



**Universidad de Granada**  
Facultad de Farmacia

Programa de Doctorado de Farmacia Asistencial

TESIS DOCTORAL

**Estudio piloto desde la farmacia comunitaria**  
**sobre el efecto Farmacogenético del CYP 2C9, 2D6 y 3A4 y el Seguimiento**  
**Farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva.**

**María Jesús Rodríguez Arcas**

Granada 2013

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Jesús Rodríguez Arcas  
D.L.: GR 734-2014  
ISBN: 978-84-9028-887-0



Estudio piloto desde la farmacia comunitaria sobre el efecto  
Farmacogenético del CYP 2C9, 2D6 y 3A4 y el Seguimiento  
Farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva.

Edita: Universidad de Granada

2013, María Jesús Rodríguez Arcas

ISBN:



**Estudio piloto desde la farmacia comunitaria sobre el efecto  
Farmacogenético del CYP 2C9, 2D6 y 3A4 y el Seguimiento  
Farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva**



COLEGIO OFICIAL DE  
FARMACÉUTICOS  
REGIÓN DE MURCIA

Memoria presentada por la licenciada **María Jesús Rodríguez Arcas** para aspirar al  
Grado de **Doctor en Farmacia**

Esta Tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

**Dr. D. Emilio García Jiménez**

**Dr. D. Pablo Conesa Zamora**

**Prof. Dr. D. Fernando Martínez Martínez**



**Emilio García Jiménez.** Doctor en Farmacia. Coordinador de proyectos docentes y de investigación. Miembro del grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

**Pablo Conesa Zamora.** Doctor en Farmacia. Coordinador de proyectos docentes y de investigación. Responsable del grupo de investigación en Patología Molecular y Farmacogenética, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Fernando Martínez Martínez.** Doctor en Farmacia. Profesor titular de Físico-Química. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Responsable del grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

### **Certifican**

Que el trabajo titulado “Estudio piloto desde la farmacia comunitaria sobre el efecto Farmacogenético del CYP 2C9, 2D6 y 3A4 y el Seguimiento Farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva”, ha sido realizado por la licenciada en Farmacia Dña. M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Arcas bajo nuestra dirección para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide el presente certificado, en Granada, Junio de 2013.

**Dr. D. Emilio García Jiménez**

**Dr. D. Pablo Conesa Zamora**

**Profesor Dr. D. Fernando Martínez Martínez**



El doctorando M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Arcas y los directores de la tesis Emilio García Jiménez, Pablo Conesa Zamora y Fernando Martínez Martínez garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Junio 2013

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Pablo Conesa Zamora

Fdo.: M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Arcas

Fdo. Emilio García Jiménez

Fdo. Fernando Martínez Martínez



A mi madre, que me enseñó que las mujeres también podemos  
hacer las cosas que nos gustan, aunque sea “a raticos”.



## **AGRADECIMIENTOS**

A Emilio, por su inestimable apoyo y dedicación; sin el cual no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A mi amiga Esperanza, por ser mi compañera de fatigas.

A Pablo, por contagiarme su inagotable espíritu por la investigación.

A mis hijos, Carmen, Sofía y Pablo, que tanto tiempo me reclaman pero tanta energía me aportan.

A mis padres, que me iniciaron en este maravilloso camino del conocimiento.

A mis hermanos, por su apoyo incondicional.

A mi equipo de la farmacia, Taty, Ava, Aurora, Cristina y Carmen María, porque sin su ayuda este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo.

A Fernando Martínez, Ana Moreno y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Murcia, por conseguir que este Programa de Doctorado se haya hecho realidad.

A Roche, por cedernos ACCUTREND® GCT.

Y por último, a todos aquellos que no he mencionado pero que son parte importante de este trabajo.



## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

ARAI: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

BMQ: Brief medication questionnaire

CYP: Citocromo

DASH: Dietary approaches to stop hypertension

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EM: Metabolizadores intermedios

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HTA: Hipertensión arterial

IC: Perímetro abdominal

ICC: Índice de cintura-cadera

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II

IMC: Índice de masa corporal

JNC: Joint national committee

MAQ: Medication adherence questionnaire

mmHg: milímetros de Mercurio

NCEP: National cholesterol education program

NM: Metabolizadores normales

OMS: Organización mundial de la salud

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PM: Metabolizadores lentos

PRM: Problemas relacionados con los medicamentos

RCV: Riesgo cardiovascular

RNA: Ácido ribonucleico

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

SNP: Polimorfismo de nucleótido sencillo

UBE: Unidad de bebida estándar

UM: Metabolizadores rápidos

# ÍNDICE

Pág.

1. Introducción-----	1
1.1. Atención farmacéutica-----	1
1.1.1. Definición-----	1
1.1.2. Seguridad del paciente-----	3
1.2. Seguimiento farmacoterapéutico-----	5
1.2.1. Clasificación de los Problemas Relacionados con los Medicamentos-----	7
1.2.2. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación-----	7
1.3. Desarrollo del seguimiento farmacoterapéutico en la oficina de farmacia-----	10
1.4. Riesgo cardiovascular-----	14
1.5. Hipertensión arterial-----	15
1.5.1. Definición de hipertensión arterial-----	15
1.5.2. Prevalencia y grado de control de la HTA en España-----	17
1.5.3. Clasificación de la HTA-----	17
1.5.4. Tratamiento de la hipertensión-----	19
1.5.4.1. Tratamiento no farmacológico-----	20
1.5.4.1.1. Tabaco-----	20
1.5.4.1.2. Sobrepeso y Obesidad-----	21
1.5.4.1.3. Consumo de alcohol-----	22
1.5.4.1.4. Dieta-----	23
1.5.4.1.5. Actividad física-----	24
1.5.4.2. Tratamiento farmacológico-----	25
1.5.4.2.1. Diuréticos del asa o de alto techo-----	25

	Pág.
1.5.4.2.2. Tiazidas y afines-----	26
1.5.4.2.3. Diuréticos ahorradores de potasio-----	27
1.5.4.2.4. Beta bloqueante-----	28
1.5.4.2.5. Antagonistas del calcio-----	29
1.5.4.2.6. IECA-----	30
1.5.4.2.7. Alfa bloqueante-----	31
1.5.4.2.8. ARAII-----	32
1.5.4.2.9. Inhibidores de la renina-----	32
1.6. Seguimiento farmacoterapéutico en hipertensión-----	33
1.7. Farmacogenética-----	35
1.7.1. Estructura del genoma humano-----	35
1.7.2. Análisis genético-----	39
1.7.3. Distribuciones alélicas de CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en distintas poblaciones-----	50
1.8. Genética e hipertensión-----	51
1.8.1. Metabolismo y farmacogenética del tratamiento antihipertensivo a través de las enzimas CYP-----	51
1.9. Genética y Atención farmacéutica-----	60
1.10. Adherencia-----	61
1.10.1. Métodos para medir la adherencia-----	63
1.10.1.1. Métodos directos-----	63

	Pág.
1.10.1.2. Métodos indirectos-----	64
1.10.1.2.1. Brief Medication Questionnaire-----	66
1.10.1.2.2. Test de Morisky Green-Levine-----	66
1.11. Cumplimiento en hipertensión-----	68
2. Justificación-----	69
3. Hipótesis-----	71
4. Objetivos-----	73
4.1. Objetivos generales-----	73
4.2. Objetivos específicos-----	73
5. Metodología-----	73
5.1. Diseño-----	75
5.2. Ámbito de estudio-----	75
5.3. Muestra-----	75
5.4. Criterios de inclusión-----	75
5.5. Criterios de exclusión-----	76
5.6. Variables-----	76
5.6.1. Variables principales o dependientes-----	76
5.6.2. Variables secundarias o independientes-----	77
5.6.2.1. Sociodemográficas-----	77
5.6.2.2. Estilo de vida-----	78
5.6.2.3. Variables clínicas-----	80

	Pág.
5.6.2.4. Seguimiento farmacoterapéutico-----	82
5.7. Procedimiento y normas de trabajo-----	87
5.7.1. Procedimiento general del estudio-----	88
5.7.2. Tratamiento de la muestra-----	89
5.7.3. Medición de los parámetros en los pacientes-----	92
5.7.4. Instrumentación-----	92
5.8. Cuestiones éticas-----	94
6. Resultados-----	95
6.1. Descripción de la población inicial-----	95
6.1.1. Valores sociodemográficos y estilos de vida-----	95
6.1.2. Valores clínicos al inicio del estudio-----	100
6.1.3. Adherencia-----	109
6.1.3.1. Resultados de los Test de adherencia-----	109
6.1.3.2. Relación de la adherencia con las variables sociodemográficas-----	110
6.1.4. Genotipado de los pacientes-----	111
6.2. Comparación de los datos en el desarrollo del estudio-----	115
6.2.1. Valores sociodemográficos a lo largo del estudio-----	115
6.2.2. Valores clínicos a lo largo del estudio-----	116
6.2.3. Variables del Seguimiento farmacoterapéutico-----	119
6.2.4. Adherencia al tratamiento a lo largo del estudio-----	125
6.2.4.1. Relación entre la adherencia y las variables clínicas a lo largo del estudio-----	127
6.2.4.2. Adherencia y genotipos de los pacientes-----	130
6.2.5. Relación de los genotipos con las variables clínicas a lo largo del estudio-----	131

	Pág.
6.3. Evaluación del impacto económico del SFT-----	143
6.3.1. Coste del Seguimiento para la farmacia-----	143
6.3.2. Coste del genotipado-----	145
6.3.3. Evaluación de los tratamientos farmacológicos-----	146
7. Discusión-----	149
7.1. Valores sociodemográficos-----	149
7.2. Estilos de vida-----	150
7.3. Variables clínicas-----	152
7.4. Adherencia-----	157
7.5. Seguimiento Farmacoterapéutico-----	159
7.6. Farmacogenética-----	161
7.7. Costes del servicio-----	163
8. Conclusiones-----	169
9. Bibliografía-----	173
10. Anexos-----	199
ANEXO 1. Protocolo de medida de la Presión arterial-----	199
ANEXO 2. Medida de la glucemia y el colesterol-----	202
ANEXO 3. Medida del IMC y del IC-----	206
ANEXO 4. Test de Morisky Green-Levine-----	208
ANEXO 5. Breve Cuestionario de Medicación-----	209
ANEXO 6. Estado de situación-----	212
ANEXO 7. Consentimiento informado-----	213
ANEXO 8. Recogida de datos-----	215
ANEXO 9. Tabla Score-----	219

	Pág.
ANEXO 10. Educación sanitaria-----	220
ANEXO 11. Recogida de muestra-----	221
 INDICE DE TABLAS	

Tabla 1. Clasificación del 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2002-----	18
Tabla 2. Clasificación de la presión arterial en adultos en España. Documento de Consenso Español 2008-----	18
Tabla 3. Polimorfismos más frecuentes en los genes CYP2D6, 2C9, 2C19 y 3A4-----	46
Tabla 4. Frecuencias alélicas para la familia CYP en países del sur de Europa-----	50
Tabla 5. Metabolización de fármacos antihipertensivos a través del citocromo P450----	52
Tabla 6. Frecuencia de medición de los parámetros en el estudio-----	92
Tabla 7. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos inicialmente-----	97
Tabla 8. Estilos de vida de los pacientes al inicio del estudio-----	99
Tabla 9. Datos clínicos continuos de la población al inicio del estudio.-----	101
Tabla 10. Datos clínicos categóricos de la población al inicio del estudio-----	102
Tabla 11. Valores continuos de presión arterial y frecuencia cardiaca-----	104
Tabla 12. Valores categóricos de presión arterial y frecuencia cardíaca-----	104
Tabla 13. Número de medicamentos tomados por la población al inicio del estudio----	105
Tabla 14. Valores categóricos de número de medicamentos tomados por la población al inicio del estudio-----	106
Tabla 15. Relación de los datos clínicos y estilos de vida de la población al inicio del estudio con la frecuencia cardiaca y las presiones arteriales-----	107
Tabla 16. Test de Morisky por género de la población al inicio del estudio-----	109
Tabla 17. Relación de las variables sociodemográficas de la población con su adherencia al tratamiento al inicio-----	110
Tabla 18. Datos de los distintos genotipos según el sexo de la población-----	112
Tabla 19. Valores sociodemográficos relacionados con los genotipos de la población al inicio del estudio-----	113

	Pág.
Tabla 20. Diferencias entre los estilos de vida de los pacientes a lo largo del estudio--	115
Tabla 21. Variables clínicas medias al inicio, y al final del estudio -----	117
Tabla 22. Distribución de los PRM encontrados-----	119
Tabla 23. Distribución de los RNM -----	123
Tabla 24. Distribución de los resultados de las intervenciones realizadas-----	124
Tabla 25. Valores de adherencia según Morisky-----	125
Tabla 26. Valores de adherencia según BMQ a lo largo del estudio-----	126
Tabla 27. Tabla de adherencia según Morinsky y valores clínicos a T0 y T6-----	127
Tabla 28. Tabla de adherencia según BMQ y valores clínicos a T0 y T6-----	128
Tabla 29. Relación de los genotipos con la adherencia a lo largo del estudio-----	130
Tabla 30. Relación de los genotipos 2C9, 2C9, 3A4 y 2D6 con valores de frecuencia cardíaca a lo largo del estudio-----	131
Tabla 31. Relación de los genotipos 2C9, 3A4 y 2D6 con valores de presión arterial a lo largo del estudio-----	134
Tabla 32. Relación de los genotipos en CYP2C9, CYP3A4y CYP2D6 con el número de problemas relacionados con los medicamentos-----	135
Tabla 33. Relación de los genotipos en CYP2C9, CYP3A4y CYP2D6 con el número de resultados negativos asociados a los medicamentos-----	138
Tabla 34. Nº medicamentos y principios activos utilizados por los pacientes a T6 en relación a los genotipos-----	141
Tabla 35. Relación de los polimorfismos de los pacientes con la vía de metabolización de los fármacos que toman-----	142
Tabla 36. Coste para la farmacia del estudio durante 6 meses y 31 pacientes-----	143
Tabla 37. Coste de los tratamientos/paciente/mes en €al inicio y al final del estudio---	146
Tabla 38. PVP en €de los tratamientos a T0 y T6 por los distintos genotipos-----	147

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de doble hélice de DNA-----	36
Figura 2. Transcripción del DNA: el RNA-----	38
Figura 3. Algoritmo del procedimiento con los pacientes dentro del estudio-----	88
Figura 4. Algoritmo del procedimiento del Método Dáder-----	91
Figura 5. Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio-----	96
Figura 6. Porcentaje de pacientes que viven solos o en pareja, según su sexo-----	97
Figura 7. Porcentajes del hábito del tabaco con el sexo-----	99
Figura 8. Variables clínicas en función del sexo-----	103
Figura 9. Valores de presión arterial en función del sexo-----	105
Figura 10. Valores de presión sistólica en función de los hábitos de vida-----	108
Figura 11. Porcentaje de consumo de alcohol para el polimorfismo 2C9*3-----	114
Figura 12. Variación de la glucosa y la Presión sistólica a lo largo del estudio-----	118
Figura 13. Comparación del RCV categorizado al inicio y al final del estudio-----	119
Figura 14. Porcentaje de PRM detectados a lo largo del estudio-----	120
Figura 15. Porcentaje de RNM detectados a lo largo del estudio-----	123
Figura 16. Porcentaje de intervenciones aceptadas por el médico relacionadas con los problemas de salud resueltos-----	124
Figura 17. Variación de la adherencia a lo largo del estudio por el Test de Morisky Green-Levine-----	125
Figura 18. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo 2C9*2-----	132
Figura 19. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo 2C9*3-----	132
Figura 20. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo 3A4*1B-----	133
Figura 21. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo 2D6*4-----	133
Figura 22. Relación del genotipo 2C9*2 con los problemas de salud encontrados---	136

Figura 23. Relación del genotipo 2C9*3 con los problemas de salud encontrados---	136
Figura 24. Relación del genotipo 3A4*1B con los problemas de salud encontrados-----	
-----	137
Figura 25. Relación del genotipo 2D6*4 con los problemas de salud encontrados--	137
Figura 26. Relación del genotipo 2C9*2 con los problemas de salud encontrados--	139
Figura 27. Relación del genotipo 2C9*3 con los problemas de salud encontrados--	139
Figura 28. Relación del genotipo 3 <sup>a</sup> 4*1B con los problemas de salud encontrados-	140
Figura 29. Relación del genotipo 2D6*4 con los problemas de salud encontrados-	140
Figura 30. Coste del servicio del seguimiento farmacoterapéutico por meses de duración de estudio-----	146

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

#### **1.1.1. Definición**

El concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care) se inició en EEUU en 1990 por Hepler y Strand con su artículo titulado “Oportunities and responsibilities on pharmaceutical Care”<sup>1</sup>, quedando definida inicialmente como:

“Atención Farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento terapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios, a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. Así mismo, conlleva la participación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades”.

Se trata de un servicio de reprofesionalización del farmacéutico a la población, de tal manera que el farmacéutico asume una responsabilidad directa en la atención a los pacientes, y el paciente deposita su confianza en el farmacéutico para que controle y le asesore en todo lo referente a su terapia farmacológica<sup>2</sup>.

Los farmacéuticos pueden facilitar la obtención de resultados terapéuticos adecuados y evitar, en gran medida, la aparición de problemas relacionados con los

medicamentos (PRM) y de resultados negativos asociados a los medicamentos (RNM), mediante la práctica de la Atención Farmacéutica<sup>3</sup>, que está basada en tres servicios principalmente:

- **Dispensación**, que supone una actitud activa del farmacéutico en la provisión de medicamentos. La Dispensación, como parte esencial del ejercicio profesional del farmacéutico, permite garantizar el acceso de la población a los medicamentos, así como evitar y corregir algunos problemas relacionados con los mismos.

La implicación activa del farmacéutico en la Dispensación hace que la sociedad perciba que el medicamento es un bien sanitario y no un simple objeto de consumo; además contribuye a fortalecer la relación paciente-farmacéutico<sup>3</sup>.

- **Indicación Farmacéutica**, que implica la ayuda al paciente en la correcta toma de decisiones para el autocuidado de su salud. La Indicación Farmacéutica es una actividad demandada habitualmente en la farmacia, en la que el farmacéutico, como agente sanitario, desarrolla su papel fundamental ayudando en la elección del medicamento que no requiere prescripción, de otras medidas terapéuticas no farmacológicas o la derivación del paciente al médico<sup>3</sup>.

- **Seguimiento Farmacoterapéutico**, que se basa en una mayor implicación del farmacéutico con la monitorización y registro sistemático de la terapia que recibe el paciente. El resultado de la terapia farmacológica del paciente depende, entre otros factores, del seguimiento realizado por distintos profesionales, entre ellos el farmacéutico. Este profesional tiene la formación adecuada para abordar este proceso, relacionar los problemas de salud con los efectos de los medicamentos que recibe el

paciente, detectar problemas asociados, prevenir y resolver resultados negativos asociados a la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos<sup>3</sup>.

Foro de Atención Farmacéutica, en su documento de consenso 2010 definió los conceptos de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Como PRM definió aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM. Los PRM son elementos de proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del resultado) que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Asimismo, definió RNM como los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos<sup>3</sup>.

#### 1.1.2. Seguridad del paciente

La seguridad del paciente en relación a su medicación ha llegado a ser una preocupación central de los servicios de atención sanitaria. Más del 50% de las reacciones adversas a medicamentos que se producen en pacientes hospitalizados podrían ser evitados<sup>4</sup>.

Apostar por la calidad de un servicio pasa por la necesidad de abordar la gestión de los riesgos que la asistencia sanitaria puede provocar al paciente.

En los servicios sanitarios modernos, la gestión de la Calidad busca la satisfacción del usuario, la implicación activa de todos los profesionales responsables de su salud, así como la incorporación de las estrategias necesarias para la mejora continua de las actividades clínicas que se realizan. Y se basa en los siguientes principios básicos:

1. Abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, teniendo en cuenta sus necesidades, sus expectativas y su grado de satisfacción.
2. Implicación de los profesionales que prestan servicio en la gestión del proceso asistencial, poniendo especial énfasis en el soporte del trabajo en equipo, aunando personas de diferentes disciplinas, que además desarrollen su actividad en diferentes espacios.
3. Una práctica clínica adecuada, que permita la incorporación de la mejor evidencia disponible y que permita incorporar las innovaciones necesarias para la mejora continua del proceso.
4. Un sistema de información integrado que permita evaluar las intervenciones para la mejora continua.
5. Y por último, algo básico que se relaciona con la efectividad y la eficiencia de las actuaciones en salud: la continuidad de la asistencia, que permitirá dar un servicio único y coordinado.

Por eso, puede afirmarse que trabajar en seguridad del paciente en su relación con el medicamento, es la aportación del profesional farmacéutico, a través de la Atención Farmacéutica y en concreto a través del SFT<sup>5</sup>.

Uno de los principales problemas, a los que la gestión de riesgos o la seguridad del paciente se enfrenta para avanzar, es la dificultad para homogeneizar los datos y los resultados; existen diferencias en las definiciones, diferencias en lo que entiende cada estudio, cada organización por efecto adverso, introduciendo matices en las diferentes definiciones y suele mezclarse permanentemente proceso y resultado<sup>5</sup>.

## 1.2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El seguimiento farmacoterapéutico es una práctica clínica que pretende monitorizar y evaluar, de forma continuada, la farmacoterapia del paciente con el objetivo de mejorar los resultados en salud del paciente.

Actualmente se define SFT como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”<sup>6</sup>.

Foro de Atención farmacéutica define el Seguimiento farmacoterapéutico como una mayor implicación del farmacéutico con la monitorización y registro sistemático de la terapia que recibe el paciente<sup>3</sup>.

De estas definiciones se deriva que la detección, prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación conlleva inevitablemente la monitorización y evaluación continuada de los efectos de los medicamentos que utiliza el paciente. Esto convierte al SFT en una actividad clínica, en la que el farmacéutico va a detectar cambios en el estado de salud del paciente atribuibles al uso de la medicación.

El SFT se realiza de forma sistematizada. Esto significa que se ajusta a unas directrices o pautas, ordenadamente relacionadas entre sí, que contribuyen a que se alcance su objetivo: mejorar o mantener el estado de salud del paciente. Por tanto, el SFT necesita del diseño y desarrollo de procedimientos, fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezca un modo estructurado y ordenado de actuar, y a la vez, centren el trabajo del farmacéutico. De esta forma, se pretende incrementar la eficiencia y la probabilidad de éxito del servicio de SFT<sup>6</sup>.

En este sentido, el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada se presenta como una herramienta útil, que permite al farmacéutico seguir unas pautas claras y sencillas para realizar el SFT de forma sistematizada<sup>8</sup>.

El SFT procura resolver RNM manifestados en el paciente, entendiendo como RNM: cambios no deseados en el estado de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos. Para medirlos se utiliza una variable clínica que no cumple con los objetivos terapéuticos establecidos para el paciente<sup>7</sup>.

Los PRM se denominan como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición circunstancial de un resultado negativo asociado a la medicación<sup>6</sup>.

Por tanto, se considera que existe una “sospecha de RNM” cuando se identifica una situación en la que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que

podemos considerar como factores de riesgo del RNM<sup>6</sup>.

### 1.2.1. Clasificación de los Problemas Relacionados con los Medicamentos<sup>6</sup>

- **Administración errónea de un medicamento**
- **Características personales**
- **Conservación inadecuada**
- **Contraindicación**
- **Dosis, pauta y/o duración no adecuada**
- **Duplicidad**
- **Errores en la dispensación**
- **Errores en la prescripción**
- **Incumplimiento**
- **Interacciones**
- **Otros problemas de salud que afectan al tratamiento**
- **Probabilidad de efectos adversos**
- **Problemas de salud insuficientemente tratados**
- **Otros**

### 1.2.2. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación<sup>6</sup>

#### **RNM de necesidad:**

- **Problema de Salud no tratado.** El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
- **Problema de salud por medicamento innecesario.** El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

### **RNM de Efectividad:**

- **Inefectividad no cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
- **Inefectividad cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

### **RNM de Seguridad**

- **Inseguridad no cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
- **Inseguridad cuantitativa.** El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Esta metodología conduce a través de tres acciones a aumentar la seguridad del paciente<sup>5</sup>:

1. Prevenir los eventos adversos.
2. Sacarlos a la luz cuando aparecen, es decir detectarlos.
3. Mitigar sus efectos cuando se producen.

Estos tres objetivos coinciden de forma clara con los objetivos del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), que pretende: Prevenir, Detectar y Resolver problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos de la medicación.

El SFT comparte los principios básicos de la gestión de la calidad ya que como puede comprobarse, para hacer SFT con el procedimiento Dáder se requiere:

- Trabajar con la mejor evidencia científica.

- Centrarse en el paciente.
- Utilizar un procedimiento sistemático y documentado.
- Dar continuidad a la asistencia en un aspecto relevante: el uso de los medicamentos.
- Obtener el máximo beneficio de los medicamentos.
- Realizar un trabajo en equipo.

Si se observan estos pasos descritos para aprender de los errores, gestionar los riesgos e incrementar la seguridad del paciente, podemos decir que el procedimiento Dáder como método para realizar SFT sigue todos los principios descritos:

- Establece las bases para obtener una información de calidad.
- Revisa sistemáticamente la medicación del paciente.
- Analiza y evalúa.
- Incorpora al paciente como parte del proceso, informándolo adecuada y continuamente.
- Interviene para
- una resolución del PRM o para su prevención.

Con el SFT se consigue el objetivo de gestionar riesgos y se contribuye a la seguridad del paciente en la utilización de medicamentos; se trata de intervenir y resolver el problema de salud del paciente. Pero los farmacéuticos que hacen SFT no sólo han de notificar. La comunicación y recopilación de datos sobre incidentes, (en SFT, PRM) solo tiene sentido si los datos son sometidos a análisis y son evaluados, proporcionando retroalimentación a los profesionales implicados y a las instancias de

la administración sanitaria relacionadas con la gestión de los servicios, para que puedan aprender de los casos y orientar sus acciones hacia la mejora de las atenciones<sup>5</sup>.

### 1.3. DESARROLLO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN LA FARMACIA COMUNITARIA

Los farmacéuticos de farmacia comunitaria prestan este nuevo servicio mediante un trabajo directo con sus pacientes-clientes y con el resto de profesionales de la salud.

Por ejemplo, los farmacéuticos pueden detectar la aparición de PRM y RNM mejorando la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos<sup>9</sup>, pueden incrementar la calidad de vida de los pacientes<sup>10</sup> o pueden aumentar el grado de fidelización del paciente como cliente mejorando el grado de satisfacción de este por los servicios recibidos<sup>11</sup>.

A día de hoy el objetivo principal para el que se destina el inmenso arsenal terapéutico con el que contamos es, principalmente, para obtener y mejorar la calidad de vida del paciente. Pero junto con este aumento en el número de fármacos a nuestra disposición, en el paciente se observa un aumento importante de la probabilidad de sufrir Resultados Negativos asociados a su Medicación. La población en el mundo occidental está envejeciendo y las perspectivas para las próximas décadas es que esta progresión se mantenga y que la población con una edad superior a 65 años sea muy elevada. Es justamente este sector de la población el que con mayor frecuencia se encuentra polimedocado y por lo tanto tiene mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos<sup>2</sup>.

