminder packaging on medication adherence: a systematic review revealing research gaps. *Syst Rev*. 2014;3:29.

101. Shrank WH, Gleason PP, Canning C, Walters C, Heaton AH, Jan S, et al. Can improved prescription medication labeling influence adherence to chronic medications? An evaluation of the Target pharmacy label. *J Gen Intern Med.* 2009;24(5):570-8.
102. Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patient? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *Bmj.* 1997;315(7110):703-7.
103. Volpp KG, Loewenstein G, Troxel AB, Doshi J, Price M, Laskin M, et al. A test of financial incentives to improve warfarin adherence. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:272.
104. Barnett PG, Sorensen JL, Wong W, Haug NA, Hall SM. Effect of incentives for medication adherence on health care use and costs in methadone patients with HIV. *Drug Alcohol Depend.* 2009;100(1-2):115-21.
105. Jeffery RW. Financial incentives and weight control. *Prev Med.* 2012;55 Suppl:S61-7.
106. John LK, Loewenstein G, Troxel AB, Norton L, Fassbender JE, Volpp KG. Financial incentives for extended weight loss: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2011;26(6):621-6.
107. Leahey TM, Subak LL, Fava J, Schembri M, Thomas G, Xu X, et al. Benefits of adding small financial incentives or optional group meetings to a web-based statewide obesity initiative. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(1):70-6.
108. Naito NA, Higgins ST. Controlling health care costs in the military: the case for using financial incentives to improve beneficiary personal health indicators. *Prev Med.* 2012;55 Suppl:S113-5.
109. Henderson C, Knapp M, Yeeles K, Bremner S, Eldridge S, David AS, et al. Cost-Effectiveness of Financial Incentives to Promote Adherence to Depot Antipsychotic Medication: Economic Evaluation of a Cluster-Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(10):e0138816.
110. Daugherty JB, Maciejewski ML, Farley JF. The impact of manufacturer coupon use in the statin market. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9):765-72.
111. Matlin OS, Kymes SM, Averbukh A, Choudhry NK, Brennan TA, Bunton A, et al. Community pharmacy automatic refill program improves adherence to maintenance therapy and reduces wasted medication. *Am J Manag Care.* 2015;21(11):785-91.
112. Frank MB, Fendrick AM, He Y, Zbrozek A, Holtz N, Leung S, et al. The effect of a large regional health plan's value-based insurance design program on statin use. *Med Care.* 2012;50(11):934-9.
113. Yu B, Zhang X, Wang G. Full coverage for hypertension drugs in rural communities in China. *Am J Manag Care.* 2013;19(1):e22-9.
114. Hansen RA, Chen SY, Gaynes BN, Maciejewski ML. Relationship of pharmaceutical promotion to antidepressant switching and adherence: a retrospective cohort study. *Psychiatr Serv.* 2010;61(12):1232-8.
115. King M, Bearman, P.S. Gifts and influence: Conflict of interest policies and prescribing of psychotropic medications in the United States, *Social Science & Medicine*
. doi:10.1016/j.socscimed.2016.11.010. 2016.

116. P. B. Filling in the Gaps: Priming and the Ethics of Pharmaceutical Advertising. . Kennedy Inst Ethics J junio de 2015;25(2):193-230.
117. Mintzes B LJ, Sutherland JM, Beaulieu M-D, Wilkes MS, Durrieu G, et al. . Pharmaceutical Sales Representatives and Patient Safety: A Comparative Prospective Study of Information Quality in Canada, France and the United States. . J GEN INTERN MED 1 de octubre de 2013;28(10):1368-75.
118. Yeh JS FJ, Avorn J, Landon J, Kesselheim AS. . Association of Industry Payments to Physicians With the Prescribing of Brand-name Statins in Massachusetts. . JAMA Intern Med 1 de junio de 2016;176(6):763-8.
119. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545-62.
120. Sapkota S, Brien JA, Greenfield JR, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes--Components of Interventions. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128581.
121. Vera Halpern LML, David A Grimes, Laurie L Stockton, Maria F Gallo. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;Art. No.: CD004317. DOI: 10.1002/14651858.CD004317.pub4.(10).
122. Berenson AB, Rahman M. A randomized controlled study of two educational interventions on adherence with oral contraceptives and condoms. *Contraception*. 2012;86(6):716-24.
123. Canto De Cetina TE, Canto P, Ordonez Luna M. Effect of counseling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2001;63(3):143-6.
124. Gilliam M, Knight S, McCarthy M, Jr. Success with oral contraceptives: a pilot study. *Contraception*. 2004;69(5):413-8.
125. Kirby D RT, Thrush G, Yuen C, Sokoloff A, Potter SC. Impact of an intervention to improve contraceptive use through follow-up phone calls to female adolescent clinic patients. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2010;42(4):251-7.
126. Keder LM, Rulin MC, Gruss J. Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: a randomized, controlled trial of intensive reminders. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3 Pt 1):583-5.
127. Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E, Fortin J, Goldberg AB. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):633-40.
128. Castano PM, Bynum JY, Andres R, Lara M, Westhoff C. Effect of daily text messages on oral contraceptive continuation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):14-20.