En los estudios realizados sobre farmacias comunitarias se observa que, aunque el seguimiento es una práctica cada vez más adoptada por el farmacéutico, se está haciendo de una manera más lenta de lo esperado, debido principalmente a los siguientes motivos<sup>12</sup>:

- falta de tiempo en el trabajo cotidiano del farmacéutico,
- falta de formación en Seguimiento Farmacoterapéutico,
- desconocimiento de la magnitud de los problemas relacionados con medicamentos,
- el gasto económico que supone llevar a cabo un tipo de proyecto como este, junto con la notable planificación logística que se requiere.

Pero ya existen resultados de proyectos semejantes en los que se ha evidenciado que el seguimiento puede ser integrado en el trabajo diario con unos costes no excesivamente elevados y unos requerimientos logísticos mínimos<sup>13,14</sup>. En el estudio de Russell L et al.<sup>15</sup> realizado en EEUU se documentó el tiempo que se utilizaba en contacto con el paciente (46%), y en actividades relacionada, como concertar una cita y atender llamadas telefónicas (42%) o revisar la medicación (11%). Del mismo modo se tuvo en cuenta si la actividad la realizaba el farmacéutico, el auxiliar o ambos. Esto supone para el farmacéutico 1/3 de su tiempo total mientras que para el auxiliar era de 1/6 de su tiempo total.

Al mismo tiempo se observó que conforme transcurría el tiempo del estudio los contactos con el paciente no eran necesariamente tan frecuentes para obtener buenos resultados en salud.

Aunque en España se han realizado importantes esfuerzos en describir y cuantificar la prevalencia de los RNM y se han creado herramientas útiles para la realización del Seguimiento farmacoterapéutico, todavía hay muy pocas farmacias que estén ofreciendo este servicio. En los últimos años se ha avanzado de forma importante en el desarrollo de procedimientos estandarizados en la práctica de Atención Farmacéutica en el territorio español, dando respuesta a una legislación que indica la necesidad de una implicación responsable del farmacéutico en el uso optimizado de los medicamentos y sus resultados<sup>16</sup>

No cabe duda de que los farmacéuticos de los distintos ámbitos profesionales (hospitales, atención primaria y farmacia comunitaria) llevan a cabo determinados aspectos de una dispensación responsable, informan a los pacientes sobre los tratamientos dispensados, toman un papel activo en el control del uso de los medicamentos, y hacen un seguimiento de los tratamientos con el fin de detectar, prevenir y resolver PRM/RNM<sup>16</sup>.

Otro aspecto importante del SFT son los aspectos psicosociales del SFT para los farmacéuticos de oficina de farmacia. En el estudio de Zardaín et al.<sup>17</sup> sobre 482 titulares de oficina de farmacia, se midieron estos aspectos psicosociales a través de 108 ítems agrupados en 4 factores:

- 1º Factor: ventajas y desventajas del SFT percibidas por los farmacéuticos donde el ítem con mayor poder discriminante fue: «*Haría una prestación sanitaria de alta calidad*».

- 2º Factor: la influencia social de personas y organismos. «*La Consejería de Salud de mi comunidad autónoma*» fue el ítem con mayor poder de discriminación.
- 3º Factor: la autoeficacia a través de las necesidades percibidas de suprimir barreras y de adquirir habilidades. La necesidad más clara que encuentran los farmacéuticos es poder contar con «*Personal de apoyo en la corporación farmacéutica para resolverme los problemas y dudas cotidianas al hacer SFT*».
- 4ª Factor: las *desventajas* que los farmacéuticos atribuyen al SFT. Para el cuarto factor la conclusión fue que los farmacéuticos titulares no tienen claro en qué medida el ejercicio del SFT aumentaría su carga de trabajo y el «papeleo» en su farmacia<sup>17</sup>.

La implantación del SFT en la farmacia española está resultando baja. Se deberían adoptar estrategias para enfatizar las ventajas del servicio al inicio de la implantación y facilitar la comunicación entre profesionales que ya hayan adoptado este nuevo servicio.

El paciente actual tiene unos conocimientos medios sobre su terapia superiores a los de hace ciertos años por lo que exige que sus medicamento le proporcionen una mayor calidad de vida, estando correctamente prescritos, siendo eficaces y seguros para su salud. La valoración de la satisfacción de los pacientes es una medida para evaluar la atención sanitaria, que es un indicador de calidad en el servicio. Se considera que los

pacientes satisfechos continuarán usando los servicios de salud y mantendrán vínculos específicos con los farmacéuticos, como son el aumento en el grado de fidelidad del paciente como cliente. Trabajos donde se ha recogido esta variable demuestran que, al opinar los pacientes sobre el reconocimiento económico por el servicio prestado, un 97,4% de los pacientes opinó en forma afirmativa y también fue muy alto el interés del paciente sobre continuar en el programa de seguimiento farmacoterapéutico, recomendándolo a otras personas<sup>11</sup>.

#### 1.4. RIESGO CARDIOVASVULAR

El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular o arteriopatía periférica en un determinado período, generalmente de 5 ó 10 años<sup>13</sup>. Una parte muy importante de los casos de enfermedad cardiovascular se asocian fuertemente a factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión, diabetes, obesidad e hipercolesterolemia; por lo que las estrategias de prevención más importantes son las basadas en el control de estos factores de riesgo.

La prevención del RCV puede ser primaria, para evitar la aparición de nuevos casos, o secundaria, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares es la estimación precisa del riesgo individual mediante el uso de las funciones del RCV. Las funciones del RCV son modelos matemáticos basados en estudios prospectivos de cohorte que modelizan el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares en función de diversos factores de riesgo, tanto no modificables (edad y peso) como modificables, de los que los más frecuentes son

tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol y diabetes mellitus.

También es importante destacar que el cálculo del RCV no es una prueba diagnóstica, aunque podamos describir su sensibilidad, su especificidad y sus valores predictivos; sino un instrumento de clasificación que es de utilidad para priorizar intervenciones preventivas cribando a la población para detectar a los pacientes con RCV alto<sup>13</sup>.

## 1.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y un poderoso indicador de riesgo para la supervivencia.

El objetivo fundamental del tratamiento de la HTA es reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la presión arterial (PA) elevada<sup>18</sup>.

### 1.5.1. Definición de hipertensión arterial

El corazón está formado por cuatro cavidades: dos superiores o aurículas y dos inferiores o ventrículos. La aurícula y el ventrículo derecho se comunican entre sí a través de la válvula tricúspide, mientras que la aurícula y el ventrículo izquierdo se comunican a través de la válvula mitral o bicúspide. El ventrículo derecho impulsa la sangre a través de la arteria pulmonar a los pulmones donde se oxigena, y el ventrículo izquierdo la impulsa a través de la arteria aorta hacia los órganos periféricos.

El período que va desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente se denomina ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco comprende un período de relajación

denominado *diástole*, durante el que el corazón se llena de sangre, seguido de un período de contracción denominado *sístole*<sup>19</sup>.

La presión sanguínea significa la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared vascular. Debido a que el bombeo del corazón es pulsátil, la presión arterial fluctuará entre un valor sistólico y un valor diastólico.

En un adulto joven normal, la presión en el punto más alto de cada pulso o presión sistólica es de unos 120 mmHg, y en su punto más bajo o presión diastólica es de unos 80 mm Hg. La diferencia entre ambas presiones se denomina presión de pulso<sup>20</sup>.

#### 1.5.2. Prevalencia y grado de control de la Hipertensión arterial en España

El control de la HTA en España ha evolucionado positivamente en los últimos años, pero el porcentaje global de control óptimo a escala nacional en los hipertensos tratados farmacológicamente no suele superar el 30%.<sup>21</sup> Asimismo, se han observado porcentajes de control inferiores a los deseados en otros estudios europeos.<sup>22</sup>

Existen diferencias de prevalencia de la hipertensión por diferentes regiones geográficas, debido a diferencias genéticas y raciales, que hacen que la hipertensión sea más frecuente en unas poblaciones que en otras.

La prevalencia de la HTA en España, en adultos mayores de 18 años, utilizando el criterio de HTA (140/90 mmHg, para presión sistólica (PAS) y diastólica (PAD) respectivamente), oscila entre el 30%-50%. Este porcentaje se incrementa significativamente con la edad y su prevalencia en la población mayor de 65 años es superior al 68%<sup>23</sup>.

El grado de conocimiento y tratamiento farmacológico de la HTA en la población general española es aceptable en comparación con otros países, pero el control es escaso, sobre todo de la PAS.

A pesar de que el control de la HTA ha mejorado considerablemente en los últimos años, la proporción de hipertensos no diagnosticados sigue siendo alta y de entre los diagnosticados hay un alto porcentaje que no consiguen cifras de PA dentro de los márgenes de control de la HTA.

Es significativo el dato de que en España de cada 10 hipertensos adultos tratados farmacológicamente sólo 2 están bien controlados, existiendo un gran margen entre los beneficios de tratar la HTA y los resultados conseguidos<sup>21</sup>.

### 1.5.3. Clasificación de la HTA

Desde el punto de vista cuantitativo utilizando los valores de la PAS y la PAD existe la Clasificación del 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VII Informe JNC)<sup>24</sup> presentada en el Congreso Americano de Hipertensión Arterial en 2003, cuyos valores se recogen en la Tabla 1.

Tabla1. Clasificación del 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2002<sup>24</sup>

PAS	< 120	120-139	140-159	≥160
PAD	<80	80-89	90-99	≥100
CLASIFICACION	Normal	Prehipertensión	HTA estadio 1	HTA estadio 2

Utilizando los valores del VII Informe JNC se realizó el Documento de Consenso Español adoptando los valores de la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de la presión arterial en adultos en España. Documento de Consenso Español 2008<sup>25</sup>.

<b>CATEGORIA</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
Optima	< 120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	≥180	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	<90

El diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en 2 o más medidas tomadas en 2 o más ocasiones separadas varias semanas. Cuando la PAS y PAD se encuentren en distintas categorías, se aplicará la categoría superior. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1,2, o 3) según el valor de la PAS.

Prácticamente todas las guías nacionales e internacionales coinciden en que el objetivo terapéutico para todos los pacientes con HTA esencial de más de 18 años de edad es:

- *Objetivo 1.* Lograr un descenso de la PA, estable y sostenido, por debajo de 140 mmHg de PAS y de 90 mmHg de PAD.
- *Objetivo 2.* Alcanzar la PA óptima y estabilizarla a valores del orden de 120/80 mmHg o inferiores en la población de hipertensos de menos de 60 años.
- *Objetivo 3.* Reducir la PA por debajo de 130/80 mmHg para los pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular establecida.
- *Objetivo 4.* Reducir a menos de 125/75 mmHg para los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria superior a 1g/24 horas<sup>25</sup>.

#### 1.5.4. Tratamiento de la hipertensión

El objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo es la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, ya que la hipertensión se asocia con el 30% de la mortalidad cerebrovascular y coronaria en sujetos de edades medias en España.<sup>18</sup>

Para conseguir el objetivo fundamental es necesario tratar todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular y en cuanto al tratamiento farmacológico el método

Dáder de seguimiento farmacoterapéutico es un método práctico para identificar, resolver y prevenir en forma sencilla y práctica los resultados negativos de la medicación, ya sean manifestados o no manifestados, en cualquier tipo de paciente con hipertensión arterial en tratamiento ambulatorio<sup>26</sup>

#### 1.5.4.1. Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas deben ser indicadas a todos los pacientes hipertensos como pauta inicial en sujetos con PA normal-alta y como pauta complementaria necesaria asociada al tratamiento farmacológico.

El objetivo es disminuir los valores de PA, controlar otros factores de riesgo y reducir el número y las dosis de fármacos antihipertensivos que sea necesario utilizar.

Hay 6 cambios principales en el estilo de vida que se ha confirmado que reducen la presión arterial y el riesgo cardiovascular y son: dejar de fumar, reducción de peso, consumo moderado de alcohol, ejercicio físico, reducción del consumo de sal, aumento de la ingesta de frutas y verduras, y disminución del consumo de grasas saturadas<sup>27</sup>.

##### 1.5.4.1.1. *Tabaco*

El tabaco provoca un pequeño incremento de la PA, que dura unos 15 minutos después de cada cigarrillo. El mecanismo es por estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en sus terminaciones nerviosas, lo que provoca un aumento en plasma de catecolaminas paralelo al aumento de presión arterial. Paradójicamente,

algunos estudios no han encontrado diferencias significativas entre la PA de pacientes fumadores y no fumadores.

Sin embargo, en estudios con la PA monitorizada en pacientes ambulatorios se ha visto que tanto los hipertensos no tratados como los normotensos, ambos fumadores, presentan valores de PA superiores a los no fumadores.

Por otro lado, el tabaco es el factor de riesgo cardiovascular más importante siendo responsable de más de la mitad de la mortalidad prevenible, especialmente de tipo cardiovascular. En España, el 34,4% de la población fuma (42,1% hombres y el 27,2% mujeres); el 16,8% es exfumador (24,8% hombres y 9,4% mujeres) y sólo el 48,7% es no fumador (33,0% hombres y 63,3% mujeres).<sup>27</sup>

#### 1.5.4.1.2. *Sobrepeso y Obesidad*

La obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud como la epidemia mundial del siglo XXI. En España, el 12,8% de la población presenta obesidad (11,9% hombres y 13,6% mujeres) y el 36% sobrepeso (44% hombres y 28% mujeres); porcentajes que se incrementan con la edad. Entre la población mayor de 65 años, el 17% en los hombres y el 27% de las mujeres son obesos, mientras que el 52% de los hombres y el 42% de las mujeres presentan sobrepeso.<sup>28</sup>

Dentro de los métodos más utilizados para establecer la obesidad, el índice de masa corporal (IMC) se considera como el método de referencia de la obesidad y equivale al resultado del cociente del peso (Kilogramos) entre la talla (metros) al cuadrado.

$$\text{IMC} = \text{peso (kilogramos)} / \text{talla (metros)}^2$$

A pesar de la utilidad práctica del IMC, es importante tener presente que el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular está relacionado con el aumento de la grasa visceral (abdominal), motivo por el que se considera necesaria su determinación.<sup>29</sup> El método más común, es la utilización de índices basados en mediciones antropométricas, como la medida del perímetro abdominal (IC), que siguiendo las normas del National Cholesterol Education Program (NCEP),<sup>30</sup> el perímetro abdominal debe ser <102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres.

Otro parámetro utilizado es el índice cintura-cadera (ICC), el cual se obtiene dividiendo el diámetro de la cintura por el de la cadera.

$$\text{ICC} = \text{cintura (cm)} / \text{caderas (cm)}$$

En adultos, valores mayores de 0,9 (en varones) y 0,85 (en mujeres) se consideran de riesgo.

#### 1.5.4.1.3. *Consumo de alcohol*

La relación entre el consumo de alcohol y las cifras de presión arterial presentan una prevalencia lineal entre la población. Incluso un consumo elevado de alcohol está asociado a un alto riesgo de sufrir infarto de miocardio.

El alcohol disminuye los efectos de los fármacos antihipertensivos, pero este efecto se ve eliminado en 1 -2 semanas tras una reducción del consumo de alcohol del 80%.

Las equivalencias de las principales bebidas en Unidad de Bebida Estándar (UBE) que son 10 g de alcohol, equivalen al consumo de 100 ml de vino (1 vaso), 200 ml de cerveza (caña, tubo), 25 ml de licor destilado (1/2 copa o carajillo) o 25 ml de licor combinado (1/2 copa).

El consumo entre 10-20 gramos de alcohol (1-2 UBE) por día se ha relacionado con efectos beneficiosos sobre el RCV; mientras que consumos que superan los 20 gramos por día de alcohol se relacionan con un aumento de la mortalidad.<sup>31</sup>

#### 1.5.4.1.4. *Dieta*

El aporte energético excesivo y el consumo de grasa se consideran los factores alimentarios dietéticos más relacionados con el aumento del RCV, debido a que el exceso de calorías facilita el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina, elevación de los niveles de colesterol y, finalmente, el desarrollo del Síndrome Metabólico. De ahí la importancia en insistir en la necesidad de llevar una dieta equilibrada, que aporte los requerimientos energéticos acordes con la consecución y mantenimiento de un peso adecuado (IMC entre 20 y 25).

Un ejemplo de dieta equilibrada es la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) rica en frutas y verduras y pobre contenido en colesterol, grasas saturadas y bajo contenido en sodio.

También se ha visto que resulta beneficioso para reducir los valores de presión una dieta rica en ácidos omega-3, pero este efecto sólo se ha comprobado a dosis muy elevadas de 3g/día.

Es evidente que el paciente debe limitar las grasas animales, los alimentos precocinados y envasados, suprimir la sal y establecer unas normas dietéticas para reducir y controlar su peso.<sup>32</sup>

#### 1.5.4.1.5. *Actividad física*

Existe evidencia de los efectos beneficiosos de la realización de una actividad física aeróbica moderada, practicada de forma regular, sobre el estado de salud y la disminución de los síntomas en pacientes con enfermedad cardiovascular.<sup>33</sup>

La actividad física es considerada como un indicador independiente del riesgo cardiovascular y facilita la reducción de la PA, la reducción de peso y tiene un moderado efecto antihipertensivo.

Se debe recomendar ejercicio físico aeróbico a todos los pacientes hipertensos individualizando la cantidad, el tiempo y el tipo de ejercicio en función de la edad, la patología asociada y entrenamiento previo.

El ejercicio recomendado por la Sociedad Americana del Corazón es el aeróbico (caminar rápido, trotar, nadar, montar en bicicleta o jugar al tenis), con una duración de 40-60 minutos, realizado todos los días de la semana o mínimo 3-4 veces por semana, en forma alternada, con una intensidad que genere una frecuencia cardíaca entre el 60-85% de la máxima teórica.<sup>33</sup>

En pacientes con HTA grave debe establecerse antes un correcto control de la PA para iniciar una pauta de ejercicio programado.

#### 1.5.4.2. Tratamiento farmacológico

El arsenal terapéutico es amplio con diferentes fármacos de distinto mecanismo de acción, aunque 6 son los grupos que se consideran de primera línea en el tratamiento de la HTA: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), bloqueantes de calcio e inhibidores de la renina.

Entre los fármacos que se pueden asociar con los anteriores están los bloqueantes adrenérgicos, fármacos de acción central y vasodilatadores.

Su indicación está marcada por distintos parámetros: efectividad, tolerancia, patología asociada, efectos secundarios, coste e impacto sobre la calidad de vida.<sup>21</sup>

##### 1.5.4.2.1. *Diuréticos del asa o de alto techo*

Bumetanida, Etozolina, Furosemida, Piretanida, Torasemida

##### Mecanismo de acción:

Se trata de los diuréticos más potentes disponibles actualmente.

Actúan fundamentalmente sobre la rama ascendente del asa de Henle (nefrona), inhibiendo el transporte de sodio y cloruro desde el túbulo renal hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular). Esto tiene un efecto adicional, ya que al llegar más electrolitos a la parte distal de la nefrona, también se reduce la reabsorción de agua, como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina.

También inhiben el sistema co-transporte sodio-potasio-cloruro, situado en la membrana luminal de las células del asa gruesa ascendente, esencial para la

reabsorción fisiológica de estos electrolitos.

Los diuréticos del asa parecen ser responsables del desarrollo de una acción venodilatadora, aunque se ignora si esta es de tipo directo o indirecto. Este efecto venodilatador podría contribuir significativamente al efecto diurético de estos fármacos.<sup>34</sup>

### Indicaciones

Deben reservarse para los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca asociada.<sup>21</sup>

#### 1.5.4.2.2. *Tiazidas y afines*

Hidroclorotiazida, Bendroflumetiazida, Altizida, Clopamida, Clortalidona, Indapamida, Xipamida.

### Mecanismo de acción:

Tienen un efecto diurético más moderado que los del asa. Producen una excreción del 5-10% del sodio filtrado.

También actúan sobre el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso sobre el situado en las membranas luminarias de las células del túbulo contorneado distal, bloqueándolo. Con ello se impide la reabsorción de sodio y cloruro.

También hay una pérdida de potasio, que puede ser intensa, probablemente debido a un fenómeno secretor intensificado por el aumento de la concentración de sodio en el filtrado.

Los diuréticos tiazídicos también tienen efectos vasodilatadores directos.<sup>34</sup>

### Indicaciones

Son los diuréticos de elección en el tratamiento de la HTA salvo en el caso de insuficiencia renal en cuya situación las tiazidas pierden su efecto.<sup>21</sup>

#### 1.5.4.2.3. *Diuréticos ahorradores de potasio*

Amilorida, Espironolactona, Tiamtereno.

Mecanismo de acción: Provocan la excreción de menos del 5% del sodio filtrado.

A) Espironolactona: Actúan antagonizando a la aldosterona, con la que compiten por sus receptores intracelulares en las células del túbulo distal. Esto provoca una inhibición de la síntesis de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, típicos de la acción aldosterónica, así como los de la secreción de potasio. El resultado es una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la de potasio.

B) Amilorida y Triamtereno: Actúan sobre el túbulo contorneado distal y los túmulos colectores, inhibiendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Parece actuar bloqueando los canales del sodio presentes en la membrana luminal, mediante los cuales la aldosterona ejerce sus efectos antidiuréticos.

Así mismo, inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos proximales.

### Indicaciones

Asociados a tiazidas y diuréticos de alto techo para minimizar pérdidas de potasio y potenciar la acción.<sup>34</sup>

### Efectos secundarios de los diuréticos (grupos 1, 2, y 3)

Son relativamente frecuentes siendo el más importante la hipopotasemia que aparece más con diuréticos de asa que con diuréticos tiazídicos.

La hiperpotasemia es más frecuente con el uso de antialdosterónicos, especialmente si se utilizan en combinación con IECA, ARAII y en pacientes con insuficiencia renal.

La hipomagnesemia por pérdidas urinarias, la hiperuricemia con los diuréticos tiazídicos que intervienen en la secreción tubular, la hiperlipidemia, la impotencia y la disminución de la libido completan los efectos colaterales más importantes.

Los diuréticos son eficaces, económicos y generalmente bien tolerados en dosis bajas donde los efectos colaterales son mínimos. No hay diferencia significativa en la morbimortalidad respecto a otro grupo de fármacos y son los agentes de elección en las asociaciones de fármacos antihipertensivos.

#### 1.5.4.2.4. *Beta bloqueante*

Atenolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Propranolol, Sotalol.

Labetalol y Carvedilol son betabloqueantes no selectivos con cierta capacidad

adicional de bloquear receptores alfa 1.

#### Mecanismo de acción

Reducen el rendimiento cardíaco, reducen el retorno venoso y volumen plasmático, inhiben la secreción de renina y una bajada general del sistema nervioso simpático.

### Indicaciones

Hipertensión, angina de pecho y arritmias.<sup>34</sup>

### Efectos secundarios

Los más importantes son los derivados de su efecto cronotrópico negativo (bradicardia y depresión de la conducción auriculoventricular), y por éste puede hacer empeorar la insuficiencia cardíaca.

El broncoespasmo limita su uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en el asma bronquial.

La vasoconstricción periférica puede potenciar la sintomatología de una arteriopatía periférica. A nivel del sistema nervioso central, los que son liposolubles pueden alterar el sueño o crear alteraciones de la esfera sexual.

En algunos pacientes aumentan los triglicéridos y en los diabéticos pueden enmascarar las manifestaciones clínicas de una hipoglucemia. Es preciso tener en cuenta que su asociación con verapamilo, diltiazem y digoxina aumenta el riesgo de bradicardia o bloqueo en la insuficiencia cardíaca.

Los antiinflamatorios no esteroideos atenúan su efecto hipotensor.<sup>21</sup>

#### 1.5.4.2.5. *Antagonistas del calcio*

Fenilalquilaminas: Verapamilo

Benzotiazepinas: Diltiazem

Dihidropiridinas: Amlodipino, Barnidipino, Felodipino, Isradipino, Lacidipino,

Lercanidipino, Manidipino, Nicardipino, Nifedipino, Nimodipino, Nisoldipino,

Nitrendipino.

### Mecanismo de acción

Provocan la inhibición de los canales L del calcio en las células de la musculatura lisa arterial y fibras conductoras del impulso cardíaco.

Son inhibidores muy selectivos del calcio, ya que interfieren en los canales lentos de calcio a dosis que no tienen efecto en los canales rápidos de sodio. Con este descenso del calcio sistólico las células musculares lisas pierden su tono contráctil, disminuyendo la resistencia vascular y facilitando la vasodilatación arteriolar.

### Indicaciones

Hipertensión arterial, angina de pecho, taquicardia paroxística.<sup>34</sup>

### Efectos secundarios

Son producidos frecuentemente por la vasodilatación arteriolar, y se manifiestan como cefaleas, sofocación y edemas.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio pueden agravar cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>34</sup>

#### 1.5.4.2.6. *IECA*

Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Espirapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril.

### Mecanismo de acción

Inhiben el Enzima Convertidor de Angiotensina II, disminuyendo la resistencia vascular periférica y reduciendo la retención de agua y sodio.

Indicaciones

Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca.

Efectos secundarios

Los más importantes son: tos seca no productiva que en ocasiones obliga a suspender el tratamiento, y angioedema, en general en las primeras dosis que refleja probablemente un fenómeno de hipersensibilidad.

En pacientes con insuficiencia renal puede producir un deterioro, en general transitorio, de la función renal que debe vigilarse.<sup>21</sup>

1.5.4.2.7. *Alfa bloqueante*

Doxazosina, Prazosina, Terazosina.

Mecanismo de acción

Producen una vasodilatación arteriolar periférica por bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos, a nivel de las fibras musculares lisas de arteriolas y venas.

Indicaciones

Hipertensión y Adenoma prostático benigno.

Efectos secundarios

Hipotensión ortostática<sup>23</sup>.

#### 1.5.4.2.8. *ARAII*

Candesartán, Eprosartán, Losartán, Irbesartán, Olmesartán, Telmisartán, Valsartán.

##### Mecanismo de acción

Bloquean los receptores de Angiotensina II inhibiendo sus efectos relacionados con la vasoconstricción, la liberación de aldosterona y la remodelación vascular.

##### Indicaciones

Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

##### Efectos secundarios

Suelen ser bien tolerados y las reacciones adversas descritas suelen ser de naturaleza leve y transitoria.<sup>34</sup>

#### 1.5.4.2.9. *Inhibidores de la renina*

Aliskiren.

##### Mecanismo de acción

La renina es el enzima del Sistema Renina-Angiotensina que activa la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. Aliskiren inhibe la renina de forma directa y selectiva, disminuyendo la formación de Angiotensina I y, por consiguiente, de Angiotensina II, con el consiguiente efecto antihipertensivo.

##### Indicaciones

Hipertensión arterial esencial.

### Efectos secundarios

En general son leves y transitorias, siendo la diarrea el efecto secundario más descrito<sup>34</sup>.

## 1.6. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN HIPERTENSIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

Numerosos estudios<sup>35,36,37,38,39</sup> muestran como un control del farmacéutico de los valores de presión, una revisión de la medicación del paciente, y una información adecuada sobre su enfermedad consiguen mejorar los valores clínicos de su presión arterial.

En Estados Unidos la hipertensión afecta a 50 millones de personas y sólo un 50% están controlados realmente. Ya existen numerosos estudios en los que se recoge como el trabajo en conjunto del médico y el farmacéutico puede mejorar el control de la presión arterial de los pacientes. Robinson JD et al.<sup>35</sup> trabajaron durante 12 meses con farmacéuticos comunitarios y 180 pacientes, bajo Seguimiento Farmacoterapéutico. El 50% de estos pacientes consiguió tener controlada su presión arterial al final del estudio frente a un 22% del grupo control.

Para Lee W et al.<sup>36</sup> tras casi 2 años realizando SFT a 97 pacientes hipertensos mayores de 65 años, en la farmacia, se consiguió reducir sus cifras de presión sistólica y diastólica, y mejorar los conocimientos del paciente sobre su enfermedad.

Desde el diseño de la metodología sobre SFT, método Dáder, se han desarrollado

estudios que demuestran que este método es una herramienta eficaz en el SFT de pacientes hipertensos en el ámbito de la farmacia comunitaria.

En el estudio de Rosinach<sup>37</sup> realizado en España durante 2 años en una farmacia comunitaria se comprueba cómo tras realizar seguimiento farmacoterapéutico sobre los pacientes del estudio se consiguen disminuir los valores de presión arterial: una reducción de PAS de 18 mmHg y de PAD de 9 mmHg; encontrando diferencias significativas en la variación de ambos valores ( $p < 0,05$ ).

También en farmacia comunitaria y en España, en el trabajo de Molina<sup>38</sup>, tras un proceso de seguimiento farmacoterapéutico que duró 6 meses, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de presión arterial fue de un 85,7% de los individuos que inicialmente no tenían la HTA controlada. La reducción de los valores de PAS fue de 24,86 mm Hg ( $p < 0,001$ ) y de PAD fue de 7,6 mmHg ( $p = 0,129$ ).

En el estudio EMDADER CV<sup>39</sup> se realizó un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular utilizando una población de 714 pacientes y realizado por 40 farmacéuticos. Un 35,8% presentaba valores adecuados de presión arterial y tras el estudio se consiguió un aumento significativo hasta alcanzar un 43% de pacientes con un conocimiento adecuado sobre riesgo cardiovascular. El SFT causa una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de riesgo cardiovascular, acorde con el método Wilson-Grundy. Por el contrario no se encontró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que fuman, ni en los que realizan actividad física de forma regular. Cuando el farmacéutico además de mejorar la educación sanitaria del paciente y aumentar la adherencia a los tratamientos, incorpora el seguimiento

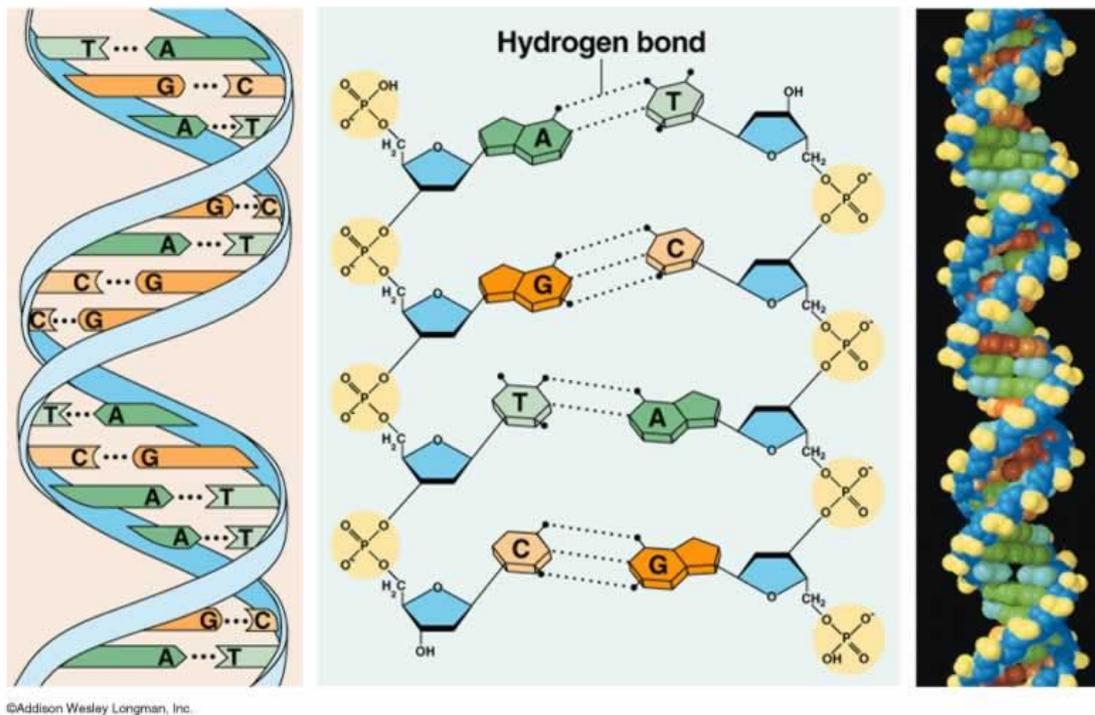
farmacoterapéutico valorando los resultados en salud del paciente y en colaboración con el médico y con el propio paciente se obtiene un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que alcanzan sus objetivos terapéuticos en cifras de presión arterial y colesterol total.

## 1.7. FARMACOGENÉTICA

### 1.7.1. Estructura del genoma humano

El *genoma humano* es el término utilizado para describir el conjunto total de moléculas de DNA que se encuentran en cada célula del cuerpo humano, excepto en los glóbulos rojos. El genoma humano consta de  $3,2 \times 10^9$  pares de bases. Este material genético se organiza formando hélices de DNA como en la Figura 1.

Figura 1. Estructura de doble hélice de DNA



Fuente: Lecture Notes for Chemistry<sup>40</sup>

Este DNA contiene toda la información necesaria para que el cigoto se convierta en un ser humano adulto; y encontramos esta información en forma de *genes*.

Cada gen consiste en un fragmento de DNA que tiene alguna función que generalmente consiste en especificar la secuencia de una proteína.

Un sorprendente aspecto del genoma humano es que las secuencias codificantes representan el 1,5% del total. Parte del resto del DNA no es codificante, pero puede tener funciones diversas en la regulación de la expresión génica o en la estructura de los cromosomas y su segregación en la división nuclear. Una parte importante del genoma parece no tener ninguna función y, si la tiene, ésta no parece depender de la secuencia de bases del DNA.

Los genes mismos no son tiras continuas de DNA: las secuencias codificantes (*exones*) se interrumpen por otras secuencias no codificantes (*intrones*). En algunos casos sólo el 1%, o incluso menos, del total de la secuencia de un gen puede contener la información codificante, como se muestra en la Figura 2.

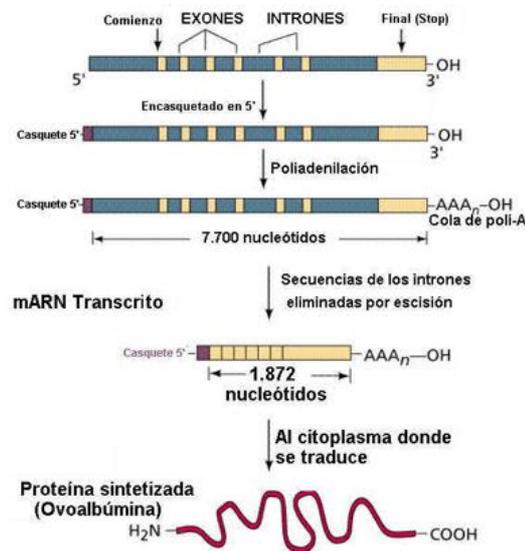
## **Genes**

Se define como aquella secuencia de DNA que contribuye al fenotipo de un organismo, de manera que depende de su secuencia. Normalmente, se refiere a una secuencia que codifica para proteínas junto a las secuencias necesarias para su expresión.

Un cambio en la secuencia del gen puede afectar a su función y puede tener consecuencias fenotípicas.

Las secuencias que codifican para moléculas funcionales de RNA se consideran genes también, ya que su función depende de su secuencia.<sup>41</sup>

Figura 2. Transcripción del DNA: el RNA



Fuente: Proyecto Biosfera<sup>42</sup>

## Expresión génica

La transcripción en humanos, como en las demás células eucarióticas, está catalizada por tres tipos de RNA polimerasas, designadas como RNA polimerasa I, II y III.

Las tres RNA polimerasas precisan la acción de factores de transcripción, que suelen ser proteínas que se fijan al DNA, y facilitan la transcripción.

Un gen típico contiene una región denominada *promotor*, que contiene todos los elementos necesarios para un nivel de transcripción mínima basal. Estos elementos son secuencias cortas y conservadas a las que se unen diferentes *factores de transcripción*.

Además el gen puede contener uno o más elementos *potenciadores*, que son regiones

de DNA que actúan estimulando los niveles de transcripción desde su promotor. Los potenciadores contienen múltiples sitios a los que se pueden unir los factores de transcripción para estimular el proceso. Probablemente, los potenciadores actúan a distancia mediante la formación de lazos de DNA, que aproximan los factores de transcripción unidos a la región potenciadora con el complejo de transcripción basal.

El control de la transcripción en las eucariotas es generalmente positivo, es decir, que la transcripción se estimula por la presencia de factores de transcripción. No obstante, existen ejemplos de control negativo donde los genes se silencian por la unión de proteínas a elementos de control denominados *silenciadores*.

El nivel de transcripción de un gen es el resultado de las diferentes influencias ejercidas sobre el promotor y los potenciadores. Algunos genes, denominados *domésticos*, se expresan en muchos tejidos y de manera casi permanente y son responsables de funciones básicas y necesarias en la célula. Estos genes pueden ser transcritos a partir de un único promotor. Por otro lado, los genes cuya transcripción es específica de tejido o de señal, requieren la presencia de potenciadores y de elementos de respuesta para estimular la transcripción basal.<sup>43</sup>

### 1.7.2. Análisis genético

El *genotipo* de una persona es el conjunto de alelos que componen su constitución genética. Por el contrario, el *fenotipo* es la expresión observable de un genotipo como un rasgo morfológico, clínico, bioquímico o molecular.<sup>44</sup>

El genotipo se define como la constitución genética de un individuo, como

“distinguished” del fenotipo, y más específicamente como los alelos presentes en una localización.

El análisis genético se refiere a cualquier procedimiento diseñado para determinar la situación de cualquier aspecto del genotipo de una persona, con el fin de diagnosticar o predecir una enfermedad causada entera o parcialmente por factores hereditarios, o predecir la respuesta que este paciente va a tener frente a un determinado tratamiento<sup>45</sup>.

Los avances en los métodos de aislamiento y caracterización de los genes actuales han aumentado enormemente la capacidad de diagnóstico de la enfermedad genética y permiten discernir las bases moleculares de la variabilidad en la respuesta a fármacos. Esto resulta evidente cuando se compara con los métodos tradicionales basados en la experiencia del médico con el apoyo de los análisis bioquímicos.

Las técnicas utilizadas en la identificación de mutaciones han sufrido una revolución en los últimos años debido principalmente a dos desarrollos. El primero, la clonación de los genes responsables de muchas enfermedades que han dirigido los ensayos a las determinaciones de las secuencias mismas, más que a rastrear la herencia de cromosomas patológicos a través de las familias. El segundo, la amplificación de secuencias mediante PCR. Esta técnica genera suficiente producto como para analizarse mediante electroforesis convencional en geles de agarosa. Sin embargo, las mejoras tecnológicas introducidas han permitido aplicar los avances de la secuenciación automática del DNA al análisis de los productos de PCR. Además de la mejora de la capacidad y la precisión, se ha conseguido la cuantificación precisa que permite detectar las deleciones del DNA en los heterocigotos.<sup>43</sup>

## Polimorfismo genético

Cada nuevo cigoto, puede contener 100 o más cambios de pares de bases no presentes en el genoma de los progenitores. La mayoría de estas variaciones no son secuencias codificadas pero se encuentran en regiones extragénicas o en regiones no codificantes de los cromosomas. Durante el curso de la evolución, la influencia de estas nuevas variaciones de nucleótidos ha asegurado una amplia diversidad e individualidad genética.

La secuencia de DNA de la misma región de un cromosoma no es exactamente igual entre todos los individuos en el mundo. De hecho, cualquier segmento de DNA de aproximadamente una longitud de 100 pares de bases, varía entre dos individuos de la población, en un par de bases.

Diferentes versiones de una secuencia particular de DNA localizados en una parte concreta del cromosoma se denominan *alelos*. Cuando los alelos son tan frecuentes que se encuentran en más de un 1% que en los de la población general, esta variación se le denomina *polimorfismo genético*. Por el contrario, alelos con una frecuencia inferior al 1% se denominan *variantes raras*.

Algunos alelos representan un cambio en la secuencia de DNA localizado entre genes o intrones y no alteran la función del gen. Otros cambios de la secuencia se encuentran localizados en la región codificante del gen y sintetizan unas proteínas modificadas que dan lugar a los distintos fenotipos. También puede ocurrir que los cambios estén en las regiones reguladoras y resultan importantes en la determinación de los fenotipos

ya que afectan a la transcripción o a la estabilidad del mRNA.

Durante el proyecto Genoma Humano, cuando se procedió al ensamblaje de las distintas secuencias del genoma, aparecieron estas diferencias entre las secuencias de nucleótidos de los diferentes individuos. De ese modo en el proceso de secuenciación del genoma se identificaron distintos tipos de polimorfismos siendo el más frecuente el polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs).<sup>43</sup>

Aunque todos los polimorfismos son en último lugar el resultado de diferencias en la secuencia de DNA, algunos de ellos se han estudiado examinando las variaciones en las proteínas codificadas por los distintos alelos más que en el examen de las diferencias en el DNA de los alelos en sí mismos.

La farmacogenética trata de identificar aquellos polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta terapéutica de los fármacos. Esta disciplina ofrece la oportunidad de, con base en el perfil genético del paciente, orientar qué terapias farmacológicas pueden ser más eficaces y con menos efectos adversos antes de ser administradas.<sup>45</sup> Sin embargo, para que las pruebas farmacogenéticas sean ampliamente utilizadas en la práctica clínica, deben demostrar una validez y utilidad clínica confirmada por grupos independientes y con tamaños muestrales suficientemente grandes.

La mayoría de los factores genéticos responsables de la variabilidad a la respuesta del tratamiento farmacológico son polimorfismos de nucleótido sencillo, más comúnmente conocidos por las siglas en inglés SNPs. Este tipo de polimorfismos son muy frecuentes en el genoma humano. Por esta razón existe una serie de estrategias

para la identificación de aquellos SNPs con implicaciones farmacogenéticas.

En primer lugar estudiar aquellos SNPs que estén presentes en genes que codifican para proteínas que participen en el metabolismo o sean diana de los fármacos objetos de estudio. Una vez identificados los genes de estudio se suelen seleccionar aquellos polimorfismos cuyo cambio en la secuencia de ADN comporta un cambio de aminoácido en la enzima. En este sentido, aquellos SNPs en región codificante que conlleven cambios en la carga del aminoácido son especialmente interesantes.

Sin embargo, siempre hay que tener en cuenta la frecuencia en nuestra población de ese SNP en concreto; pues si se trata de SNPs cuyo alelo menos frecuente es muy poco común en nuestra población de estudio (<1%) tendrá pocas repercusiones como prueba farmacogenética rutinaria, a menos que el efecto de ese alelo poco común tenga efectos muy llamativos en cuanto a respuesta o a la aparición de serios efectos adversos.

Las bases de datos de SNPs americana (National Center) o europea (European Molecular Biology), accesibles gratuitamente en la red, proporcionan la información necesaria para orientarnos sobre la frecuencia de cada uno de los alelos de un SNP por grupos étnicos. Sin embargo, siempre es aconsejable definir la frecuencia de un SNP en un grupo control representativo de nuestra población de estudio.

No hay que olvidar que algunos SNPs, a pesar de no afectar a regiones codificantes del gen pueden tener efectos en la estabilidad de ARN mensajero, o en el proceso de splicing o proceso de corte y empalme en el cual las secuencias intrónicas son eliminadas durante la maduración de esta molécula.

Por último es importante señalar que los genes que codifican para las diferentes familias enzimáticas del CYP450, presentan frecuentemente distintos alelos. Cada uno de estos alelos puede estar definido por varios SNPs de los cuales al menos uno es capaz de definir ese alelo.

La determinación de ese SNP por técnicas de genotipado se ve facilitado por la identificación de número de referencia o rs. En la Tabla 3 se representan los SNPs definitorios de alelo más relevantes para cada uno de los genes CYP450 con su número rs. Este número identifica inequívocamente este SNPs y permite obtener, de las bases de datos citadas anteriormente, la secuencia que lo flanquea como paso previo necesario para el diseño de cebadores y sondas para su determinación. Es recomendable asegurarse de que la misma secuencia obtenida no se encuentra en otras regiones del genoma como ocurre en el caso de los pseudogenes y que la secuencia complementaria a los cebadores no contiene polimorfismos.

Una vez realizadas las técnicas de genotipado se debe comprobar que las frecuencias encontradas para los distintos genotipos están en consonancia con el equilibrio de Hardy-Weinberg, que establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Existen calculadoras para este fin.<sup>46</sup>

### **Polimorfismos del sistema oxidativo microsomal**

Los polimorfismos genéticos objeto de los estudios farmacogenéticos suelen estar presentes en genes que codifican para enzimas de metabolización de fármacos, pues estos polimorfismos pueden ser los responsables de variaciones en el aclaramiento y en la capacidad de respuesta del paciente al fármaco.

La metabolización de los fármacos se produce principalmente en el hígado a través de dos tipos de reacciones: las de fase I y las de fase II. Para que los sistemas enzimáticos de metabolización del hígado puedan actuar sobre fármacos lipófilos es necesario aumentar su polaridad a través de las reacciones de fase I. Estas reacciones suelen ser oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más polar. Las reacciones de fase II suelen actuar sobre el grupo reactivo introducido en la fase I mediante la conjugación de éste con moléculas tales como el ácido glucurónico, el glutatión o aminoácidos.

Las isoenzimas del citocromo P450 están agrupadas en distintas familias y tienen como función la de catalizar, en los microsomas hepáticos, reacciones de fase I de un número importante de fármacos con estructuras químicas muy diferentes.<sup>47</sup>

Tabla 3. Polimorfismos más frecuentes en los genes CYP2D6, 2C9, 2C19 y 3A4.

GEN	ALELO	POLIMORFISMO	NÚMERO rs
CYP2D6	CYP2D6*1	ninguno‡	
	CYP2D6*2	2850C>T§;	rs16947
		4180G>C	rs1135840
	CYP2D6*3	2549delA†	rs35742686
	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097
	CYP2D6*5	Delección del gen	
CYP2D6*6	1707delT	rs5030655	
CYP2C9	CYP2C9*1	ninguno‡	
	CYP2C9*2	3608C>T	rs1799853
	CYP2C9*3	42614A>C	rs1057910
CYP2C19	CYP2C19*1	ninguno‡	
	CYP2C19*2	19154G>A	rs4244285
	CYP2C19*3	17948G>A	rs4986893
CYP3A4	CYP3A4*1	ninguno‡	
	CYP3A4*1B	-392A>G	rs2740574

Fuente: elaboración propia

‡: Ninguno de los polimorfismos mencionados para ese gen.

§: Ej. Sustitución de la Citosina en posición 2850 del gen por una Timina.

†: Ej. Delección de la Adenina en la posición 2549 del gen

El estudio de polimorfismos genéticos del citocromo P450 se ha centrado en las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por ser éstas las que metabolizan la mayoría de los fármacos antihipertensivos. Los individuos con determinadas variantes o alelos en los genes que codifican para estas enzimas pueden experimentar un descenso en la eficacia de determinados fármacos o bien un aumento de su toxicidad.<sup>48,49</sup>

Los polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas causan alteraciones en la expresión o la actividad de ellas mediante múltiples mecanismos moleculares. Los más frecuentes son la presencia de polimorfismos de una sola base, que pueden tener lugar de forma aislada (CYP2C19)<sup>50</sup> o combinada, y la pérdida o duplicación de un gen completo como es el caso de CYP2D6.

En estas enzimas, dichas variaciones genéticas conducen a distintos grados en la funcionalidad de las mismas y de esta manera en la población general se encuentra:

- **Metabolizadores rápidos, UM** (duplicación del gen mutado)
- **Metabolizadores normales, NM** ( 2 copias intactas del gen normal)
- **Metabolizadores intermedios, EM** (ej. heterocigotos para el alelo defectuoso o ausente)
- **Metabolizadores lentos, PM** (ej. homocigotos para el alelo defectuoso o ausente).

Los distintos genotipos (metabolizadores rápidos, normales, intermedios y lentos) están determinados por la presencia de alelos intactos o mutados, que codifican para la actividad enzimática de las proteínas del citocromo P450. El genotipo más extendido que es el denominado “normal” tiene dos alelos intactos, mientras que un metabolizador lento tiene dos alelos defectuosos o ausentes en el gen. La forma menos común de los alelos es el metabolizador rápido, el cual tiene más de dos alelos que codifican para el gen en cuestión.

Los metabolizadores rápidos (UM) pueden ser homocigotos o heterocigotos para el alelo dominante, los intermedios (EM) son heterocigotos y los metabolizadores lentos (PM) son homocigotos obligados para el alelo recesivo.<sup>51</sup>

La existencia de estos polimorfismos genéticos tienen varias implicaciones clínicas. La diferencia en la capacidad de metabolización de diversos fármacos supone que, en general, los PM y EM tienen mayor riesgo de desarrollar efectos adversos a un fármaco utilizado a dosis habituales.<sup>47</sup> Individuos con metabolismos intermedios y lentos tienen concentraciones elevadas en sangre de fármacos, que se metabolizan a través de estas enzimas, y a menudo sufren más episodios de reacciones adversas que los metabolizadores normales. En estos casos la reducción de las dosis es una opción a la hora de reducir los efectos tóxicos del fármaco.<sup>51</sup>

Por otro lado, los pacientes con duplicación en el gen CYP2D6, que son metabolizadores rápidos, suelen no responder al fármaco ya que la metabolización del fármaco es demasiado rápida, y por lo tanto sólo llegan a sangre concentraciones subterapéuticas de fármaco.

Para añadir más complejidad a este tema hay que tener en cuenta que los fármacos pueden tener efecto inductor sobre el citocromo, provocando el aumento en la actividad de algunas de estas enzimas, o bien pueden actuar como inhibidores disminuyendo la actividad de enzimas metabolizadoras. Por esta razón cuando se administran conjuntamente dos fármacos que se metabolizan por una misma enzima, pueden ocasionarse efectos no deseados como consecuencia de que uno de los fármacos altere el metabolismo del otro.<sup>51,52</sup>

A pesar de esta evidencia, actualmente hay pocos estudios prospectivos en los que se haya investigado la relación entre los polimorfismos en genes de proteínas CYP y las interacciones farmacológicas, y a su vez con otras variables demográficas.

Este tipo de estudios ayudarían a personalizar y mejorar las terapias farmacológicas, sobre todo en pacientes mayores de 65 años que están polimedcados y que tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas o ineficacia en sus tratamientos farmacológicos.<sup>51</sup>

Considerando la prevalencia de respuesta de los distintos polimorfismos en individuos homocigotos frente a heterocigotos obtenemos la siguiente tabla que representa los SNPs definidores de alelo para cada uno de los genes CYP450 con su número rs (Tabla 3).

1.7.3. Distribuciones alélicas de CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en distintas poblaciones.

Dado que las distintas variantes alélicas de los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 se encuentran en diferente proporción dependiendo de qué grupos étnicos se trate, un polimorfismo que condiciona la respuesta al tratamiento antihipertensivo será más relevante cuanto más frecuente sea el alelo minoritario en la población en la que se hace el estudio.<sup>53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63</sup>

En la Tabla 4 se muestran las distribuciones alélicas para estas enzimas en población del sur de Europa.

Tabla 4. Frecuencias alélicas para la familia CYP en países del sur de Europa

GEN	ALELO	PAÍS (caucásicos) (%)			
		España <sup>56,59</sup>	Grecia <sup>55</sup>	Italia <sup>54</sup>	Portugal <sup>58,63</sup>
CYP2D6	*1	31	-	75,0	-
	*2	40,5	-	-	-
	*3	0,95	2,3	0,7	1,4
	*4	13,8	17,8	15,3	13,3
	*5	3,33	-	3,4	2,8
	*6	0,95	-	1,4	1,8
	Duplicación (*1,*2,*4)x2	4,27	7,4	4,2	6,5
CYP2C9	*2	14	12,9	12,5	13,2
	*3	6	8,1	9,7	8,0
CYP2C19	*2	15	13,1	11,1	14
	*3	ND	0	0	ND
CYP3A4	*1B	5,5	-	-	7

Fuente: elaboración propia

## 1.8. GENÉTICA E HIPERTENSIÓN

Los resultados del estudio PRESCAP 2006 indican que 4 de cada 10 pacientes hipertensos tratados y atendidos en Atención Primaria en España tienen controlada óptimamente su HTA.<sup>21</sup>

A pesar de la monitorización ambulatoria de PA y la mejora en la adherencia a los tratamientos, una de las razones por las que no se alcanzan los objetivos terapéuticos puede estar en las respuestas impredecibles que cada paciente puede tener frente a los tratamientos farmacológicos.

La farmacogenética busca obtener factores que ayuden a predecir estas diferentes respuestas. En total, se han explorado 160 posibles interacciones entre polimorfismos genéticos y fármacos, en los que al menos ¼ de estas interacciones demuestran que los genes predicen la respuesta a fármacos.<sup>64</sup>

### 1.8.1. Metabolismo y farmacogenética del tratamiento antihipertensivo a través de las enzimas CYP.

A continuación, se describen las características más significativas de los fármacos antihipertensivos que sufren metabolización por el citocromo P-450 según los grupos terapéuticos (Tabla5).

Tabla 5. Metabolización de fármacos antihipertensivos a través del citocromo P450

FÁRMACOS	METABOLISMO HEPÁTICO					No metabolización
	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	No a través del CYP450	
Beta-bloqueantes	Carvedilol Metoprolol Nevibolol Propanolol Betaxolol Labetalol Bisoprolol Timolol	Carvedilol	Propranolol	Celiprolol Bisoprolol	Atenolol Esmolol Acebutolol	Nadolol Sotalol
Bloqueantes canales del Calcio				Barnidipino Lercanidipino Amlodipino Felodipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino Verapamilo Diltiazem Nifedipino Benidipino Nicardipino Nifedipino		
IECA II	Captopril			Enalapril		Lisinopril
ARA II		Losartán Irbesartán			Valsartán	Candesartán Telmisartán Olmesartán
Bloqueantes					Doxazosina	

alfa-adrenérgicos					Prazosina	
Tiazidas		Torasemida			Espironolactona	Hidroclorotiazida
Sulfamidas						Piretanida

Fuente: elaboración propia<sup>65</sup>.