ANEXO 1. PRINCIPIOS ACTIVOS INCLUIDOS EN EL PROGRAMA.

Principio Activo	Grupo terapeutico
DIENOGEST 2 mg + ETINILESTRADIOL 0.03 mg	Anticonceptivo
DIENOGEST 2 mg	Anticonceptivo
MEDROXIPROGESTERONA ACETATO EST 25 mg + ESTRADIOL CIPIONATO ESTERIL 5 mg	Anticonceptivo
DROSPIRENONA 3 mg + ETINILESTRADIOL 0.02 mg	Anticonceptivo
DROSPIRENONA 3 mg + ETINILESTRADIOL 0.03 mg	Anticonceptivo
CLORMADINONA ACETATO 2 mg + ETINILESTRADIOL 0.02 mg	Anticonceptivo
LEVONORGESTREL 0.100 mg + ETINILESTRADIOL 0.02 mg	Anticonceptivo
NORETISTERONA ENANTATO 50 mg + ESTRADIOL VALERATO 5 mg	Anticonceptivo
NOMEGESTROL ACETATO 2.5 mg + ESTRADIOL 17 β 1.5mg	Anticonceptivo
ETINILESTRADIOL 0.02 mg + LEVONORGESTREL 0.09 mg	Anticonceptivo
TIBOLONA 2.5 mg	Anticonceptivo
EPLERENONA 25 mg	Antihipertensivo
EPLERENONA 50 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 10mg AMLODIPINO	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 10mg AMLODIPINO + VALSARTAN 160 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO +	Antihipertensivo

VALSARTAN 160 mg	
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO + VALSARTAN 80 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 10mg AMLODIPINO + VALSARTAN 160 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO + VALSARTAN 160 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 10mg AMLODIPINO + CANDESARTAN CILEXETILO 16 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO + CANDESARTAN CILEXETILO 16 mg	Antihipertensivo
AMLODIPINO BESILATO EQV. 5 mg AMLODIPINO + CANDESARTAN CILEXETILO 32 mg	Antihipertensivo
VALSARTAN 160 mg	Antihipertensivo
VALSARTAN 80 mg	Antihipertensivo
VALSARTAN 160 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg	Antihipertensivo
VALSARTAN 80 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg	Antihipertensivo
VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 7000 UI	Antirresortivo
IBANDRON/SOD EQV ACID IBANDRONICO 150mg	Antirresortivo
IBANDRONATO/SOD EQV ACID IBANDRONICO 3mg	Antirresortivo
EXT HOJA GINKGO 40mg EQV. GLIC FLAV 9.6	Flebotonicos
EXT SECO GINKGO 80mg EQV. GLIC FLAV 19.2	Flebotonicos
BETAHISTINA DICLORHIDRATO 16 mg	Flebotonicos
BETAHISTINA DICLORHIDRATO 24 mg	Flebotonicos
BETAHISTINA DICLORHIDRATO 8 mg	Flebotonicos
ATORVASTATIN CALC EQV ATORVASTATINA 10mg	Hipolipemiante
ATORVASTATIN CALC EQV ATORVASTATINA 20mg	Hipolipemiante
ATORVASTATIN CALC EQV ATORVASTATINA 40 mg	Hipolipemiante

ROSUVASTATIN CALC EQV ROSUVASTATINA 10mg	Hipolipemiente
ROSUVASTATIN CALC EQV ROSUVASTATINA 20mg	Hipolipemiente
ROSUVASTATIN CALC EQV ROSUVASTATINA 40mg	Hipolipemiente
EZETIMIBA MICRONIZADO 10 mg + ROSUVASTATIN CALC EQV ROSUVASTATINA 10mg	Hipolipemiente
EZETIMIBA MICRONIZADO 10 mg + ROSUVASTATIN CALC EQV ROSUVASTATINA 20mg	Hipolipemiente
EZETIMIBA MICRONIZADO 10 mg ATORVASTATIN CALC EQV ATORVASTATINA 20mg	Hipolipemiente
EZETIMIBA MICRONIZADO 10 mg + ATORVASTAT CALC EQV ATORVASTATINA 40 mg	Hipolipemiente
FENOFIBRATO 200 mg	Hipolipemiente