### Beta-bloqueantes

Los beta-bloqueantes se prescriben como terapia antihipertensiva de primera elección, sin embargo la respuesta de los pacientes a este grupo de fármacos es muy variable.

Su acción antihipertensiva se debe a que reducen el rendimiento cardíaco, reducen el retorno venoso y el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina y un descenso general de la actividad del sistema nervioso simpático.

**Metabolismo.** El estudio de la farmacocinética de la mayoría de estos fármacos nos muestra que sufren un metabolismo hepático intenso a cargo de las enzimas del Citocromo P-450.

Los principios activos: Betaxolol, Labetalol, Nebivolol, Timolol y Metoprolol, se metabolizan a través de la enzima CYP2D6. El Labetalol, por su parte, se inactiva por conjugación.<sup>66,67</sup> De entre todos los beta-bloqueantes, Metoprolol es el que presenta mayor dependencia de la enzima CYP2D6, ya que sufre un 70-80% de su metabolismo a través de esta ruta. El Carvedilol se metaboliza principalmente a través de CYP2D6 mediante hidroxilación; y a través de CYP2C9 por O-metilación. El Propranolol se metaboliza en el hígado principalmente por hidroxilación y oxidación a

través del CYP2D6, y en una pequeña parte por el CYP2C19 por N-desisopropilación. Las enzimas del CYP3A intervienen poco en el metabolismo de este grupo de fármacos, y lo hacen a través del metabolismo de Bisoprolol y Celiprolol. El Bisoprolol se elimina parcialmente inalterado por vía renal (50%) y el otro 50% es metabolizado vía hepática.<sup>67</sup> Un estudio in vitro sobre el metabolismo del Bisoprolol demostró que la oxidación en sus dos formas enantiómeras, se produce a través de las isoformas CYP2D6 y CYP3A4. El metabolismo del Bisoprolol a través del CYP2D6 es estereoselectivo (R>S), mientras que el metabolismo por CYP3A4 no lo es.<sup>68</sup>

A diferencia de los anteriores, los siguientes beta bloqueantes no se metabolizan por el citocromo P450: Atenolol,<sup>69</sup> Esmolol, Sotalol y Nadolol. No se han documentado interacciones farmacocinéticas entre Acebutolol y otros fármacos debido a variaciones inter-individuales en la actividad de las enzimas del CYP. Esto no es extraño, porque la biotransformación del Acebutolol a su metabolito principal Diacetolol se produce por la hidrólisis de su grupo butiramida mediante N-acetilación y no están involucradas las enzimas CYP.<sup>70</sup>

El Atenolol es principalmente eliminado por vía renal.<sup>71</sup> El metabolismo del Esmolol se realiza a través de esterasas en los glóbulos rojos,<sup>72</sup> mientras que el Nadolol se excreta inalterado.<sup>73</sup>

Según sus propiedades fisicoquímicas el Sotalol es más hidrofílico que el resto de beta-bloqueantes. Casi el 100% se encuentra disponible en plasma ya que no sufre metabolismo de primer paso y tampoco se han identificado metabolitos activos eliminándose aproximadamente el 90% del fármaco de forma inalterada en orina.<sup>74</sup>

El uso de inhibidores del CYP2D6, como antidepresivos (Fluoxetina), antiarrítmicos (Quinidina), antiretrovirales (Ritonavir) y fármacos para la úlcera péptica (Cimetidina), puede aumentar la concentración plasmática de Metoprolol en metabolizadores lentos, disminuyendo su cardioselectividad.<sup>67</sup> En un estudio sobre población alemana se demostró que los metabolizadores lentos del CYP2D6 tratados con Metoprolol tenían casi 5 veces más concentración plasmática de este fármaco y una reducción significativa de la presión arterial media en comparación con los metabolizadores rápidos e intermedios.<sup>75</sup>

Por otro lado, la administración conjunta de Propranolol con sustratos o inhibidores del CYP2D6 y CYP2C19 provocan aumento de la concentración sanguínea de Propranolol y su correspondiente toxicidad.<sup>45,76</sup>

**Farmacogenética.** Un estudio holandés realizado con 1533 pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes reveló que los portadores homocigóticos del alelo \*4 del CYP2D6 (metabolizadores lentos), tenían menos presión diastólica que los pacientes con el genotipo \*1/\*1.<sup>77</sup>

Otro estudio demostró que los alelos \*3, \*10 y \*41 del CYP2D6 no influenciaban la aparición de efectos adversos en pacientes hipertensos<sup>78</sup>; al igual que en el estudio de Shin J et al.<sup>79</sup> donde se aprecia que las reacciones adversas causadas por el tratamiento con Metoprolol se encuentran más frecuentemente en metabolizadores lentos que en los denominados metabolizadores normales.<sup>71,79</sup>

Nevibolol es transformado en varios metabolitos activos por alquilación, hidroxilación, oxidación y glucuronidación en el CYP2D6. En los metabolizadores

rápidos el 38% de este fármaco se excreta en orina, y el 44% se excreta en heces; mientras que en los metabolizadores lentos el 67% se excreta en orina y el 13% lo hace en heces.<sup>80,81</sup> En un estudio canadiense se observó que los genotipos metabolizadores lentos del CYP2D6 provocaban concentraciones plasmáticas mayores de Nevivolol, pero no afectaba su eficacia ni su tolerabilidad.<sup>82</sup>

Se han observado diferencias en la concentración plasmática de Carvedilol entre los portadores de polimorfismos de metabolización lenta y los de metabolización rápida para el CYP2D6; pero no se ha visto una asociación clara entre los genotipos en el gen CYP2C9 y la respuesta al Carvedilol.<sup>71,83</sup> La eficacia del Betaxolol en pacientes hipertensos se estudió para el polimorfismo Pro34Ser (rs1065852) del gen CYP2D6. Este cambio de aminoácido (prolina por serina) se debe a la sustitución de una citosina por timina en la posición 100 del gen CYP2D6 (100C>T); y aparece tanto en el alelo \*4 como en el \*10. En pacientes portadores del alelo Pro34 la terapia antihipertensiva era más efectiva que en los portadores homocigotos del alelo Ser. Esto puede estar relacionado con un descenso en el metabolismo del fármaco en los pacientes portadores del alelo Pro34.<sup>84</sup>

### Bloqueantes Canales de Calcio

Este grupo de fármacos provoca la inhibición de los canales lentos del calcio en las células de la musculatura lisa arterial y fibras conductoras del impulso nervioso.

**Metabolismo.** Sufren metabolización hepática el Amlodipino, Barnidipino, Benidipino, Diltiazem, Nifedipino, Nisoldipino, Felodipino, Nimodipino,

Lercanidipino, Nicardipino. La ruta metabólica por la que se produce la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas en piridinas es catalizado por la enzima CYP3A del citocromo P450.<sup>85</sup>

El Nimodipino aumenta su disponibilidad con la administración conjunta de Cimetidina.<sup>86</sup>

El Verapamilo sufre un metabolismo hepático importante a través de la isoenzima CYP3A4; aunque también sufre un metabolismo parcial por CYP1A2 y enzimas de la familia CYP2C.<sup>87</sup>

**Farmacogenética.** Se ha visto que el polimorfismo A6986G indicador del alelo \*3 en el gen CYP3A5 condiciona la disponibilidad sérica del Amlodipino y podría ser la causa de la variabilidad observada entre distintos individuos en su respuesta<sup>88</sup>. Sin embargo, en otro estudio en el que se evaluaron tanto el alelo\*3 del CYP3A5 como varios polimorfismos en el CYP3A4, se observó que fueron los polimorfismos en este último (T16090C) y no en el CYP3A5 los que se asociaron con variaciones en la presión arterial como consecuencia del tratamiento con Amlodipino.<sup>89</sup> En cuanto a la variación de respuesta al Verapamilo un estudio americano demostró una ligera tendencia a su asociación con alelos del CYP3A5 en pacientes negros e hispanos, pero no en caucásicos.<sup>90</sup>

#### Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Este grupo de fármacos inhiben el enzima convertidor de angiotensina II, disminuyendo la resistencia vascular periférica y reduciendo la retención de agua y

sodio.

**Metabolismo.** Dentro de este grupo encontramos que el Lisinopril<sup>91</sup> no sufre metabolismo hepático por lo que se elimina inalterado en orina; mientras que el Captopril se metaboliza a través del enzima CYP2D6 y en el caso del Enalapril lo hace a través de CYP3A4.<sup>92</sup>

### Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

El mecanismo de acción de estos fármacos está basado en su bloqueo a los receptores de Angiotensina A1 inhibiendo sus efectos relacionados con la vasoconstricción, la liberación de aldosterona y la remodelación vascular.

**Metabolismo.** En este grupo sólo encontramos dos fármacos que sufran metabolismo hepático a través del citocromo P450 y son Losartán e Irbesartán, que utilizan como enzima de metabolización el CYP2C9.<sup>34</sup> Tanto Telmisartán, Olmesartán y Candesartán se eliminan principalmente inalterado. Candesartán<sup>93</sup> sufre O-desetilación y Telmisartán<sup>94</sup> se metaboliza por conjugación, pero en estas reacciones no están implicadas las enzimas del CYP450.

El Valdesartán se metaboliza en un 20%, pero no se han identificado las enzimas responsables del metabolismo hepático; aunque parecen no estar implicadas las del CYP450.

### Bloqueantes alfa-adrenérgicos

Su mecanismo de acción está basado en el bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos a nivel de las fibras musculares lisas de arteriolas y venas, que produce una vasodilatación arteriolar periférica.

**Metabolismo.** Ninguno de los fármacos pertenecientes a este grupo se metaboliza a través del CYP 450. La Doxazosina<sup>95</sup> (sufre O-desmetilación e hidroxilación) y Prazosina<sup>96</sup> sufre desmetilación y conjugación. No se ha encontrado bibliografía para el Urapidilo.

### Diuréticos

Su acción principal se debe a su efecto diurético.

**Metabolismo.** La mayoría no sufren metabolismo hepático y se eliminan inalterados en orina como es el caso de la Hidroclorotiazida.<sup>97</sup> La Torasemida se comporta como sustrato del enzima CYP2C9.<sup>98</sup> La Piretanida parece no sufrir metabolización hepática<sup>34</sup> y en el caso de Espironolactona, se sabe que sufre un amplio metabolismo hepático pero se desconoce su ruta de metabolización.<sup>99</sup>

**Farmacogenética.** Un estudio de Vormfelde et al.<sup>100</sup> demostró, en voluntarios sanos, que el alelo \*3 del CYP2C9 es un predictor independiente de la farmacodinamia de la Torasemida y que la coadministración con Irbesartán incrementa significativamente la concentración plasmática de Torasemida.<sup>101</sup>

## 1.9. GENÉTICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con fenotipo metabolizador lento, presentan unas concentraciones de fármacos elevados en sangre, si se comparan con fenotipos normales y a dosis terapéuticas. Esto indica la importancia de los polimorfismos genéticos de cada individuo en la terapia farmacológica.

En el trabajo de Chialda L et al.<sup>51</sup> en Alemania, se estudió si la combinación entre las pruebas genéticas y el análisis de las interacciones farmacológicas podían mejorar la calidad de vida del paciente y reducir así el número de reacciones adversas a medicamentos. Para ello, los autores estudiaron 28 pacientes geriátricos, polimedicados durante un período de 7 meses.

Los pacientes fueron genotipados para los alelos CYP2C9\*2/\*3, CYP2C19\*2/\*3 y CYP2D6\*3/\*4/\*5/\*6, y se analizaron las posibles interacciones en su medicación.

En el 55% de los casos hubo interacciones entre los genotipos y la medicación, por lo que se aconsejó un cambio en la medicación que fue aceptada en un 69% de los casos por el médico. Para los casos en los que se indicó un cambio de tratamiento en función del genotipo se observó un descenso del 43% en PRM.

### 1.10. ADHERENCIA

La OMS en 2004, en el proyecto de adherencia a los tratamientos a largo plazo adopta la siguiente definición: “el grado en el cual el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida), se corresponden con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria”. Asimismo, se indica, que es un requisito esencial para una práctica clínica efectiva, la buena comunicación entre ambos y una posición de los pacientes como socios activos con los profesionales de la salud para su propia atención.<sup>102</sup>

La no adherencia puede clasificarse como intencionada o no intencionada. Se considera no intencionada si el paciente no toma la medicación, por ejemplo, debido a posibles olvidos o porque sea difícil de acceder al contenido del envase por problemas en su empaquetamiento, etc. La adherencia es intencionada cuando el paciente toma la decisión de no tomar la medicación que previamente había aceptado o toma esta decisión siguiendo una pauta distinta a la recomendada por el prescriptor basándose en sus propios conocimientos.<sup>103</sup>

La falta de adherencia a la medicación por parte del paciente representa el 10% de los ingresos hospitalarios. La falta de cumplimiento de los tratamientos representa una pérdida personal para el paciente ya que se produce un deterioro de su salud; pero también una pérdida económica importante para el sistema sanitario y la sociedad. Los tratamientos disminuyen su efectividad por lo que no se produce una mejoría de la salud del paciente, lo que lleva a que no sólo se produzca un gasto económico por las medicinas consumidas de modo inadecuado sino también por el empeoramiento de la salud del paciente.<sup>103</sup>

La Guía Nice 2009 ofrece unos buenos y prácticos consejos de cómo involucrar al paciente en la toma de decisiones a la hora de mantener la adherencia al tratamiento. La Guía establece que los tratamientos se deben implantar teniendo en cuenta las necesidades y preferencias de los pacientes y que estos puedan tener la oportunidad de participar en la toma de decisiones sobre sus tratamientos junto con el profesional sanitario. Una buena comunicación entre los pacientes y el personal sanitario es indispensable.<sup>103</sup>

Las intervenciones farmacéuticas han demostrado ayudar a mejorar el conocimiento de la medicación, de tal manera que el 40% de los pacientes participantes en programas de intervención farmacéutica afirmaron que eran más adherentes como resultado de la simplificación del régimen, y el 80% dijo que eran más adherentes como resultado de su mayor conocimiento de la medicación.

Las intervenciones para mejorar la adherencia tendrían un claro efecto positivo en el caso de tratamientos a corto plazo, pero en el caso de las enfermedades crónicas es bastante más complejo y no tan efectivo, por lo que se necesitan estudios en los que se ponga de manifiesto los beneficios de los tratamientos tras las intervenciones de los profesionales sanitarios para mejorar la adherencia de los tratamientos en enfermedades crónicas o de larga duración.<sup>103</sup>

A través de intervenciones farmacéuticas que incluyan la educación del paciente y el seguimiento de su farmacoterapia, los pacientes podrían aumentar su adherencia ya que aumenta su motivación a la hora de controlar su enfermedad.

Con respecto a la adherencia en un estudio llevado a cabo sobre 85 pacientes se observa como la intervención farmacéutica mediante Seguimiento

Farmacoterapéutico causa un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes cumplidores en las farmacias comunitarias españolas lo que provoca un aumento del número de pacientes que alcanzan sus valores óptimos de presión arterial y colesterol total. La persistencia en el tiempo del seguimiento farmacoterapéutico contribuye a la mejora sostenida de la adherencia y de los objetivos terapéuticos del paciente.<sup>104</sup>

#### 1.10.1. Métodos para medir la adherencia

Para medir el cumplimiento farmacológico se utilizan una gran variedad de métodos ya que son muchos los factores que intervienen y no existe ningún método que recoja todas estas variables.

Estos sistemas de medida se dividen en métodos directos y métodos indirectos.

##### *1.10.1.1. Métodos directos*

Estos métodos son objetivos y fiables, pero son costosos y lentos. Además se obtienen índices de incumplimiento mayores que con los métodos indirectos.

Se basan en la determinación del fármaco, de un metabolito, de un marcador en la sangre, orina o saliva del paciente.

Los principales inconvenientes de estos métodos son: las molestias que sufre el paciente a la hora de recoger su muestra, la imposibilidad de detectar el fármaco en la muestra por no disponer de las técnicas analíticas apropiadas o bien la aparición de

falsos cumplidores por no ser un estudio ciego.

#### *1.10.1.2. Métodos indirectos*

Son menos fiables que los directos pero resultan más sencillos y baratos que los anteriores, por lo que son muy útiles en Atención Primaria. No son totalmente objetivos porque se tiende a sobreestimar el cumplimiento pero son aplicables a la farmacia comunitaria y se describen como:

*A.- Tiempo transcurrido entre dos dispensaciones sucesivas de un mismo medicamento.*

Únicamente permite identificar a los incumplidores, porque no se tiene la seguridad de que aunque el paciente retire su medicación realmente la tome adecuadamente.

*B.- Pill counts o recuento de comprimidos.*

Consistente en contar la medicación del paciente al principio y al final del período estudiado, contar la diferencia y determinar la cantidad de medicación suministrada durante el citado período.

Puede inducir una cierta sobreestimación del cumplimiento ya que debe asumirse que la medicación ausente ha sido consumida por el paciente, lo cual no siempre es cierto.

*C.- Sistemas de monitorización de la toma de medicamentos.*

Dispositivos que pretenden registrar automática o semiautomáticamente cuándo se abre un envase. Estos sistemas no están exentos de limitaciones pues, aunque el recuento puede ser exacto, la apertura del envase no asegura que la medicación, realmente, se haya consumido.

*D.- Valoración de conocimiento del paciente sobre la enfermedad.*

Mediante cuestionarios con preguntas sencillas se evalúa el nivel de conocimiento que tiene el paciente sobre su enfermedad.

*E.- Valoración del logro de objetivos terapéuticos o efectividad del tratamiento.*

Éste método se basa en que los resultados de la terapéutica respecto al control de la enfermedad puede ser la expresión del cumplimiento si hay una relación directa entre cumplimiento y efectividad terapéutica.

*F.- Juicio del profesional sanitario sobre el cumplimiento.*

Consiste en la estimación del grado de cumplimiento que puede realizar el médico y/o el farmacéutico (juicio clínico) a partir del conocimiento previo del paciente en cuestión, características personales, impresión, etc. Es un método muy inexacto.

*H.- Control de asistencia a visitas programadas.*

Se basa en la presunción de que quién no acude a las citas concertadas, raramente cumple con cualquier otra indicación terapéutica

*I.- Cumplimiento autocomunicado.*

Esta técnica se basa en preguntar directa o indirectamente al enfermo sobre su cumplimiento. Identifica al paciente no cumplidor.

En general se utiliza la entrevista directa o la cumplimentación por parte del enfermo de informes cerrados acerca de su cumplimiento.

Los métodos propuesto para valorar el incumplimiento autocomunicado son:<sup>105</sup>

- a) Cumplimiento autocomunicado de Haynes – Sackett<sup>106</sup>.
- b) Prueba de Batalla.
- c) Test de Morisky Green-Levine.<sup>107</sup>
- d) Brief Medication Questionnaire (BMQ).<sup>108</sup>
- e) Otros.<sup>105</sup>

#### **1.10.1.2.1. Brief Medication Questionnaire<sup>108,109</sup>**

El test está dividido en tres partes que identifican barreras para la adherencia a los tratamientos. La obtención de la puntuación en cada parte del test se hace comparando las respuestas y la prescripción.

Se le atribuye la capacidad de poder discriminar entre pacientes que no toman su medicación por tener una baja adherencia y los pacientes en los que la prescripción es inadecuada.

#### **1.10.1.2.2. Test de Morisky Green-Levine<sup>107,109</sup>**

Este método, que está validado para la población española, fue originalmente desarrollado por Morisky Green-Levine para valorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión. Lo denominaron inicialmente “the Medication Adherence

Questionnaire” (MAQ) (Cuestionario de adherencia a la medicación).

Consiste en una serie de cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica si/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento.

Se pretende valorar si el enfermo adopta actitudes correctas en relación al tratamiento para su enfermedad. Se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor.

Se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas, mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor.

Por otra parte, presenta la ventaja de que nos puede proporcionar información sobre las causas del incumplimiento, en función de las respuestas incorrectas.

### 1.11. CUMPLIMIENTO EN HIPERTENSIÓN

Tras el análisis de los resultados de numerosos estudios se aconseja el uso de 2 métodos indirectos para su uso en la determinación del cumplimiento en hipertensión: el cumplimiento autocomunicado, que debería llamarse autovaloración del cumplimiento por el enfermo y el nivel de conocimiento de la enfermedad, ya que ambos se complementan.

El primero identifica al paciente no cumplidor y el segundo orienta hacia el uso o la posible eficacia de las técnicas de educación sanitaria por obtener la mejor probabilidad de alto cumplimiento.<sup>110</sup>

En el estudio de Robinson et al.<sup>35</sup> sobre 180 pacientes hipertensos en Seguimiento durante 1 año, en los 6 primeros meses la adherencia fue mayor en el grupo de intervención (0,91+/- 0,15) frente al grupo control (0,78 +/- 0,30) (p =0,02); sin embargo, no hubo diferencias significativas desde el mes 7 al 12 del estudio.

En un estudio realizado en Brasil<sup>111</sup> se utilizaron BMQ y Test de Morisky-Green-Levine en pacientes hipertensos. Se observó que el BMQ era mejor a la hora de analizar la adherencia por el “régimen de medicación” y el test de Morisky-Green-Levine identifica de manera más precisa la baja adherencia en hipertensos mal controlados.

En una revisión de estudios sobre adherencia en España desde 1984-2005<sup>111</sup> el porcentaje de pacientes no adherentes a los tratamientos en hipertensión ha disminuido en los últimos años, aunque continúa siendo alta.

En el estudio de Rodríguez Chamorro et al.<sup>14</sup> realizado en 9 farmacias comunitarias españolas se observa que tras un programa de seguimiento farmacoterapéutico en el grupo intervención y realizar educación sanitaria en el grupo control durante 8 meses se mejoró tanto la adherencia como los valores clínicos en ambos grupos. Aunque esta variación en la adherencia a lo largo del estudio fue mayor en el grupo intervención, las diferencias no fueron significativas.

## **2. JUSTIFICACION**

Ante el aumento en los conocimientos sobre las bases moleculares en la variabilidad de respuesta farmacológica en la clínica práctica, sería necesario conocer si la farmacogenética puede ser aplicada en una farmacia comunitaria como complemento para realizar un seguimiento adecuado de la medicación de pacientes ambulatorios. Esto debe estar apoyado con un programa para aislar las posibles variables que puedan interaccionar en la respuesta de los fármacos para cada individuo. De este modo se podría contribuir a una terapia más eficiente y a una disminución de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes.

Un grupo de fármacos importante son los antihipertensivos debido por un lado a la alta prevalencia de la enfermedad en España, y por otro lado a que la mayoría de estos fármacos son ampliamente metabolizados a nivel hepático por las enzimas del citocromo P450.

Por estos motivos sería necesario conocer la farmacogenética del paciente hipertenso para poder instaurar una terapia farmacológica más efectiva y segura.

### **3. HIPOTESIS**

Realizar Seguimiento farmacoterapéutico en la farmacia comunitaria podrá mejorar la respuesta y seguridad del enfermo hipertenso a los fármacos antihipertensivos dependiendo de los distintos fenotipos identificados hasta la fecha y que son los siguientes: metabolizadores lentos, intermedios, normales y rápidos.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVOS GENERALES**

1. Establecer la relación entre las variaciones de presión arterial y los distintos genotipos responsables de los fenotipos de metabolizadores lentos, intermedios, normales y rápidos; utilizando el seguimiento farmacoterapéutico como el método para medir esta respuesta del individuo al fármaco antihipertensivo.
2. Determinar la viabilidad de implantar un servicio de pruebas genéticas en la farmacia comunitaria para conseguir una terapia individualizada del paciente.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico en los valores de presión arterial, glucosa, colesterol y riesgo cardiovascular a lo largo del estudio.
2. Describir la prevalencia de Problemas Relacionados con Medicamentos y de Resultados Negativos asociados a la Medicación en los individuos de la población objeto de estudio.
3. Relacionar el número de Resultados Negativos asociados a la Medicación con los distintos genotipos del paciente.

4. Describir las interacciones entre fármacos detectadas en los Problemas Relacionados con los Medicamentos y determinar los fármacos implicados.
5. Describir la relación entre el genotipo y el número de fármacos antihipertensivos utilizados por el paciente.
6. Determinar la variación en el grado de adherencia en pacientes hipertensos durante el seguimiento farmacoterapéutico y su relación con el genotipo.
7. Identificar el número de pacientes que presentaba un tratamiento inadecuado, considerando la ruta de metabolización del fármaco y el genotipo del paciente.
8. Desglosar el coste del servicio de seguimiento farmacoterapéutico y genotipado en la farmacia comunitaria como empresa.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. DISEÑO**

Estudio cuasiexperimental, pre-intervención y post-intervención sin grupo control, en el que se comparó los resultados clínicos de un grupo de pacientes hipertensos sometidos a un programa de Seguimiento Farmacoterapéutico, en función de su genotipo.

### **5.2. ÁMBITO DE ESTUDIO**

El proyecto se realizó en una farmacia comunitaria en un barrio del extrarradio de la ciudad de Cartagena, Farmacia M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Arcas.

### **5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO. MUESTRA**

Todos los pacientes hipertensos, con tratamiento farmacológico antihipertensivo que se metabolicen por las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19; que acuden a retirar la medicación a la farmacia durante el período de estudio y cumplan con todos los criterios de inclusión.

### **5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Ser mayor de 18 años, con participación voluntaria en el proyecto.
  
- Pacientes diagnosticados de hipertensión que acudan a la farmacia a retirar la medicación.

- Pacientes que toman los medicamentos que se metabolizan a través de las enzimas estudiadas.

## 5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con alguna discapacidad o enfermedad mental que le incapacite para contestar a las preguntas del entrevistador.
- Pacientes que no puedan acudir a la farmacia a realizar sus entrevistas periódicamente.
- Pacientes diagnosticados de insuficiencia renal y/o hepática.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que no quieran participar en el estudio.

## 5.6. VARIABLES

### 5.6.1. VARIABLES PRINCIPAL O DEPENDIENTES

- **Relación de los valores de presión arterial con los distintos polimorfismos:**  
variable cuantitativa continua, medida en mmHg.

- **Relación de los distintos polimorfismos con número de PRM detectados:**  
variable cuantitativa continua medida en número de PRM.
- **Relación de los distintos polimorfismos con número de RNM detectados:**  
variable cuantitativa continua medida en número de RNM.

#### 5.6.2. Variables secundarias o independientes

##### 5.6.2.1. Sociodemográficas

- **Edad:** variable cuantitativa continua, medida en número de años cumplidos. Esta variable fue categorizada posteriormente en “menores de 45 años”, “de 45 a 64 años” y “mayores de 64 años”
- **Sexo:** variable cualitativa ordinal dicotómica: hombre/mujer
- **Estado civil:** variable cualitativa policotómica (soltero, casado, separado o divorciado y viudo). Esta variable fue reorganizada en dicotómica: “con pareja” (casado) y “sin pareja” (soltero, separado o divorciado y viudo).
- **Nivel educativo:** variable cualitativa policotómica: sin estudios (no sabe leer ni escribir); Enseñanza Primaria ; Enseñanza Secundaria y Enseñanza Superior (universitario)
- **Etnia:** Variable cualitativa policotómica. Se medirá como: caucásico, africano, sudamericano y asiático.

- **Grado de aceptación:** Los pacientes que no acepten participar en el estudio se registrará el *Género, Edad y Motivo de no aceptación*.

#### 5.6.2.2. Estilo de vida

- **Consumo de alcohol:** variable cualitativa dicotómica: (si/no) En el momento de la entrevista no superaban la ingesta de alcohol diaria recomendada: 1-2 UBE (10-20 gramos):

1 vaso vino-----1 UBE

1 caña o tubo-----1 UBE

½ copa o carajillo-----1 UBE

1 copa combinada-----2 UBE

Se registró el nº de UBE que consumía el paciente

- **Hábitos saludables alimenticios:** variable cualitativa dicotómica: (si/no).
  1. Consumo de frutas y verduras al menos 4 días/semana (SI/NO)
  2. Consumo de pescado al menos 3 días/semana (SI/NO)
  3. Aporte principal de calorías a través del aceite de oliva y los cereales (SI/NO)
  4. No toma alimentos precocinados y enlatados, embutidos y carnes rojas 2 días/semana (SI/NO)

A cada ítem se le dio 1 punto en caso afirmativo y 0 puntos en caso negativo. Al final el cómputo total de puntos debería ser  $\geq 3$  para unos hábitos alimenticios adecuados.

- **Ejercicio físico:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Realización de algún tipo de actividad física aeróbica (andar, nadar, trotar, montar en bicicleta, realización de aeróbic) de forma regular (mínimo 3 veces a la semana) y con una duración igual o superior a los 30 minutos.
- **Tabaquismo:** variable cualitativa policotómica: (fumador/ex-fumador/no fumador).

*Fumador:* Persona que fuma regularmente cualquier cantidad de tabaco o que lleva menos de un año de haber abandonado el hábito tabáquico.

*Ex-fumador:* persona, que habiendo sido considerada como fumadora, lleva más de un año sin fumar.

*No fumador:* Persona que nunca ha fumado regularmente, como mínimo durante un mes.

En el caso de fumadores se anotará la fecha de inicio del hábito tabáquico y el número de cigarrillos que consume diariamente. En el caso de ex-fumadores se registrará los años que hace que lo dejó.

### 5.6.2.3. Variables clínicas

- **Peso corporal:** variable cuantitativa continua, medida en Kilogramos.
- **Altura:** Variable cuantitativa continua, medida en metros.
- **IMC:** (Índice masa corporal) Variable cuantitativa continua. Se calcula dividiendo el peso en Kg del paciente por el cuadrado de su altura en metros ( $\text{Kg/m}^2$ ).

$$\text{IMC} = \text{Peso deseado (Kg)} \times (\text{altura})^2$$

El IMC fue clasificado según los criterios de la OMS<sup>28</sup> en:

- Bajo peso:  $\text{IMC} < 18,5$ .
  - Peso normal:  $\text{IMC} = 18,5 - 24,9$ .
  - Sobrepeso (el peso excede a un estándar basado en la estatura):  $\text{IMC} = 25,0 - 29,9$ .
  - Obesidad (incremento del peso corporal asociado al de la masa y la distribución de la masa corporal):  $\text{IMC} > 30$ .
- 
- **Perímetro abdominal (IC):** variable cuantitativa continua, medida en centímetros. Los valores inferiores a 102 en varones y 88 en mujeres se consideran SIN RIESGO y valores superiores se consideran RIESGO.

- **Glucemia en ayunas:** variable cuantitativa continua medida en mg/dl. Esta variable se reorganiza como DESEABLE (70-90 mg/dl), ADECUADO (91-120 mg/dl) e INADECUADO (> 120 mg/dl).
- **Valores de PAS y PAD:** Valor de presión arterial sistólica y diastólica. Variable cuantitativa continua, medida en mmHg. Se clasificarán los pacientes, teniendo en cuenta si se encuentran en prevención primaria o secundaria, según la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación del 7th Report of the Joint Nacional Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2002<sup>21</sup>

PAS	< 120	120-139	≥140
PAD	<80	80-89	≥90
CLASIFICACION	Normal	Prehipertensión	HTA

- **Valores de Frecuencia Cardíaca:** Variable cuantitativa continua medida en pulsaciones/minuto y se reorganiza como ADECUADO (60-90 latidos/min) e INADECUADO (>90 latidos/min)<sup>20</sup>.
- **Valores de colesterol:** Variable cuantitativa continua medida en mg/ml. Esta variable se reorganiza como DESEABLE (<155 mg/ml), adecuado (155-200 mg/ml) e INADECUADO (>200 mg/ml); teniendo en cuenta si el paciente se encuentra en prevención primaria o secundaria.

- **Valores de Riesgo Cardiovascular (RCV):**<sup>109</sup> Variable cuantitativa continua medida según la Tabla Score; posteriormente se categorizó en 7 intervalos de mayor a menor riesgo cardiovascular a 10 años en poblaciones de riesgo bajo de ECV según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Las categorías son: BAJO, MEDIO, ALTO y MUY ALTO.

#### 5.6.2.4. Seguimiento farmacoterapéutico

- **Genotipos:** Variable cualitativa, medida como “lento”, “intermedio”, “normal” y “rápido”.

Metabolizador rápido: duplicación del gen mutado.

Metabolizador normal: 2 copias intactas del gen normal.

Metabolizador intermedio: heterocigoto para el alelo defectuoso o ausente.

Metabolizador lento: homocigoto para el alelo defectuoso o ausente.

- **Número de medicamentos:** Variable cuantitativa, medida en número de envases de medicamentos al inicio y al final del estudio.
- **Número medio fármacos antihipertensivos por cada genotipo:** variable cuantitativa continua, medida en número de principios activos antihipertensivos por paciente.

- **Distribución de RNM:** variable cuantitativa, medida en número de RNM según el Tercer consenso de Granada<sup>3</sup>:

#### NECESIDAD

Problema de salud no tratado.

Efecto de medicamento innecesario.

#### EFFECTIVIDAD

Inefectividad no cuantitativa.

Inefectividad cuantitativa.

#### SEGURIDAD

Inseguridad no cuantitativa.

Inseguridad cuantitativa.

- **Distribución de PRM:** variable cuantitativa, medida en número de PRM según las siguientes categorías<sup>6</sup>:

- Administración errónea del medicamento.
- Características personales.
- Conservación inadecuada.
- Contraindicación.
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.

- Errores en la prescripción.
  - Incumplimiento.
  - Interacciones.
  - Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
  - Probabilidad de efectos adversos.
  - Problemas de salud insuficientemente tratado.
  - Otros.
- 
- **Cumplimiento farmacoterapéutico:** variable cualitativa dicotómica (cumplidor/ no cumplidor). Se medirá a través del Test de Morisky Green-Levine y el BMQ.
  
  - **Número de intervenciones:** variable cuantitativa, medida en número de intervenciones farmacéuticas según la vía de comunicación:

Farmacéutico-Paciente-Verbal.

Farmacéutico-Paciente-Escrita.

Farmacéutico-Médico-Verbal.

Farmacéutico-Médico-Escrita.

Farmacéutico-Paciente-Médico-Verbal.

Farmacéutico-Paciente-Médico-Escrita.

Y en función de la aceptación de la intervención: Intervención Aceptada o No aceptada.

- **Coste de los tratamientos farmacológicos:** todos los fármacos que toma el paciente con sus dosis correspondientes al inicio del estudio y se extrapolará al mes. Se calcula dividiendo el precio de cada envase de fármaco entre las dosis que contiene y multiplicando por las dosis mensuales, así obtenemos el coste en euros de la medicación del paciente al mes.

Igualmente se calculan las dosis de fármacos que toma el paciente al mes al final del estudio y se calcula el coste en euros de la medicación del paciente al mes.

El precio de venta público de la caja de medicamentos se obtiene de las tablas publicadas por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos<sup>34</sup> al inicio y al final del estudio.

- **Costes para la farmacia estructurales, materiales y Otros.** Variable cuantitativa medida en euros.
  - Costes materiales: Calendarios educación sanitaria, escobillones, tiras de glucosa y colesterol, lancetas, tensiómetro y genotipado de las muestras.
  - Costes de dedicación: se aplicará según las horas al convenio

colectivo vigente:

- Tiempo invertido por el farmacéutico en la entrevista, medida en minutos/euros.
  
- Tiempo invertido por el farmacéutico en la fase de estudio, medida en minutos/euros.
  
- Tiempo invertido por el farmacéutico en la fase de intervención, medida en minutos/euros.
  
- Tiempo invertido por el auxiliar en la toma de tensión y glucosa en sangre, medida en minutos/euros.
  
- Tiempo invertido por el auxiliar en las citas telefónicas, medida en minutos/euros.

## 5.7. PROCEDIMIENTO Y NORMAS DE TRABAJO

Los farmacéuticos seleccionados fueron formados en Atención Farmacéutica y en la práctica del Seguimiento Farmacoterapéutico siguiendo la Metodología DADER durante 15 días, realizando un entrenamiento posterior de 2 meses con pacientes de la farmacia.

Se les entregó un protocolo que contenía todos los documentos necesarios para rellenar durante el transcurso del proyecto, material de consulta bibliográfica y material de apoyo sobre hipertensión.

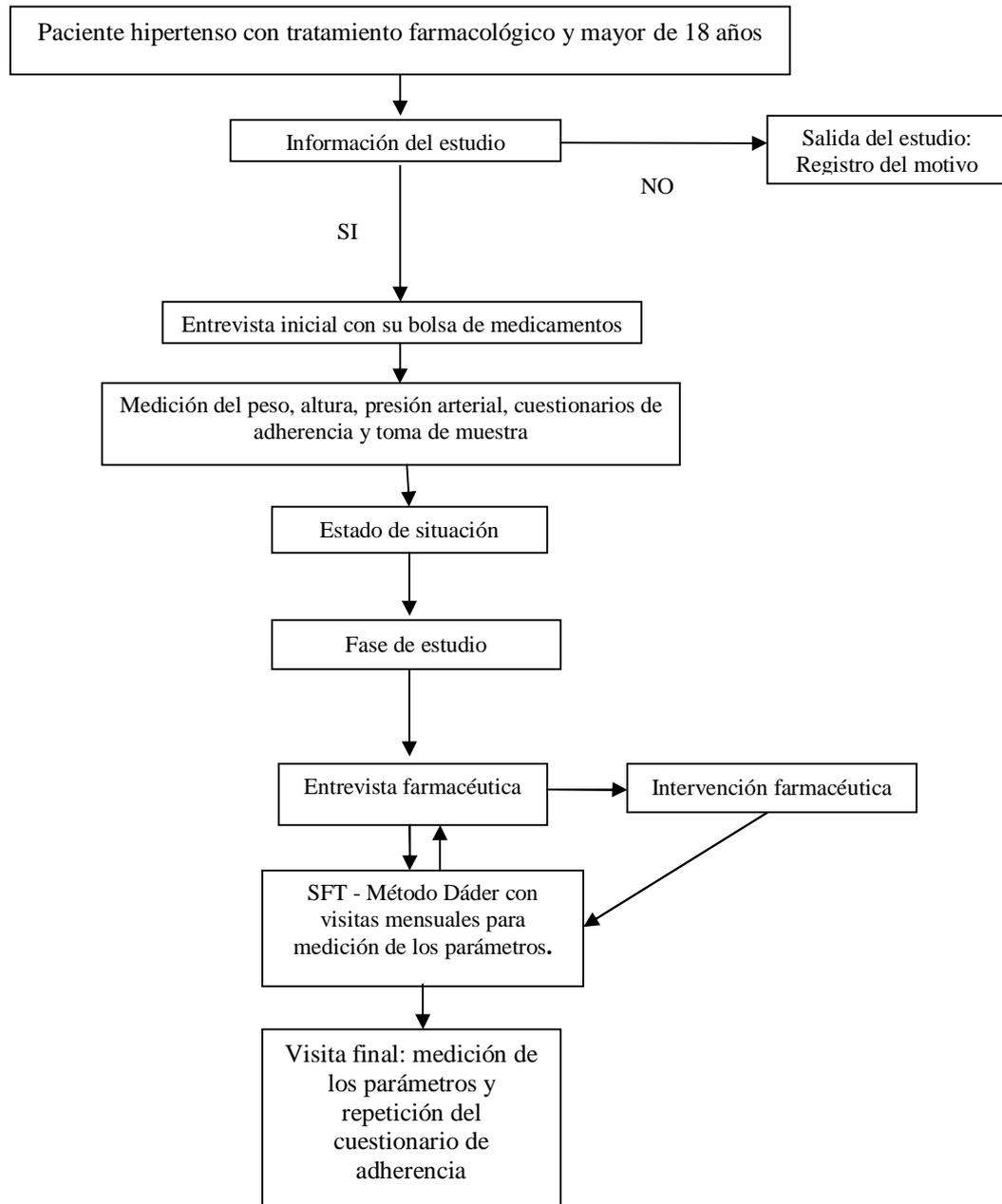
La medición de los parámetros se realizó mediante procedimientos normalizados. Los farmacéuticos fueron formados para hacer las determinaciones de acuerdo con estos procedimientos, a fin de evitar la variabilidad entre investigadores y disminuir la probabilidad de sesgos o errores. Los procedimientos desarrollados y utilizados en el proyecto fueron:

- Medición de la PA (Anexo 1)
- Medición de la glucemia (Anexo 2)
- Medición del IC<sup>29</sup> y del IMC<sup>28</sup> (Anexo 3)
- Test de Morisky-Green-Levine (Anexo 4)
- Test BMQ (Anexo 5)
- Recogida de datos y Método Dáder (Anexo 6,7,8)
- Cálculo del RCV<sup>112</sup> (Anexo 9)
- Educación sanitaria (Anexo 12)
- Recogida de muestra para extracción de DNA (Anexo 13)

### 5.7.1. Procedimiento general del estudio

En la figura 3 se presenta el algoritmo general para el estudio.

Figura 3: Algoritmo del procedimiento con los pacientes dentro del estudio.



### 5.7.2. Tratamiento de la muestra

A) Toma de muestras para determinación de polimorfismos.

A los pacientes se les extrajo una muestra de saliva de la mucosa bucal con un bastoncillo, se etiquetó correctamente y se envió al laboratorio para su análisis.

B) La intervención farmacéutica aplicada fue el Método Dáder de SFT.

El método se basa en obtener información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente para ir elaborando la historia farmacoterapéutica.

Este método se basa en diversos pasos:

1. Oferta del servicio: consiste en explicar, de forma clara y concisa al paciente la prestación sanitaria que va a recibir. Su propósito es captar e incorporar al paciente al servicio de SFT.

2. Entrevista farmacéutica: es el flujo de información bidireccional del farmacéutico con el paciente con la finalidad de obtener la información inicial sobre sus problemas de salud y sus medicamentos, de modo que se obtenga la historia farmacoterapéutica del paciente.

3. Estado de situación: es el documento que muestra la relación de los problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada, y es elaborado con

los datos de la historia farmacoterapéutica la cual se organiza de forma estructurada en el documento.

4. Fase de estudio: es la etapa que permite al farmacéutico obtener información objetiva sobre los problemas de salud y la medicación del paciente. Se trata de encontrar la mejor evidencia científica disponible a partir de una búsqueda de la información y centrada en la situación clínica del paciente.

5. Fase de evaluación: el objetivo es identificar los problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos asociados a la medicación que presenta el paciente.

6. Fase de intervención y plan de actuación: el plan de actuación es un programa de trabajo continuado en el tiempo, diseñado en conjunto con el paciente, en el que quedarán fijadas las diferentes intervenciones farmacéuticas destinadas a:

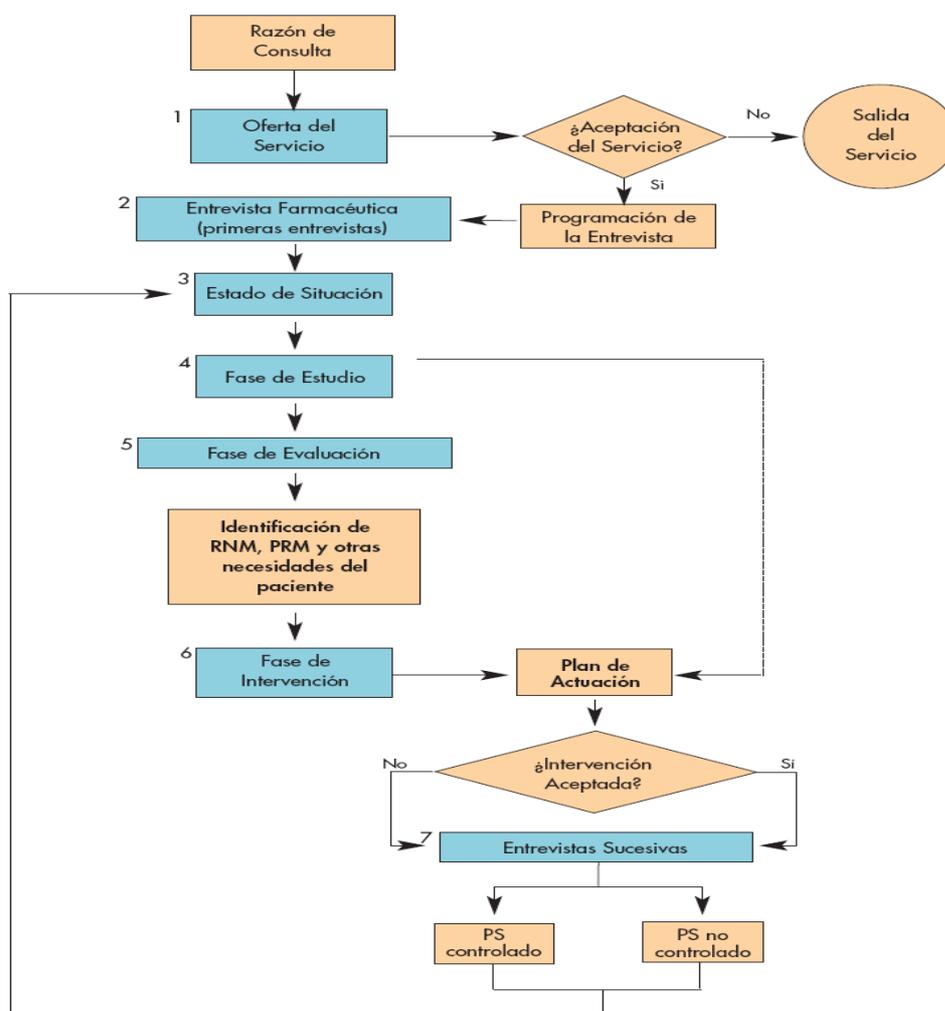
- 1) resolver o prevenir los RNM,
- 2) preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados y
- 3) asesorar o instruir al paciente para conseguir un mejor cuidado o seguimiento de sus problemas de salud y un mejor uso de sus medicamentos.

7. Entrevistas sucesivas y evaluación de la intervención farmacéutica: las entrevistas farmacéuticas, tras la fase de intervención, cierran el proceso de seguimiento del paciente, haciéndolo cíclico. Tras diseñar el plan de actuación con el paciente y haber iniciado las primeras intervenciones, es importante realizar un seguimiento de las

mismas. En este sentido, las entrevistas sucesivas con el paciente sirven para: conocer la respuesta del paciente y/o del médico ante la propuesta de intervención realizada por el farmacéutico, comprobar la continuidad de la intervención y obtener información sobre el resultado de la intervención farmacéutica. Además también es el momento de iniciar nuevas intervenciones previstas en el plan de actuación y verificar la aparición de nuevos problemas de salud o nuevos medicamentos<sup>8</sup>.

A modo de resumen este sería el esquema de las siete etapas del Método Dáder:

Figura 4: Algoritmo del procedimiento del Método Dáder



### 5.7.3. Medición de los parámetros en los pacientes

El cronograma de mediciones clínicas, para todos los pacientes, se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 6. Frecuencia de medición de los parámetros en el estudio

PARAMETROS	MESES DE MEDICION
Glucemia	1,3,6
Presión arterial	1,2,3,4,5,6
Peso	1, 3, 6
Cintura	1, 6
Adherencia	1, 6
Colesterol	1,6

### 5.7.4. Instrumentación

- Cuestionario inicial para recogida de los datos sociodemográficos (Anexo 9)
- Historia Farmacoterapéutica – Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico para recogida de los datos farmacoterapéuticos (Anexo 6)
- Equipo para cuantificar las cifras de glucemia: Accucheck Aviva®, Roche diagnostics.

- Equipo para medir las cifras de colesterol: Accutrend® GCT, Roche
- Equipo para cuantificar las cifras de presión arterial: medidor de tensión arterial manual CORYSAN, validado con el medidor de tensión OMRON® modelo M6 de acuerdo con el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión
- Equipo para medir la cintura: Cinta métrica
- Balanzas y medidores de talla para pesar y medir a los pacientes: DINA Max® 21, Ferro Montajes Integrales, S.L.
- Test de adherencia de Morisky Green-Levine (Anexo 4) y Breve Cuestionario de Medicación BMQ (Anexo 5)
- Extracción de DNA y determinación de polimorfismos. La extracción del DNA de las muestras se realizará con el extractor automático Qiacube de Qiagen. Posteriormente se cuantificará el ADN en un espectrofómetro de absorción a 260 y 280 nm Biometer de Eppendorf.
- Técnica de PCR a tiempo real. La reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Real Time PCR). Entre sus aplicaciones permite la detección de SNPs. Se basa en la detección y cuantificación de un marcador fluorescente. En la reacción de PCR se incluye una sonda oligonucleotídica unida a un marcador fluorescente en un extremo y un “quencher” en el opuesto (sonda

TaqMan<sup>®</sup>). La proximidad del *quencher* reduce la señal fluorescente emitida por el fluoróforo. Esta sonda hibrida específicamente con la secuencia diana entre los oligonucleótidos utilizados, durante las fases de alineamiento y extensión. Durante la reacción, la actividad 5' exonucleasa de la *Taq* polimerasa va liberando la sonda que previamente se había unido al DNA y al aumentar la separación entre el *quencher* y el fluoróforo se produce un aumento de la fluorescencia. Para la discriminación alélica de SNPs, se diseña una sonda específica para cada alelo que se diferencia en el fluoróforo que la marca (fluorescent dye 6-carboxyfluorescein (FAM), tetracloro-6-carboxifluoresceina (TET)). Un cambio entre la sonda y la secuencia diana reduce la eficiencia de la hibridación de la sonda y su posterior liberación; así un incremento significativo en la señal de uno de los fluoróforos indicará que alelo se encuentra presente en la muestra que se está analizando. Para la determinación del alelo CYP2D6\*5 (deleción del gen) y para la duplicación del gen CYP2D6 utilizaremos un ensayo de PCR cuantitativa con controles internos. La instrumentación empleada es el equipo Real Time PCR 7500 F de Applied Biosystems.

## 5.8. CUESTIONES ETICAS

La participación en el estudio será voluntaria, para lo cual los pacientes firmarán un consentimiento informado en el que se registre que conocen el objetivo del trabajo y aceptan participar libremente. (Anexo 7)

## **6. RESULTADOS**

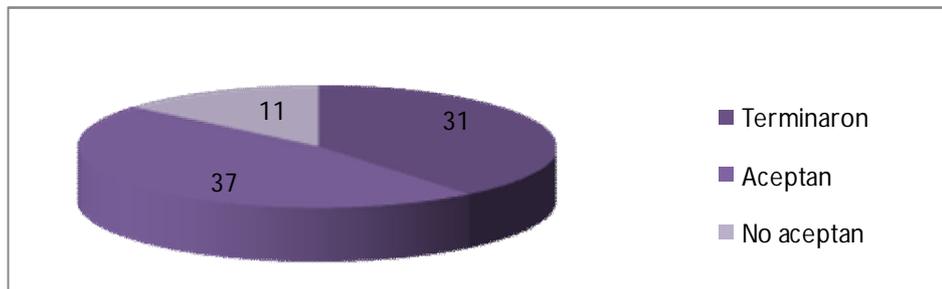
### 6.1. Descripción de la población inicial

#### *6.1.1. Valores sociodemográficos y estilos de vida*

La selección de pacientes comenzó en Enero de 2010 y el estudio se terminó en Noviembre del mismo año, estando cada paciente 6 meses en Seguimiento Farmacoterapéutico. Durante 2 meses previos se recogieron datos solamente como prueba utilizando las plantillas diseñadas para el estudio (Anexo 8), y así comprobar que todos los datos se recogían de manera satisfactoria. Tras este período de prueba los datos se obtuvieron según se describe en materiales y métodos.

Se invitó a participar en el estudio a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, que fueron 48; de los cuales aceptaron 37. Los que no aceptaron (11) eran cinco hombres y seis mujeres que superaban los 70 años de edad. El motivo dado en cuatro casos fue que no querían más controles porque se encontraban bien, en otros cuatro casos no podían venir porque apenas salen de casa ya que no pueden caminar bien, y finalmente tres pacientes afirmaron que les daba pereza participar.

Figura 5. Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio.



Durante el transcurso del estudio hubo seis pacientes que no lo terminaron: uno de ellos falleció después de la 5ª entrevista por un proceso neoplásico, uno abandonó después de un mes y 4 dejaron el programa después de 3 meses. En total 31 pacientes completaron el estudio.

La población inicial incluida en el estudio está formada por 18 hombres y 19 mujeres. La media de edad para los hombres fue de 66,1 años y para las mujeres de 69,6. El número de pacientes que tenían una edad comprendida entre 45-64 años era similar para los hombres que para las mujeres. El 68% de las mujeres eran mayores de 64 años frente a un 55,5% para los hombres; y sólo 1 hombre era menor de 45 años. (Tabla 7)

Todos los pacientes tenían un nivel primario de estudios presentando el 16% de hombres estudios superiores y secundarios, frente a un 5% de mujeres. El 94% de hombres vivía en pareja, siendo estadísticamente significativo el número de mujeres que vivían solas (37% vs 5%;  $p=0,021$ ).

Figura 6. Porcentaje de pacientes que viven solos o en pareja, según su sexo.

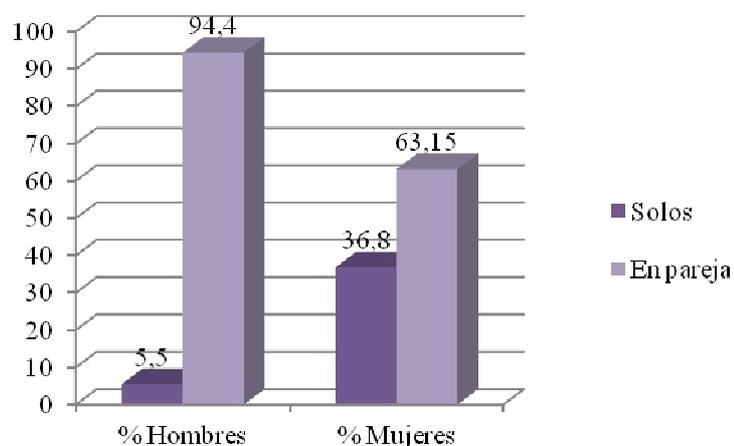


Tabla 7. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos inicialmente.

N=37		Hombres		Mujeres		T student/P
Edad (años)	Media	66,1		69,6		1,144/ 0,260*
	DE	9,8		8,8		
	Categorizada	N=18	%	N=19	%	1,442/ 0,486**
	<45	1	5,5	0	0	
	45-64	7	38,8	6	31,5	
	>64	10	55,5	13	68,42	
Nivel educativo	no estudios	0	0	0	0	2,837/ 0,242**
	Primaria	12	66,6	17	5,26	
	Secundaria	3	16,6	1	5,2	
	Superior	3	16,6	1	5,2	
Estado civil	con pareja	17	94,4	12	63,15	5,338/ 0,021**
	sin pareja	1	5,5	7	36,8	

Con respecto a los estilos de vida de la población en estudio no hubo ninguna mujer que consumiera ni 1 UBE de alcohol al día. Y de los hombres, sólo el 5,5% declaraba superar ese valor; pero nunca por encima de 2 UBE/día.

Solamente el 16% fumaba y todos eran hombres, el 95% de las mujeres nunca había fumado y el 50% de los hombres eran ex-fumadores; siendo estadísticamente significativa la diferencia entre hombres y mujeres sobre sus hábitos tabáquicos ( $p=0,0005$ ).

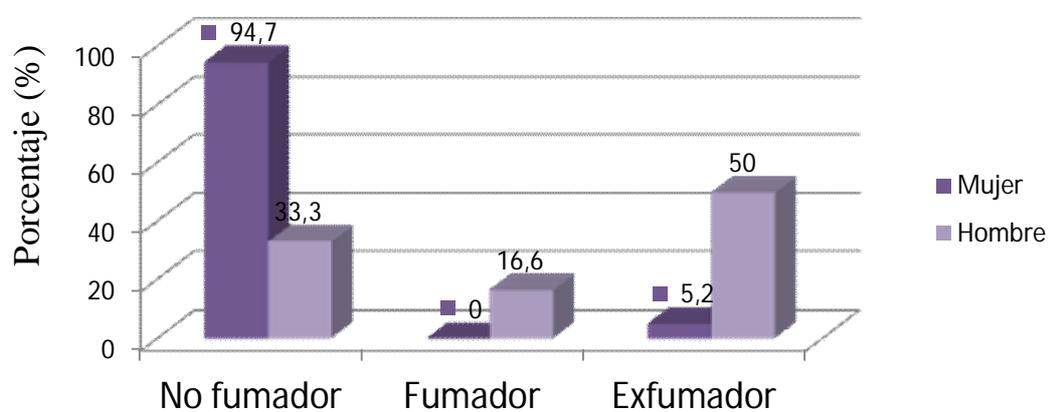
Con el fin de evaluar si seguían una dieta saludable los pacientes fueron encuestados. El 78% respondió afirmativamente al menos a 3 de las 4 preguntas realizadas frente a un 22% que sólo contestó afirmativamente a dos preguntas indicativas de dieta saludable, sin que fuera significativa las diferencias entre hombres y mujeres.

El 94% de los hombres realizaba como mínimo 30 minutos de ejercicio 3 veces por semana frente a un 68% de las mujeres, sin que esta diferencia fuera significativa.

Tabla 8. Estilos de vida de los pacientes al inicio del estudio

N=37		Hombre		Mujer		$\chi^2/P$
		N=18	%	N=19	%	
Alcohol (UBE)	Si	1	5,5	0	0,0	1,085/ 0,300
	No	17	94,4	19	100	
Tabaco	Si	3	16,6	0	0,0	15,38/ 0,0005
	No	6	33,3	18	94,7	
	Exfumador	9	50	1	5,2	
Dieta	Si	13	72,2	16	84,2	0,783 /0,376
	No	5	27,7	3	15,8	
Ejercicio	Si	17	94,4	13	68,42	1,693/ 0,193
	No	5	27,7	6	31,6	

Figura 7. Porcentajes del hábito del tabaco según el sexo



*6.1.2. Valores clínicos al inicio del estudio*

En cuanto a los valores clínicos obtenidos al inicio en la población de estudio, observamos que no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto al índice de masa corporal, aunque se observa que el valor medio entre los hombres era de 29,6 (DE= 4,1), valor categorizado como sobrepeso; mientras que las mujeres la media estaba en 31,7(DE=5,6), valor categorizado como obesidad.

La media observada en el IC fue de 106,4 cm (DE=8,1) para los hombres y de 111,8 cm (DE=9,7) para las mujeres, estando ambos valores dentro del intervalo que se considera como de RIESGO (hombres >102 cm y mujeres >88 cm); aunque resulta significativa esta diferencia entre hombres y mujeres.

La media para el valor de glucosa en los hombres fue de 120 mg/dl (DE=29), valor que se considera como deseable; mientras que las mujeres presentaron una media de 133mg/dl (DE=44,1) que se considera un valor inadecuado; no siendo esta diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos.

Con respecto al Colesterol total los valores medios se encontraban dentro de los valores considerados como adecuados, siendo el valor para los hombres inferior al de las mujeres [164mg/ml (DE=20,4)vs 188 mg/ml(DE=29)]; siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,007) (Tabla 9).

Tabla 9. Datos clínicos continuos de la población al inicio del estudio.

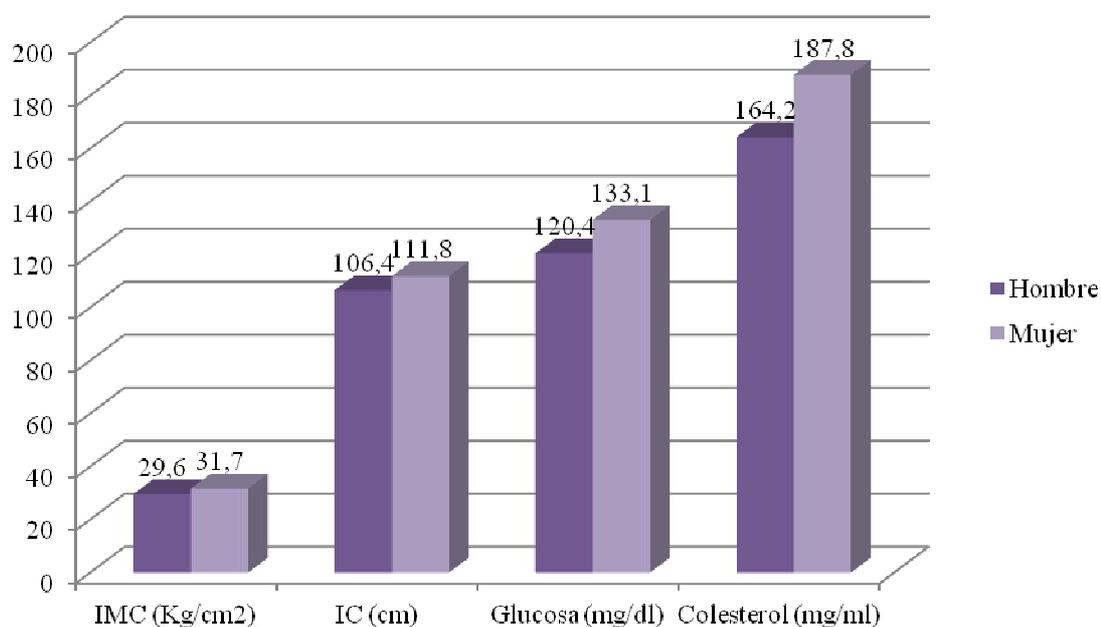
N=37		Hombre n=18	Mujer n=19	t de Student/P
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	Máx.	40,45	44,28	1,295/ 0,204
	Mín.	22,87	23,79	
	Media/ DE	29,6/ 4,1	31,7/ 5,6	
IC (cm)	Máx.	125	133	1,833/0,075
	Mín.	94	97,5	
	Media/ DE	106,4/ 8,1	111,8/ 9,7	
Glucosa (mg/dl)	Máx.	210	252	1,029/0,311
	Mín.	81	84	
	Media/ DE	120,4/ 29	133,1/ 44,1	
Colesterol (mg/ml)	Máx.	214	250	2,848/0,007
	Mín.	127	152	
	Media/ DE	164,2/ 20,4	187.8/ 29,0	

Cuando categorizamos los valores clínicos, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas por género en la población con respecto al índice de cintura y el colesterol, que resulta muy inferior en el caso de los hombres. (Tabla 10).

Tabla 10. Datos clínicos categóricos de la población al inicio del estudio.

N=37		Hombre		Mujer		$\chi^2/P$
		N=18	%	N=19	%	
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	Bajo (<18,5)	0	0	0	0	1,366/ 0,505
	Normal(18,5-24,9)	1	5,5	2	10,5	
	Sobrepeso(25-29,9)	10	55,5	7	36,8	
	Obesidad (>30)	7	38,8	10	52,6	
IC (cm)	Riesgo* (>102varones- 88 mujeres)	13	72	19	100	6,102/ 0,014
	No riesgo	5	27	0	0	
Glucosa (mg/dl)	Adecuado(70-120 mg/dl)	11	61,1	9	47,3	0,703/ 0,402
	Inadecuado(>120)	7	38,8	10	52,63	
Colesterol (mg/ml)	Adecuado(155-200 mg/ml)	16	55,5	12	63	1,124/ 0,289
	Inadecuado(>200)	2	11	4	21	
	ND	0	0	2	11	
RCV	Bajo [ 0-1% ]	2	11	3	16	3,129/ 0,372
	Moderado [2-3%]	9	50	12	63	
	Alto [4-9%]	5	28	3	16	
	Muy alto (10-15)	2	11	0	0	
	ND	0	0	1	5	

Figura 8. Variables clínicas en función del sexo



Con respecto al riesgo cardiovascular estimado a partir de los factores de riesgo descritos anteriormente, el número de pacientes que presentaban bajo riesgo fue ligeramente superior para las mujeres e igual ocurre para riesgo moderado. Por el contrario con riesgo alto y muy alto hay más hombres que mujeres, no habiendo ninguna mujer en la categoría de riesgo alto.

Tabla 11. Valores continuos de presión arterial y frecuencia cardíaca.

N=37		Hombre n=18	Mujer n=19	t de Student/ P
P sistólica (mmHg)	Media/ DE	149,6/ 29,3	151,9/ 21,1	0,275/ 0,785
P diastólica (mmHg)	Media/ DE	79,3/ 9,5	79/ 9,1	0,098/ 0,922
F cardíaca (puls/min)	Media/ DE	70/ 11,2	70,7/ 12,4	0,180/ 0,858

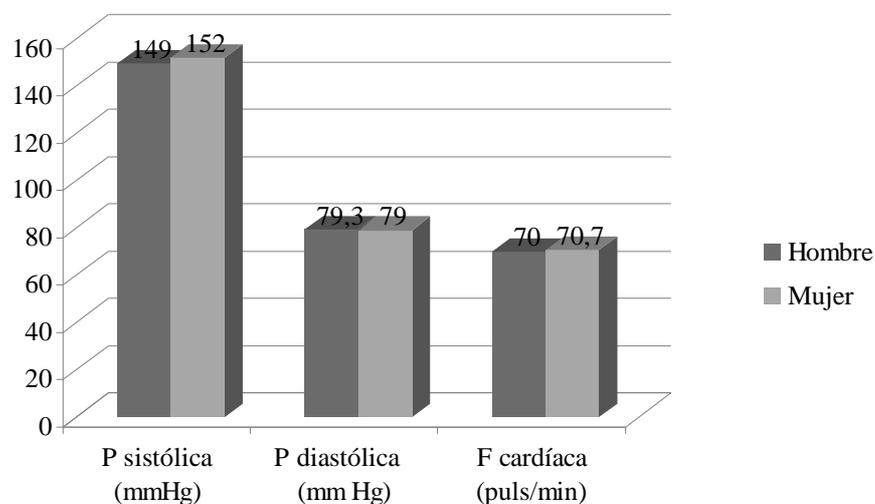
Los valores medios de presión sistólica fueron superiores a los recomendados por la OMS tanto en hombres como en mujeres (146mmHg para los hombres y 152 mmHg para las mujeres), mientras que la media en la presión diastólica fue similar y conforme a las recomendaciones para ambos sexos (79 mmHg).

Ambos sexos presentaban similares valores de frecuencia cardíaca.

Tabla 12. Valores categóricos de presión arterial y frecuencia cardíaca.

N=37		Hombre N=18		Mujer N=19		$\chi^2/P$
		N	%	N	%	
P sistólica (mmHg)	Optima	8	44,4	6	31,5	0,651/ 0,420
	HTA	10	55,6	13	68,4	
P diastólica (mmHg)	Optima	13	72,2	14	73,7	2,451/ 0,117
	HTA	5	27,7	1	26,3	
F cardíaca (puls/min)	Adecuado	18	100	18	94,7	0,92/ 0,33
	Inadecuado	0	0	1	5,2	

Figura 9. Valores de presión arterial en función del sexo



No se observó diferencias entre sexos en la población inicial aunque sí se vio que el 62% de la población presentaba unos valores de presión sistólica superiores a 139 mmHg y sólo un paciente presentaba valores de frecuencia cardíaca inadecuada.

Tabla 13. Número de medicamentos tomados por la población al inicio del estudio.

N=37		Hombre n=18	Mujer n=19	t de Student/P
Nº medicamentos	Máx.	13	10	1,542/ 0,132
	Mín.	1	1	
	Media/DE	6,39/ 3,1	5/2,35	
Nº antihipertensivos	Máx.	4	3	0,198/ 0,845
	Mín.	1	1	
	Media/DE	1,94/0,8	1,89/ 0,74	

La media en el número de fármacos que tomaban los pacientes fue de 6 (DE=3,1) para los hombres y 5 (DE=2,35) para las mujeres, y la media de fármacos antihipertensivos fue inferior a 2 para ambos sexos.

Los valores máximos tanto para el número de antihipertensivos como para el número de fármacos total utilizado por el paciente fue siempre superior en los varones.

Tabla 14. Valores categóricos de número de medicamentos tomados por la población al inicio del estudio

N=37		Hombre N=18		Mujer N=19		$\chi^2/P$
		N	%	N	%	
nº medicamentos	[1-4]	6	33,3	10	52,6	1,530/ 0,470
	[5-9]	10	55,5	8	42,1	
	[10-13]	2	11,1	1	5,2	
nº antihipertensivos	[1-2]	15	83,3	15	78,9	0,116/ 0,734
	[3-4]	3	16,6	4	21	

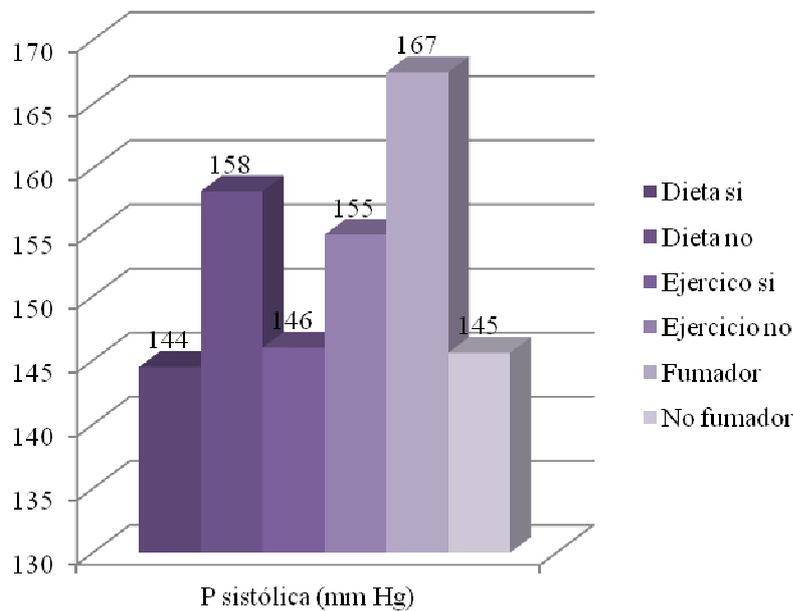
Para los hombres el intervalo de número de fármacos donde más pacientes había era de 5-9 fármacos, y para las mujeres fue el de 1-4 fármacos. En el caso de los fármacos antihipertensivos el intervalo más frecuente para ambos sexos fue [1- 2].

En el global de los datos obtenidos al inicio del estudio se observa que tanto en la población masculina como en la femenina no se encuentran diferencias importantes entre los distintos valores observados, por lo que partimos de una población homogénea.

Tabla 15. Relación de los datos clínicos y estilos de vida de la población al inicio del estudio con la frecuencia cardíaca y las presiones arteriales.

N=37		Edad		Sexo		Alcohol		Dieta		Ejercicio		Tabaco	
		<63	≥64	Mujer	Varón	Si	No	Sí	No	Si	No	Si	No
		14	23	19	18	13	24	29	8	31	6	3	34
Frecuencia cardíaca (puls/min)	Media	68,3	72,9	72,6	69,4	71,1	70,7	71,2	70,9	71,6	68,5	71,5	71
	DE	11,1	11	11,2	11,2	10,6	11,6	11,2	11,5	11,8	6,9	15,4	11
	t de Student/P	1,203/0,237		0,868/ 0,391		0,103/0,919		0,068/0,947		0,619/ 0,54		0,074/0,942	
Presión Sistólica (mmHg)	Media	144	149,5	148,6	146,2	145,6	148,4	144,5	158,2	146	154,8	167,5	145,6
	DE	18,4	23,6	19	24,6	18,7	23,4	21,8	18,3	22,1	18,8	4,4	21,68
	t de Student/P	0,744/ 0,462		0,333/ 0,741		0,371/0,713		1,622/0,114		0,911/0,369		1,725/0,093	
Presión Diastólica (mmHg)	Media	80,1	78,3	78,4	77,5	79,1	77,3	78,3	76,5	78,1	77,1	75,2	78,2
	DE	8,3	6,9	7,5	7,8	7,8	7,5	7,4	8,4	7,5	8,4	9	7,5
	t de Student/P	0,713/ 0,481		0,358/ 0,723		0,687/0,496		0,592/0,558		0,294/0,771		0,516/0,632	

Figura 10. Valores de presión sistólica en función de los hábitos de vida



La presión sistólica media fue superior para los pacientes que no seguían una dieta saludable frente a los que sí, e igual ocurría con los pacientes que realizan ejercicio habitualmente frente a los que no lo realizan; no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los valores de presión sistólica en los pacientes fumadores presentaban unos valores medios de presión sistólica superior a los no fumadores [167,5mmHg (DE=4,4) vs 145,6mmHg (DE=21,68)], siendo esta diferencia tendente a la significación ( $p=0,093$ ).

## 6.1.3. Adherencia

## 6.1.3.1. Resultados de los Test de adherencia

Según el Método basado en el Test de Morisky Green-Levine las causas principales encontradas por las que los pacientes manifestaban no ser adherentes, fue por no tomar los medicamentos a las horas indicadas y por olvidar la toma alguna vez.

Según el método BMQ la causa era el olvido de las tomas por parte del paciente.

Tabla 16. Test de Morisky Green-Levine por género de la población al inicio del estudio.

Variables		Hombre		Mujer		Total		$\chi^2/P$
		n	%	n	%	n	%	
Olvido	Si	0	0,00	3	8,11	3	8,11	3,093/0,079
	No	18	48,65	16	43,24	34	91,89	
Hora	Si	16	43,24	15	32,43	31	83,78	0,672/0,412
	No	2	5,41	4	10,81	6	16,22	
Bien	Si	0	0,00	3	8,11	3	8,11	3,093/0,079
	No	18	48,65	16	43,24	34	91,89	
Mal	Si	1	2,70	0	0,00	1	2,70	1,085/0,298
	No	17	45,95	19	51,35	36	97,30	

En cuanto al tipo de respuesta en cada pregunta en función del sexo de la muestra encontramos que todos los hombres contestaron de forma negativa a la pregunta “¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?”. E igualmente ocurre para la pregunta

“Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?”.

6.1.3.2. Relación de la adherencia con las variables sociodemográficas

Tabla 17. Relación de las variables sociodemográficas de la población con su adherencia al tratamiento al inicio.

N=30		Morisky Green-Levine				$\chi^2/P$	BMQ				$\chi^2/P$
		Si (N=22)	(%)	No (N=15)	(%)		Si (N=32)	(%)	No (N=5)	(%)	
Edad (años)	<45	1	4,5	0	0	1,012/ 0,314	1	3	0	0	0,829/ 0,661
	45-64	9	41	3	27		12	37	1	20	
	>64	12	54	11	73		19	59	4	80	
Nivel educativo	sin estudios	0	0	0	0	1,023/ 0,600	0	0	0	0	5,430/ 0,066
	primaria	16	73	13	87		26	81	3	60	
	secundaria	3	14	1	7		2	6	2	40	
	superior	3	14	1	7		4	12	0	0	
Tabaco	si	3	36	2	13	7,304/ 0,026	9	28	1	20	0,779/ 0,678
	no	11	50	13	87		20	62	4	80	
	Ex fum	8	14	0	0		3	9	0	0	
Alcohol (UBE)	si	21	95	6	40	13,9/ 0,0002	8	25	2	40	0,493/ 0,482
	no	1	4,5	9	60		24	75	3	60	
Dieta	si	16	73	13	87	0,023/ 0,312	23	72	5	100	1,659/ 0,198
	no	6	27	2	13		8	25	0	0	
Ejercicio	si	17	77	13	87	0,513/ 0,474	27	84	3	60	1,675/ 0,196
	no	5	23	2	13		5	16	2	40	

El Test de Morisky Green-Levine nos dio como resultado que de los pacientes no cumplidores el 87% eran a su vez no fumadores; mientras que entre los pacientes cumplidores este porcentaje es del 50%. El total de pacientes exfumadores eran buenos cumplidores, siendo estas diferencias significativas  $p= 0,026$ ; aunque con el BMQ no se observó esta asociación.

Así mismo, los pacientes con buena adherencia en el Test de Morisky declaraban consumir más de 1 UBE de alcohol al día en un 95% y de los no adherentes este porcentaje estaba en el 60%, siendo significativa esta diferencia;  $p= 0,0002$ .

Para el caso del BMQ no fueron significativas estas diferencias. Según el Test BMQ todos los pacientes con estudios superiores declaraban tener una buena adherencia, viéndose una tendencia a la significación en esta asociación;  $p= 0,066$ . (Tabla 17)

#### *6.1.4. Genotipado de los pacientes*

La distribución de genotipos obtenidos en los pacientes cumplía la Ley de Hardy-Weinberg<sup>44</sup> ( $p>0,05$ ).

En el polimorfismo 2C9 para el alelo \*2 hay 19 homocigotos nativos o tipo silvestre y 16 heterocigotos ( $p=0,08$ ); para el alelo \*3 hay 29 homocigotos y 7 heterocigotos ( $p=0,52$ ). Para el polimorfismo 3A4 el alelo \*1B presenta 28 homocigotos y 7 heterocigotos ( $p=0,51$ ) Y en el caso del polimorfismo 2D6 el alelo \*4 hay 27 homocigotos y 9 heterocigotos ( $p=0,4$ ).

Además la distribución de los distintos polimorfismos es consistente con la frecuencia encontrada en otros estudios españoles<sup>56,59</sup> por lo que se confirma que la técnica de genotipado fue correcta y que la población objeto de estudio no estaba sesgada.

Tabla 18. Datos de los distintos genotipos según el sexo de la población.

N= 37		Hombre	Mujer
2C9*2 rs1799853	C/C	12	7
	T/C	10	5
	$\chi^2$ /P	0,045/ 0,832	
2C9*3 rs1057910	A/A	14	15
	C/A	3	4
	$\chi^2$ /P	0,066/ 0,797	
3A4*1B rs2740574	A/A	17	11
	G/A	1	6
	$\chi^2$ /P	4,833/ 0,028	
2D6*4 rs3892097	C/C	12	12
	C/T	2	6
	$\chi^2$ /P	1,524/ 0,217	

En el caso del genotipo 3A4\*1B prácticamente toda la población masculina era homocigoto o wild type, siendo significativa esta diferencia.

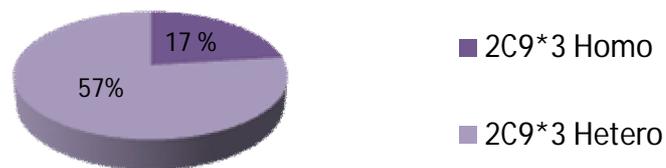
Tabla 19. Valores sociodemográficos relacionados con los genotipos de la población al inicio del estudio.

N=37		2C9*2 rs1799853				2C9*3 rs1057910				3A4*1B rs2740574				2D6 rs3892097			
		T/C (N=16)		C/C (N=19)		C/A (N=7)		A/A (N=29)		G/A (N=7)		A/A (N=28)		C/T (N=9)		C/C (N=27)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Edad (años)	<45	0	0	1	5	0	0	1	3	0	0	1	4	0	0	1	4
	45-64	5	31	7	37	1	14	11	38	2	29	10	36	2	22	10	37
	>64	11	69	11	58	6	86	17	59	5	71	17	61	7	78	16	59
	$\chi^2$ /P	1,084/ 0,582				1,835 /0,4				0,436/ 0,804				1,140/ 0,566			
Nivel educativo	N estudio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Primaria	13	81	14	74	6	86	21	72	6	86	21	75	7	78	21	78
	secundaria	1	6	3	16	0	0	4	14	1	14	3	11	0	0	4	15
	Superior	2	13	2	11	1	14	3	10	0	0	4	14	2	22	2	7
	$\chi^2$ /P	0,786/ 0,675				1,146/ 0,564				1,183/ 0,554				2,667/ 0,264			
Alcohol (UBE)	Si	4	25	5	26	4	57	5	17	1	14	7	25	3	33	6	22
	No	12	75	14	74	3	43	24	83	6	86	21	75	6	67	21	78
	$\chi^2$ /P	0,008/ 0,929				4,788/ 0,029				0,365/ 0,546				0,444/ 0,505			
Tabaco	Si	1	6	2	11	0	0	3	10	0	0	3	11	0	0	3	11
	No	13	81	9	47	5	71	18	62	5	71	17	61	7	78	16	59
	Ex fum	2	13	8	42	2	28	8	27	2	28	8	28	2	22	8	30
	$\chi^2$ /P	4,436/ 0,109				0,080/ 0,669				0,085/ 0,653				1,496/ 0,473			
Dieta	Si	14	88	14	74	6	86	22	76	5	71	22	79	7	78	21	78
	No	2	13	5	26	1	14	7	24	2	29	6	21	2	22	6	22

	$\chi^2$ /P	1,036/ 0,309				0,317/ 0,574				0,162/ 0,687				0/ 1			
Ejercicio	Si	15	94	14	74	6	86	23	79	6	86	23	82	6	67	23	85
	No	1	6	5	26	1	14	6	21	1	14	5	18	3	33	4	15
	$\chi^2$ /P	2,462/ 0,117				0,148/ 0,701				0,05/ 0,827				1,478/ 0,224			

El 17% de los pacientes homocigotos para el alelo 2C9\*3 declaraban consumir diariamente 1 UBE de alcohol frente a un 57% de los heterocigotos; siendo esta diferencia significativa ( $p=0,029$ ).

Figura 11. Porcentaje de consumo de alcohol para el polimorfismo 2C9\*3.



No se observaron diferencias relevantes para los distintos polimorfismos en cuanto al resto de valores.

## 6.2. Comparación de los datos en el desarrollo del estudio.

### 6.2.1. Valores sociodemográficos a lo largo del estudio

Tabla 20. Diferencias entre los estilos de vida de los pacientes a lo largo del estudio

N=30		T0		T6		$\chi^2/P$
		N=30	%	N=30	%	
Alcohol	Si	8	27	6	20	0,373/ 0,542
	No	22	73	24	80	
Tabaco	Si	2	6	2	6	0,000/ 1
	No	17	57	17	57	
	Exfuma	11	37	11	37	
Dieta	Si	24	80	26	87	0,480/ 0,488
	No	6	20	4	13	
Ejercicio	Si	26	87	25	83	0,131/ 0,718
	No	4	13	5	17	

Se observó una disminución entre los pacientes que disminuyeron su consumo de alcohol a lo largo del estudio. Así mismo aumentó el porcentaje de pacientes que seguía una dieta equilibrada mientras que disminuyó el número de pacientes que hacía ejercicio regularmente; sin que ninguna de estas diferencias fuera significativa. No hubo ningún cambio en el consumo de tabaco (Tabla 20).

### *6.2.2. Valores clínicos a lo largo del estudio*

Al inicio del estudio la media del peso de los pacientes fue 80,5 Kg (DE±13,2) y después de los 6 meses de seguimiento esta media se mantuvo en 79,2Kg (DE±15,2) no siendo significativa esta diferencia (p=0,82).

Sí se observó una tendencia a la disminución en los valores de la glucemia a lo largo del seguimiento (media 126,6 (DE±38,5) vs. 113,0 (DE±20,9); p=0,063).

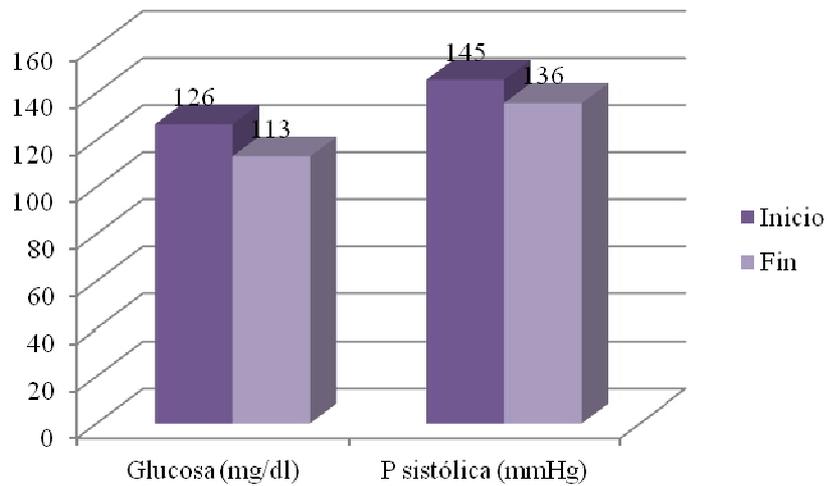
No se observaron diferencias significativas en los valores de colesterol entre el primer y el sexto mes de SFT.

Se observó una disminución significativa en los valores de presión sistólica al inicio y al final del estudio [media 145,6 (DE±21,8) vs 135,7 (DE±19,5)] siendo significativa esta diferencia (p=0,043) y en los valores de RCV [3,3(DE=2,87) vs 2,5(DE=2) (p=0,033)] (Tabla 21).

Tabla 21. Variables clínicas medias al inicio, y al final del estudio

N=31		0 meses	6 meses	T student/ P
Peso (Kg)	Media	80,5	79,2	0,228/ 0,820
	DE	13,2	15,2	
IMC (Kg/ cm <sup>2</sup> )	Media	30,5	30,5	0/ 1
	DE	5,2	5,5	
IC (cm)	Media	108,6	108,2	0,171/ 0,865
	DE	9,5	10,6	
Glucemia (mg/dl)	Media	126,6	113	1,888/ 0,063
	DE	38,5	20,9	
Colesterol (mg/ml)	Media	176,6	177,4	0,056/ 0,956
	DE	28,5	33,1	
F cardíaca (puls/min)	Media	70,8	69,2	0,631/ 0,530
	DE	11,3	10,5	
P sistólica (mmHg)	Media	145,6	135,7	2,059/ 0,043
	DE	21,8	19,5	
P diastólica (mmHg)	Media	78,6	76,9	0,905/ 0,368
	DE	7,4	8,7	
RCV	media	3,3	2,5	2,06/ 0,033
	DE	2,87	2	

Figura 12. Variación de la glucosa y la Presión sistólica a lo largo del estudio

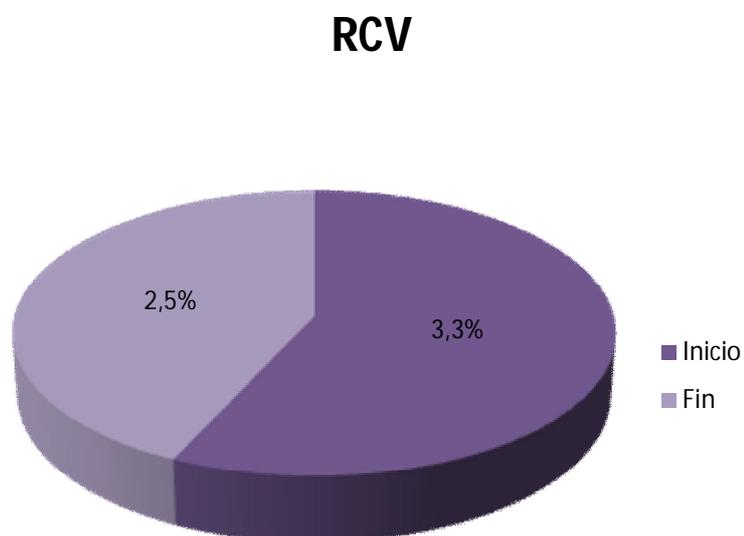


Tanto el grupo de pacientes con hipertensión como los pertenecientes al grupo de prehipertensión disminuyeron, aumentando los pacientes que presentaban unos valores de presión sistólica adecuados (<130mmHg).

No hubo ningún paciente al final del estudio que presentara unos valores de frecuencia cardíaca por encima de las recomendaciones. (Tabla 21)

En cuanto al RCV a los pacientes se les agrupó en dos niveles: los que no presentaban ningún riesgo cardiovascular y los que sí presentaban riesgo. El RCV moderado, alto y muy alto disminuyó mientras que aumentaban de forma significativa los pacientes con RCV bajo.

Figura 13. Comparación de los pacientes que presentaban RCV al inicio y al final del estudio

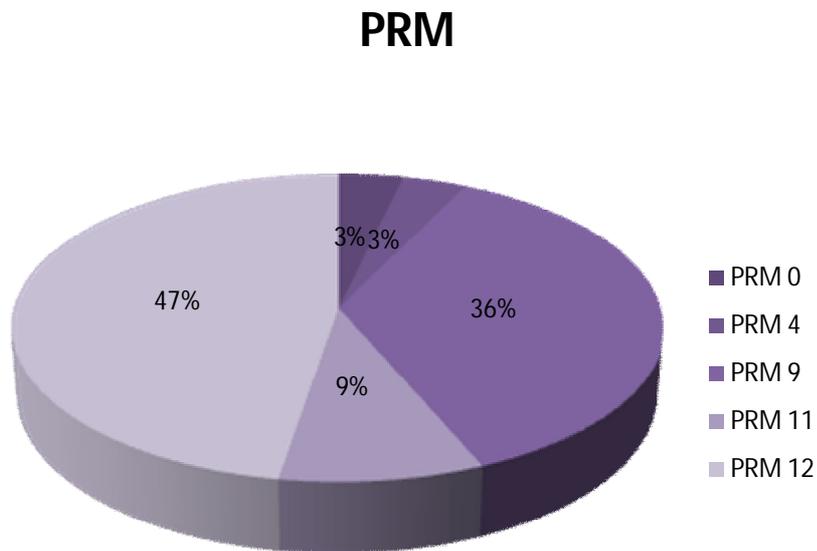


### 6.2.3 Variables del Seguimiento farmacoterapéutico

Tabla 22. Distribución de los PRM encontrados según el Tercer Consenso de Granada. 2007<sup>6</sup>

N=55	N	%
PRM 0 administración errónea del medicamento	2	3,6
PRM 4 dosis no adecuadas	2	3,6
PRM 9 interacciones	20	36,4
PRM 11 efectos adversos	5	9
PRM 12 problema salud insuficientemente tratado	26	47,4

Figura 14. Porcentaje de PRM detectados a lo largo del estudio



Se detectaron un total de 55 PRM de los cuales el 47,4% corresponde a “Problema de salud insuficientemente tratado”, el 36,3 % corresponde a “Interacciones”, el 9% corresponde a “Efectos adversos”, 3,6% son “Dosis no adecuadas” y un 3,6 % a “Administración errónea del medicamento”. En este último caso el médico había indicado partir el fármaco por la mitad, cuando este fármaco llevaba una cubierta entérica para ser absorbido a nivel intestinal.

De los 28 PRM encontrados debido a un problema de salud no tratado encontramos que en 19 casos la terapia farmacológica utilizada no estaba siendo efectiva, siendo en 14 casos el problema de salud la hipertensión; 4 casos, una hiperglucemia y en 1 caso, la frecuencia cardíaca elevada.

En 4 casos se detectó una hipercolesterolemia que no estaba siendo tratada, 1 hipertensión, 1 hiperglucemia y 1 frecuencia cardíaca. Y en 1 caso el paciente no seguía la dieta adecuada del paciente diabético.

En la parte de dosis no adecuada, en un caso se subió la dosis del antihipertensivo (Losartán) y el problema de salud fue solucionado. En el otro se bajó la dosis de Bisoprolol y la frecuencia cardíaca recuperó sus valores normales. En ambos casos el paciente era homocigoto para 2C9 y 2D6, enzimas encargadas de metabolizar los fármacos anteriores.

Se detectaron 20 PRM debido a interacciones entre fármacos. En 18 casos la interacción se producía por compartir la misma ruta de metabolización (en 11 de estos casos el fármaco implicado era Simvastatina o Atorvastatina, utilizando ambos fármacos la ruta metabólica CYP3A4) y uno de ellos inhibía o inducía la metabolización del otro; en un caso la interacción podía producir daño renal (Omeprazol y Alopurinol) y en otro caso se producía un desplazamiento del fármaco desde las proteínas plasmáticas (Furosemida, AAS y Levotiroxina).

El farmacéutico intervino en 13 casos proponiendo al médico un cambio de medicación por otro fármaco que no utilizara esa ruta metabólica. En 9 casos la intervención fue aceptada por el médico y se resolvió el problema de salud.

En todos los casos en los que el médico no aceptó la intervención se trataba de Atorvastatina con un bloqueante del calcio (Amlodipino y Verapamilo) y el problema de salud no se resolvió.

En 7 de los casos intervenidos la ruta metabólica utilizada fue CYP3A4, y uno de los fármacos afectados fue una Estatina (Simvastatina 50% y Atorvastatina 50%) con un antihipertensivo. En 6 casos la Estatina impedía el efecto del fármaco y el único caso de esta ruta que no intervenía un antihipertensivo la interacción se producía por

Simvastatina y Amiodarona (Amiodarona inhibe la metabolización del 3A4, por lo que la dosis efectiva de Estatina era muy superior y el paciente presentaba como efecto adverso dolores musculares que le incapacitaban para caminar.).

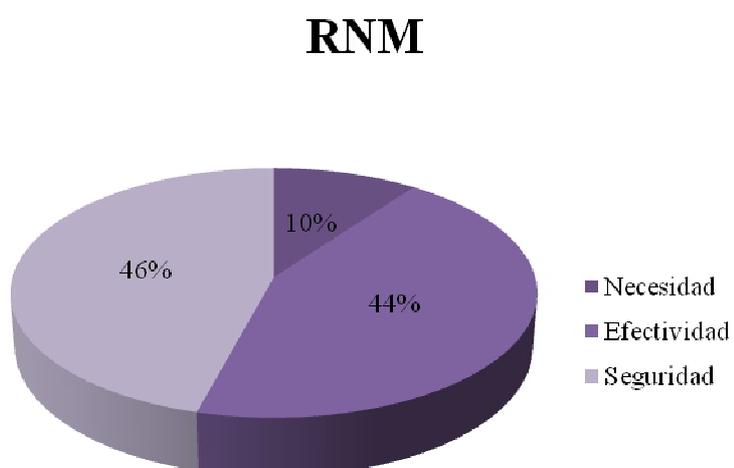
En un caso la ruta utilizada fue 2C19 y los fármacos implicados fueron Omeprazol y Clopidogrel (Omeprazol impide la metabolización del Clopidogrel, que al ser un profármaco, disminuye su dosis efectiva en el paciente); y en otro caso fue la vía 1A2 y los fármacos implicados fueron Ciprofloxacino y Amiodarona: (Amiodarona inhibe la enzima 1A2 por lo que la dosis de Ciprofloxacino fue muy elevada y se produjo una fotosensibilidad importante en las extremidades inferiores del paciente).

De estos 56 PRM se derivaron 59 RNM que aparecen divididos por categorías en la tabla 23.

Tabla 23. Distribución de los RNM según el Tercer Consenso de Granada. 2007

N=59	N	%
<b>NECESIDAD</b>	6	10
Problema salud no tratado	5	8,5
Medicamento innecesario	1	1,7
<b>EFFECTIVIDAD</b>	26	44
No dosis dependiente	14	23,7
Dosis dependiente	12	20,3
<b>SEGURIDAD</b>	27	45,7
No dosis dependiente	13	22
Dosis dependiente	14	23,7

Figura 15. Porcentaje de RNM detectados a lo largo del estudio



De los 59 RNM se intervino en un total de 39 ocasiones donde el 64% fueron aceptadas y se solucionaron el 53% de los problemas de salud identificados.

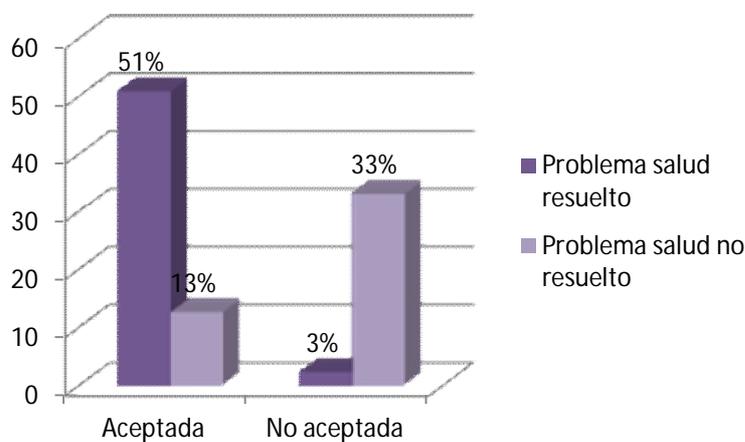
Se utilizó como vía de comunicación mayoritaria la escrita Farmacéutico-Paciente-Médico (87%). El profesional clínico colaboró en un 53% de las intervenciones para su resolución.

En todos los casos en los que se consiguió resolver el problema de salud fue con la colaboración del médico.

Tabla 24. Distribución de los resultados de las intervenciones realizadas.

Intervenciones	RNM				X <sup>2</sup> /P
	Resueltos		No resueltos		
N=39	N	%	N	%	
Aceptada	20	51	5	12,8	19.2/ <0,0001
No aceptada	1	2,5	13	33,3	

Figura 16. Porcentaje de intervenciones aceptadas por el médico relacionadas con los problemas de salud resueltos.



Los problemas de salud principales identificados como responsables de los RNM fueron: hipertensión (30%), hiperglucemia (23%), hipercolesterolemia (13%) y otros.

En la tabla 24 se muestra como en el 51% de los casos en los que la intervención farmacéutica fue aceptada se consiguió resolver el problema de salud. Por el contrario, en el 33% de los casos en los que no se consiguió resolver el problema de salud la intervención no había sido aceptada ( $p < 0.0001$ ).

#### 6.2.4. Adherencia al tratamiento a lo largo del estudio

Tabla 25. Valores de adherencia según Morisky Green-Levine a lo largo del estudio.

Morisky	Tiempo 0		Tiempo 6		$\chi^2/P$
	N	%	N	%	
No	12	40	4	13,3	5,45/ 0,020
Sí	18	60	26	86,6	

Figura 17. Variación de la adherencia a lo largo del estudio por el Test de Morisky Green-Levine.

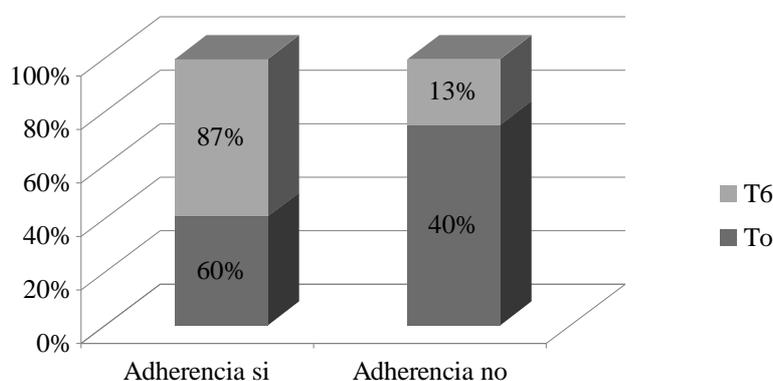


Tabla 26. Valores de adherencia según BMQ a lo largo del estudio.

BMQ	Tiempo 0		Tiempo 6		$\chi^2/P$
	N	%	N	%	
No	4	13,3	3	10	0,162/ 0,688
Sí	26	86,6	27	90	

La medida de la adherencia al tratamiento se realizó por dos Tests basados en el cumplimiento autocomunicado: Test de Morisky Green-Levine y el BMQ. La comparación de la adherencia al tratamiento mediante el test de Morisky Green-Levine demostró una mejoría estadísticamente significativa en la adherencia durante los seis meses del período en el que se realizó SFT ( $p=0,020$ ); mientras que no varió prácticamente con el BMQ (Tabla 25 y 26).

## 6.2.4.1. Relación entre la adherencia y las variables clínicas a lo largo del estudio

Tabla 27. Tabla de adherencia según Morisky Green-Levine y valores clínicos a T0 y T6.

N=29		Morisky Green-Levine T0		Morisky Green-Levine T6		Tstudent/P (si/si)	Tstudent/P (no/no)
		si	no	si	no		
Glucosa (mg/dl)	Media	120	132	112.6	115.7	1,031/ 0,307	1,932/ 0,059
	DE	31.5	45	22.4	6.3		
Colesterol (mg/ml)	Media	171.7	187.6	180	167.2	1,151/ 0,259	2.221/ 0,03
	DE	26.8	31.3	32.5	38.3		
RCV	Media	3.7	3	2,7	1,2	1,254/ 0,215	5,712/ <0,0001
	DE	3,8	1,2	2	1,2		
P sistólica (mmHg)	Media	145,6	145,6	135,8	136,7	1,722/ 0,091	1,391/ 0,170
	DE	24,18	19,8	18,8	28,2		
P diastólica (mmHg)	Media	76,8	79,1	76,4	81,5	0.196/ 0,845	0.945/ 0,349
	DE	7,1	7,4	8,4	11,5		
F cardíaca (puls/min)	Media	69	72	70	65	0,335/ 0,739	2,548/ 0,01
	DE	12	10,9	10,7	10		

Tabla 28. Tabla de adherencia según BMQ y valores clínicos a T0 y T6.

N=30		BMQ T0		BMQ T6		Tstudent/P (si/si)	Tstudent/P (no/no)
		si	no	si	no		
Glucosa	Media	127	110	111	166	1,990/ 0,051	NA
	DE	38	11	19	NA		
Colesterol	Media	175	152	178	185	0,342/ 0,733	NA
	DE	30	0,7	34	NA		
RCV	Media	3,6	2	3	3	1,081/ 0,284	2,996/ 0,004
	DE	3	0,5	2	1,4		
P sistólica	Media	146	145	135	146	2,002/ 0,049	0,180/ 0,858
	DE	23	17	19	26		
Pdiastólica	Media	78	82	76	86	0,789/ 0,433	2,262/ 0,027
	DE	7	9,5	9	3,4		
F cardíaca	Media	69	78,6	69	73	0,172/ 0,863	2,290/ 0,026
	DE	11,8	4	11	7,6		

NA: no aplicable

La media en los valores de glucosa entre los pacientes que declaraban no adherencia en Morisky Green-Levine al inicio y al final del Seguimiento fue de (132mg/ml vs 115mg/ml), por lo que se observa una tendencia a la significación. ( $p=0,05$ ). Igual ocurre con los valores de colesterol y para el mismo grupo de pacientes, con una disminución de (187mg/ml vs 167mg/ml) y una  $p= 0,03$ .

En el caso del RCV hay un descenso muy importante en los pacientes no adherentes según Morisky Green-Levine de 2,9 vs 1,2 con una significación de  $p < 0,0001$ .

Para la frecuencia cardíaca también se observa una disminución significativa en el mismo grupo de pacientes anteriormente descrito de 72,3 vs 65 pulsaciones/min ( $p = 0,014$ ).

Para el grupo de los pacientes que declaraban ser adherentes al tratamiento al inicio y al final del Seguimiento a través de BMQ se observa una disminución significativa en la presión sistólica de 145 vs 135 mmHg;  $p = 0,049$ .

En el grupo de los pacientes que declaraban no adherencia ni al inicio ni al final del proceso, según BMQ se observó un aumento significativo en los valores de RCV de 2,2 vs 3,  $p = 0,004$ ; un aumento en los valores de presión diastólica de 81 vs 85 mm Hg;  $p = 0,027$  y una disminución en la frecuencia cardíaca de 78 vs 73 pulsaciones/min;  $p = 0,026$ .

6.2.4.2. Adherencia y genotipos de los pacientes

Tabla 29. Relación de los genotipos 2C9, 3A4 y 2D6 con la adherencia a lo largo del estudio

		N	T0				T6			
			Morisky		BMQ		Morisky		BMQ	
			Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
2C9*2 rs1799853	Hetero T/C	16	7	5	11	1	12	1	11	1
	Homo C/C	19	12	5	14	4	14	2	15	2
	$\chi^2/P$		0,468/0,494		1/0,317		0,179/0,673		0,089/0,765	
2C9*3 rs1057910	Hetero A/C	7	1	5	5	1	5	0	5	1
	Homo A/A	29	18	6	21	2	20	3	21	2
	$\chi^2/P$		7,034/0,008		0,326/0,568		0,73/0,393		0,089/0,705	
3A4*1B rs2740574	Hetero A/C	7	3	2	4	1	4	1	4	1
	Homo A/A	28	16	8	22	2	21	2	22	1
	$\chi^2/P$		0,081/0,775		0,607/0,436		0,549/0,459		1,517/0,218	
2D6*4 rs3892097	Hetero C/T	9	4	3	6	1	7	0	6	1
	Homo C/C	27	15	8	20	3	19	3	20	2
	$\chi^2/P$		0,151/0,698		0,007/0,933		1,065/0,302		0,155/0,694	

Encontramos una diferencia significativa entre los pacientes homocigotos y heterocigotos para el 2C9\*3 con respecto a la adherencia a los tratamientos según Morisky Green-Levine; ya que los homocigotos son mucho más adherentes a tiempo 0.

## 6.2.5. Relación de los genotipos con las variables clínicas a lo largo del estudio

Tabla 30. Relación de los genotipos 2C9, 2C9, 3A4 y 2D6 con valores de frecuencia cardíaca a lo largo del estudio.

N			F cardíaca 0		F cardíaca 6	
			Media	DE	Media	DE
2C9*2 rs1799853	Hetero T/C	16	73,8	11,3	73,4	10
	Homo C/C	19	67,9	11,3	66,2	10,6
	t student/ p (homo/hetero)		1,539/ 0,133		2,054/0,048	
2C9*3 rs1057910	Hetero A/C	7	72,1	14,4	69,6	8,3
	Homo A/A	29	70,3	11	69,3	11,5
	t student/ p (homo/hetero)		0,366/0,717		0,065/0,949	
3A4*1B rs2740574	Hetero G/A	7	67,6	9	68,6	9,4
	Homo A/A	28	71	12	69,4	11,3
	t student/ p (homo/hetero)		0,689/0,489		0,172/0,864	
2D6*4 rs3892097	Hetero C/T	9	78,4	15	73	11,2
	Homo C/C	27	68,8	10,1	68	10,1
	t student/ p (homo/hetero)		2,180/0,036		1,253/0,219	

Figura 18. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo

2C9\*2.

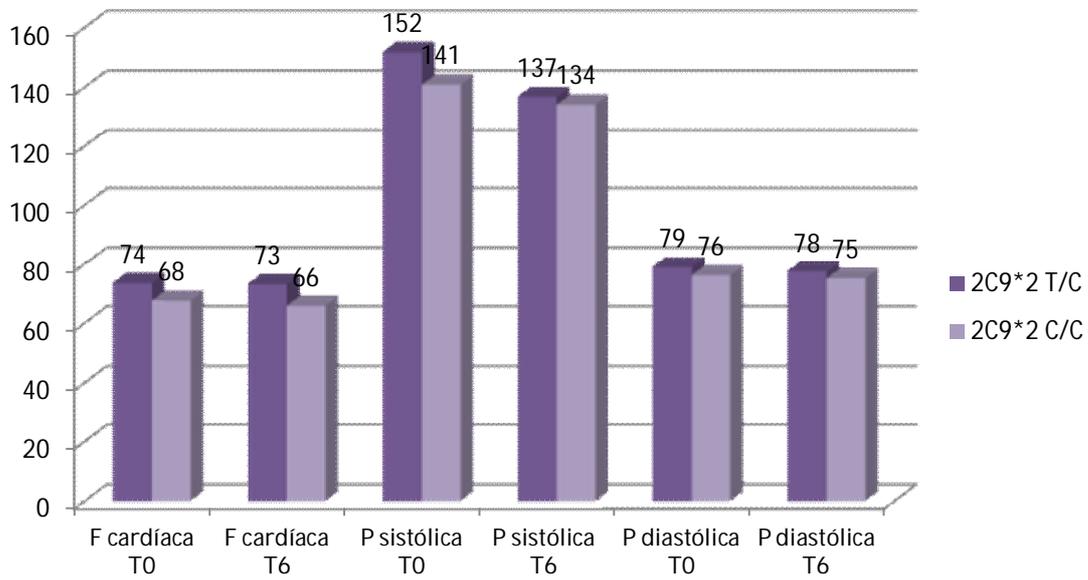


Figura 19. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo

2C9\*3.

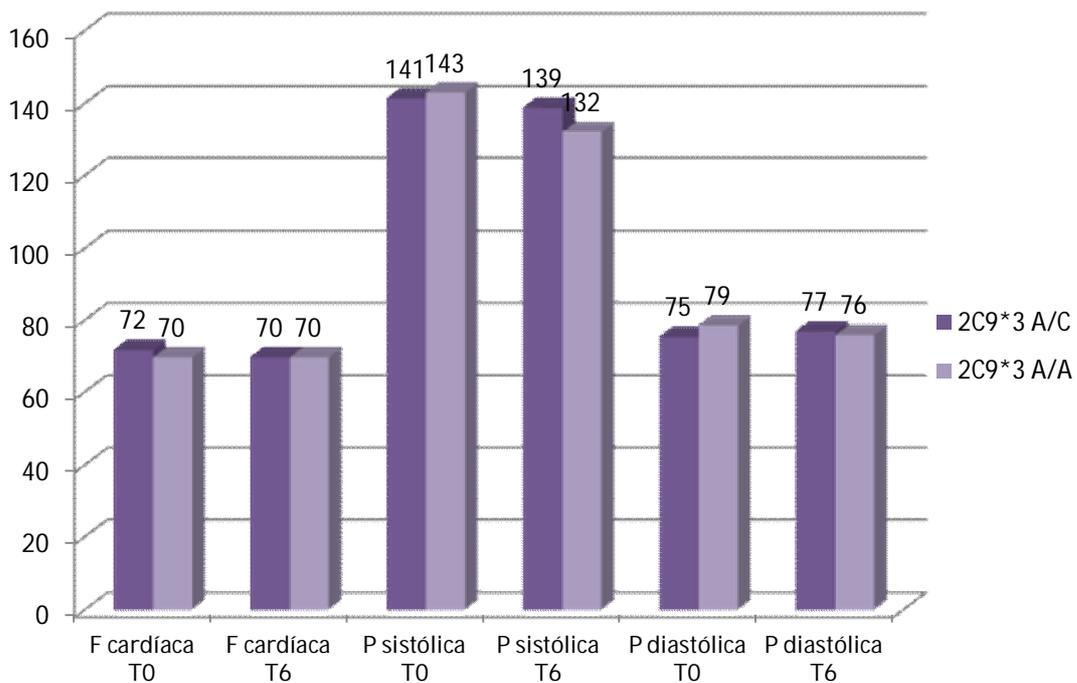


Figura 20. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo

3A4\*1B.

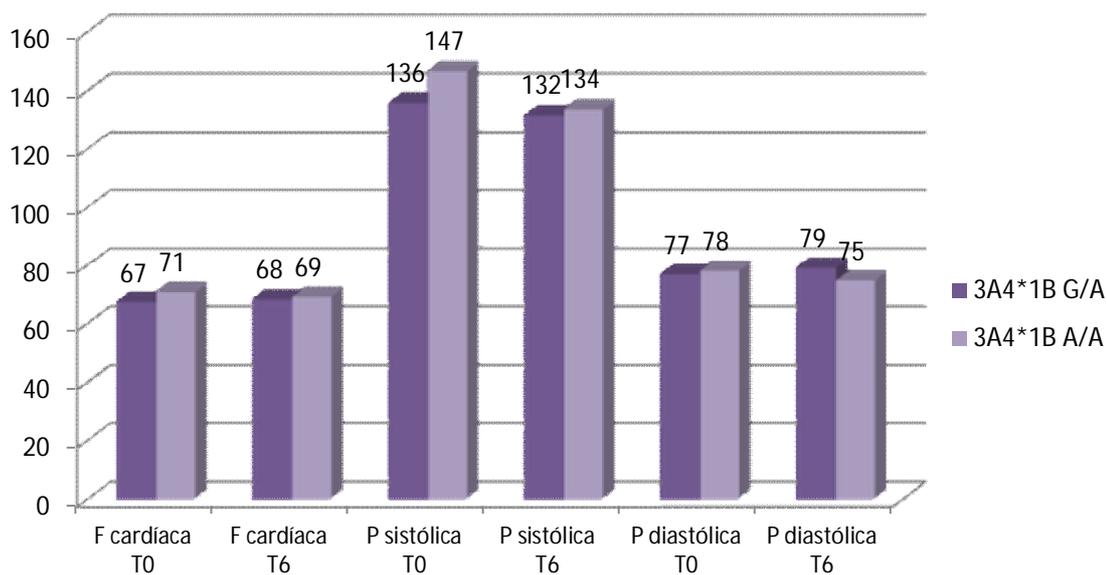
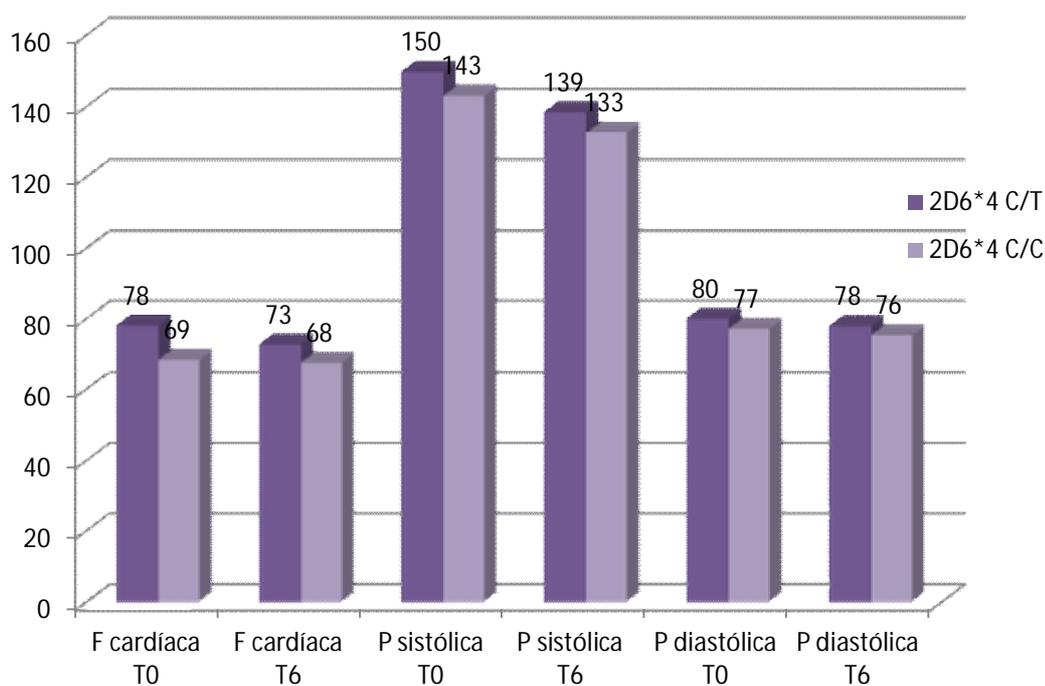


Figura 21. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio para el polimorfismo

2D6\*4.



Los pacientes heterocigotos para el enzima 2C9\*2 presentaban unos valores de frecuencia cardíaca a tiempo 0 superiores a los homocigotos (media 73,8(DE±11,3) vs 67,9 (DE±11,3); p=0,133) e igual ocurre a T6 (media 73,4(DE±10) vs 66,2(DE±10,6); p= 0,048).

Ocurre lo mismo en el caso de los pacientes heterocigotos a tiempo 0 para 2D6\*4 (media 78,4 (DE±15) vs 68,8 (DE±9,4); p= 0,036). En el grupo de pacientes heterocigotos para la enzima 3A4\*1B los valores están al revés siendo la frecuencia cardíaca a tiempo 0 menor que para los homocigotos (media 67,6 (DE±9) vs 71 (DE±12); p= 0,489) y a tiempo 6 ocurre lo mismo. (Tabla 30).

Tabla 31. Relación de los genotipos 2C9, 3A4 y 2D6 con valores de presión arterial a lo largo del estudio.

		N	P sistólica 0		P sistólica 6		P diastólica 0		P diastólica 6	
			Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
2C9*2 rs1799853	Hetero T/C	16	152	23,5	137,1	16,2	79,2	7,4	77,7	8,6
	Homo C/C	19	141,2	20	134,5	22,2	76,5	5,8	75,4	8,2
	t student/ P		1,469/0,151		0,389/0,7		1,210/0,235		0,809/0,425	
2C9*3 rs1057910	Hetero A/C	7	141,5	17,4	139	26,8	75,6	4,8	77,1	8,1
	Homo A/A	29	143,2	22,4	132,3	15,7	78,7	7,3	76,1	8,4
	t student/P		0,187/0,853		0,876/0,387		1,063/0,295		0,285/0,778	
3A4*1B rs2740574	Hetero G/A	7	136,2	10,4	132	13	77	5,4	79,3	6,3
	Homo A/A	28	147	24,1	134	18,8	78,3	7,4	75	8,3
	t student/P		1,149/0,259		0,265/0,793		0,435/0,667		1,276/0,211	

2D6*4 rs3892097	Hetero C/T	9	150	28,7	138,7	21,4	80,3	9,1	78,2	8,9
	Homo C/C	27	143,4	19,8	132,9	17,3	77,5	6,2	75,7	8,1
	t student/P	0,819/0,419		0,821/0,417		1,041/0,305		0,783/0,439		

Al comparar los distintos polimorfismos con las diferencias de presiones sistólica y diastólica a lo largo del estudio no se observa ninguna diferencia significativa (Tabla 31)

Tabla 32. Relación de los genotipos en CYP2C9, CYP3A4y CYP2D6 con el número de problemas relacionados con los medicamentos

		N	PRM 12		PRM 9		PRM 11	
			P salud no tratado		Interacciones		Efectos secundarios	
			si	media/DE	Si	media/DE	si	Media/DE
2C9*2 rs1799853	Hete T/C	16	14	0,88/0,72	6	0,31/0,48	3	0,19/0,54
	Homo C/C	19	11	0,55/0,69	13	0,65/0,75	2	0,1/0,31
	T student/P	1,382/0,176		1,562/0,128		0,617/0,542		
2C9*3 rs1057910	Hete A/C	7	4	0,57/0,79	5	0,71/0,76	0	0/0
	Homo A/A	29	22	0,73/0,69	14	0,43/0,62	5	0,17/0,46
	T student/P	0,5361/0,595		1,028/0,311		0,947/0,351		
3A4*1B rs2740574	Hete G/A	7	5	0,71/0,76	1	0,14/0,38	0	0/0
	Homo A/A	28	20	0,69/0,71	17	0,55/0,69	5	0,17/0,47
	T student/P	0,066/0,948		1,505/0,142		0,946/0,351		
2D6*4 rs3892097	Hetero C/T	9	8	0,78/0,83	4	0,44/0,73	1	0,11/0,33
	Homo C/C	23	18	0,67/0,68	15	0,48/0,64	4	0,15/0,46
	T student/P	0,387/0,702		0,153/0,880		0,237/0,814		

Figura 22. Relación del genotipo 2C9\*2 con los problemas de salud encontrados.

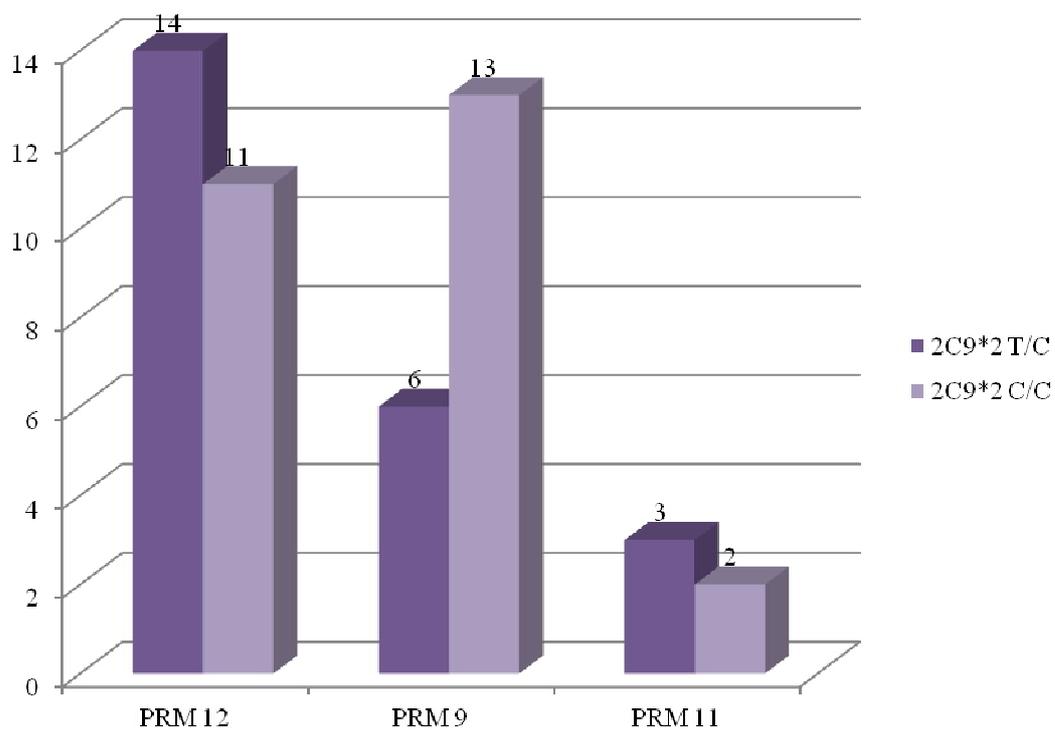


Figura 23. Relación del genotipo 2C9\*3 con los problemas de salud encontrados.

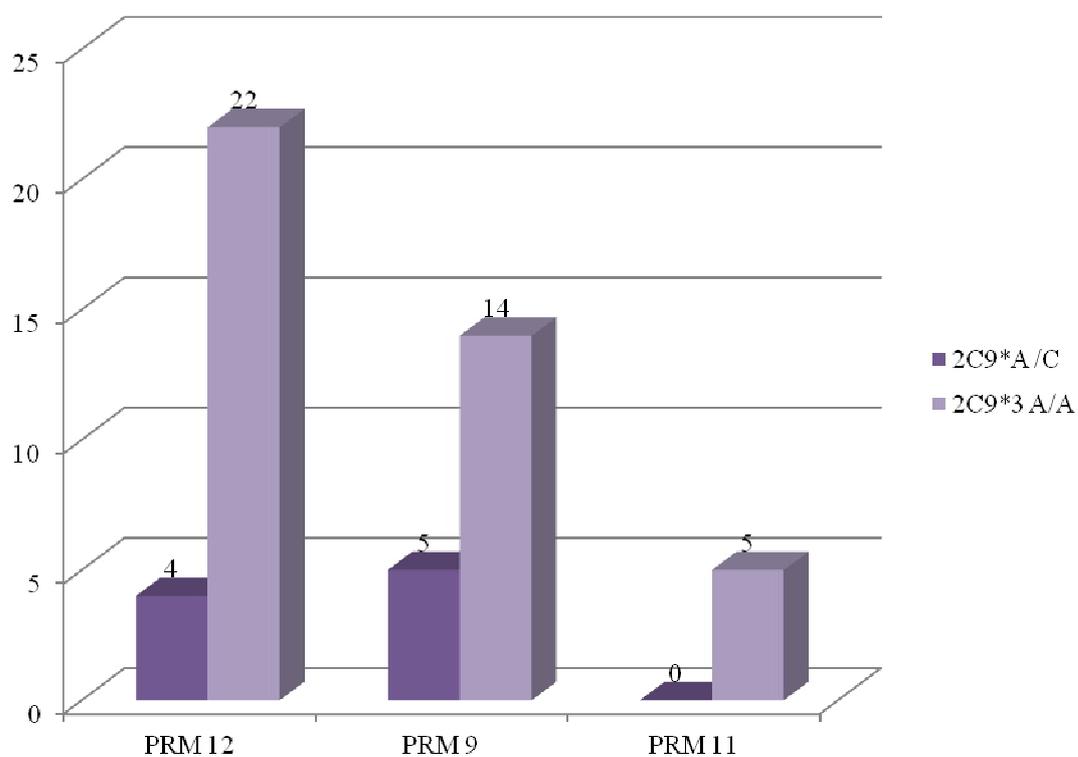


Figura 24. Relación del genotipo 3A4\*1B con los problemas de salud encontrados.

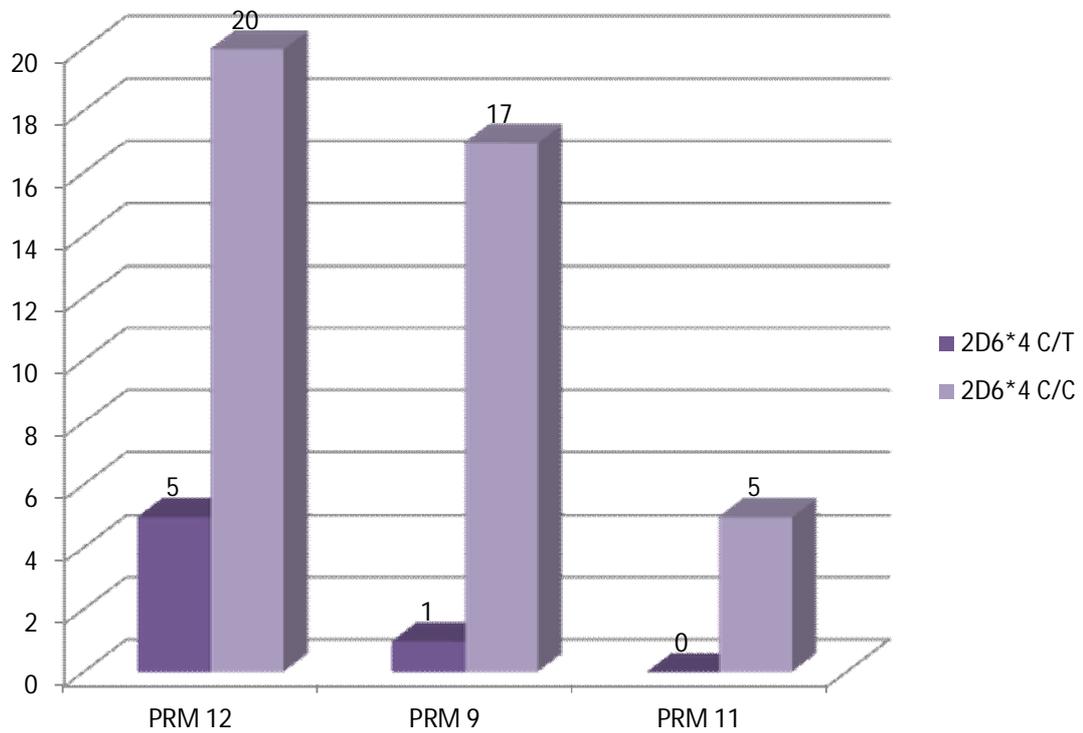
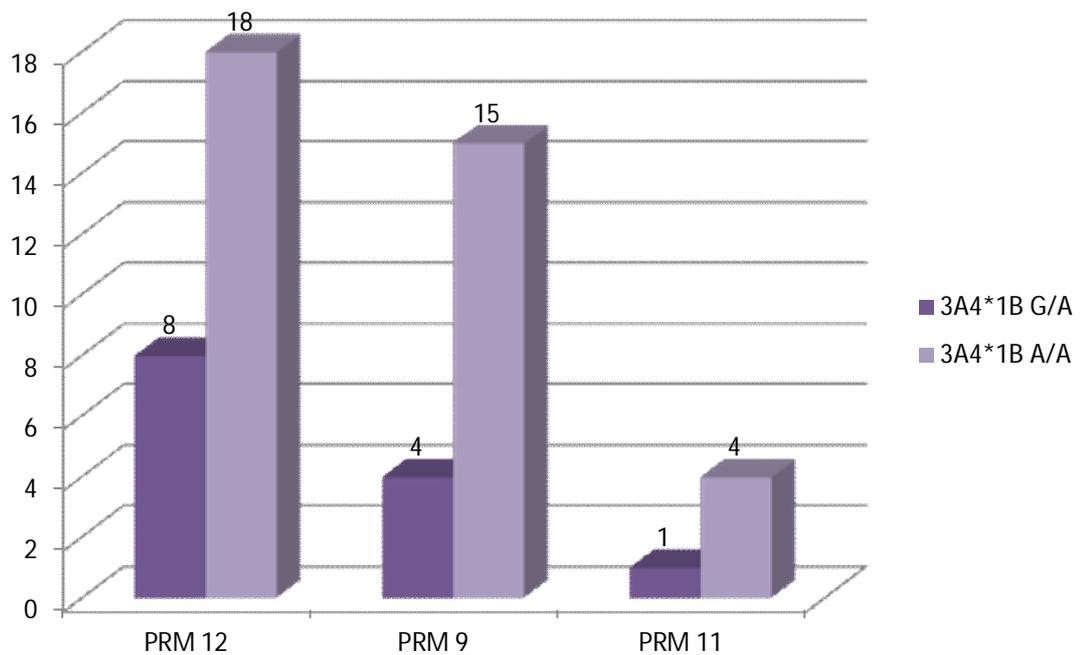


Figura 25. Relación del genotipo 2D6\*4 con los problemas de salud encontrados.



Para ninguno de los polimorfismos estudiados se encontró una asociación significativa con los distintos problemas relacionados con los medicamentos que se detectaron.

Tabla 33. Relación de los genotipos en CYP2C9, CYP3A4y CYP2D6 con el número de resultados negativos asociados a los medicamentos.

			RNM necesidad		RNM efectividad		RNM seguridad	
			si	Media/DE	si	media/DE	si	media/DE
2C9*2 rs1799853	Hete T/C	16	5	0,29/0,47	8	0,53/0,62	9	0,53/0,72
	Homo C/C	19	1	0,05/0,22	15	0,75/0,91	17	0,85/1,18
	T student/P		1,986/0,055		0,819/0,419		0,945/0,351	
2C9*3 rs1057910	Hete A/C	7	0	0/0	6	0,86/1,07	4	0,57/0,79
	Homo A/A	29	6	0,2/0,41	17	0,6/0,72	20	0,73/1,05
	T student/P		1,276/0,210		0,779/0,442		0,377/0,709	
3A4*1B rs2740574	Hete G/A	7	1	0,14/0,78	5	0,86/0,69	0	0/0
	Homo A/A	28	5	0,17/0,38	17	0,6/0,81	23	0,87/1,04
	T student/P		0,148/0,883		0,779/0,441		2,189/ 0,036	
2D6*4 rs3892097	Hetero C/T	9	1	0,1/0,32	5	0,6/0,97	7	0,7/0,82
	Homo C/C	23	5	0,19/0,40	18	0,67/0,73	17	0,7/1,07
	T student/P		0,532/0,599		0,222/0,826		0/1	

RNM: número de resultados negativos asociados a los medicamentos, PRM: número de problemas relacionados con medicamentos, DE: desviación estándar

Figura 26. Relación del genotipo 2C9\*2 con los resultados negativos asociados a la medicación.

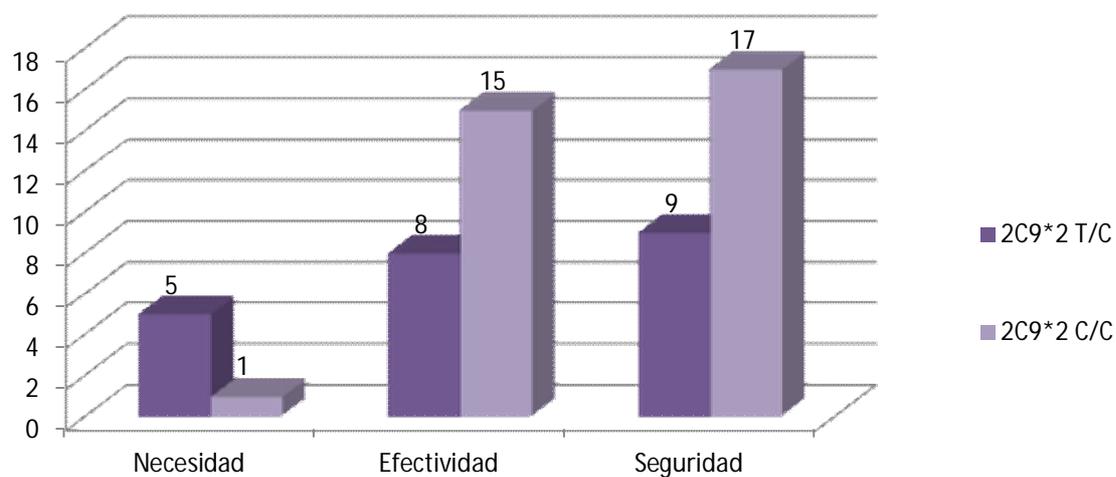


Figura 27. Relación del genotipo 2C9\*3 con los resultados negativos asociados a la medicación.

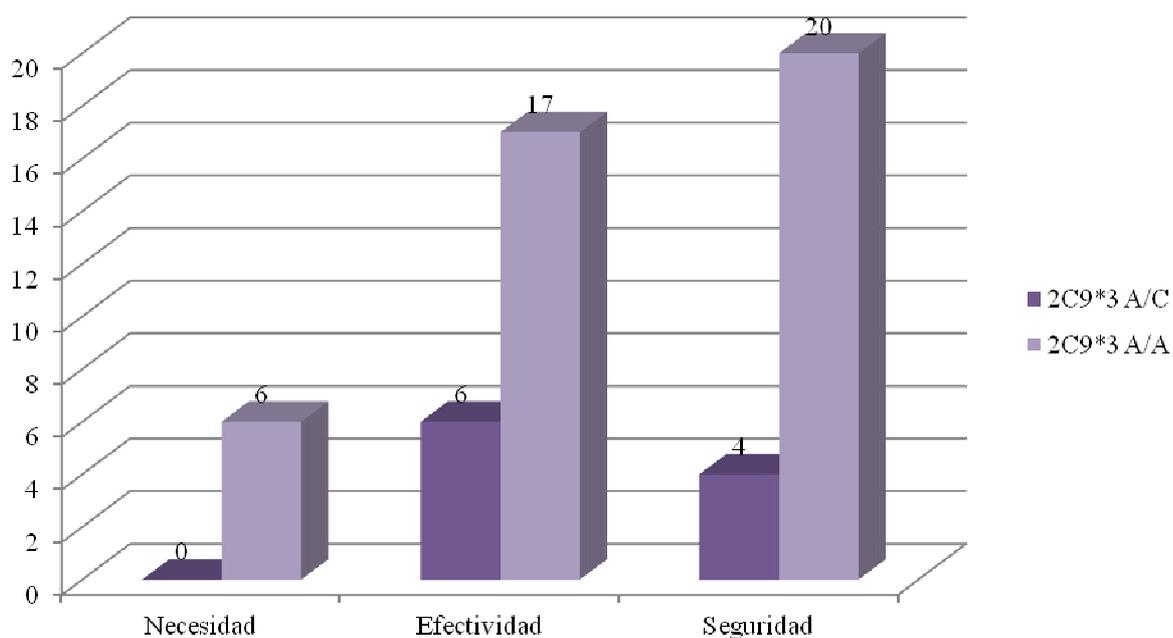


Figura 28. Relación del genotipo 3<sup>a</sup>4\*1B con los resultados negativos asociados a la medicación.

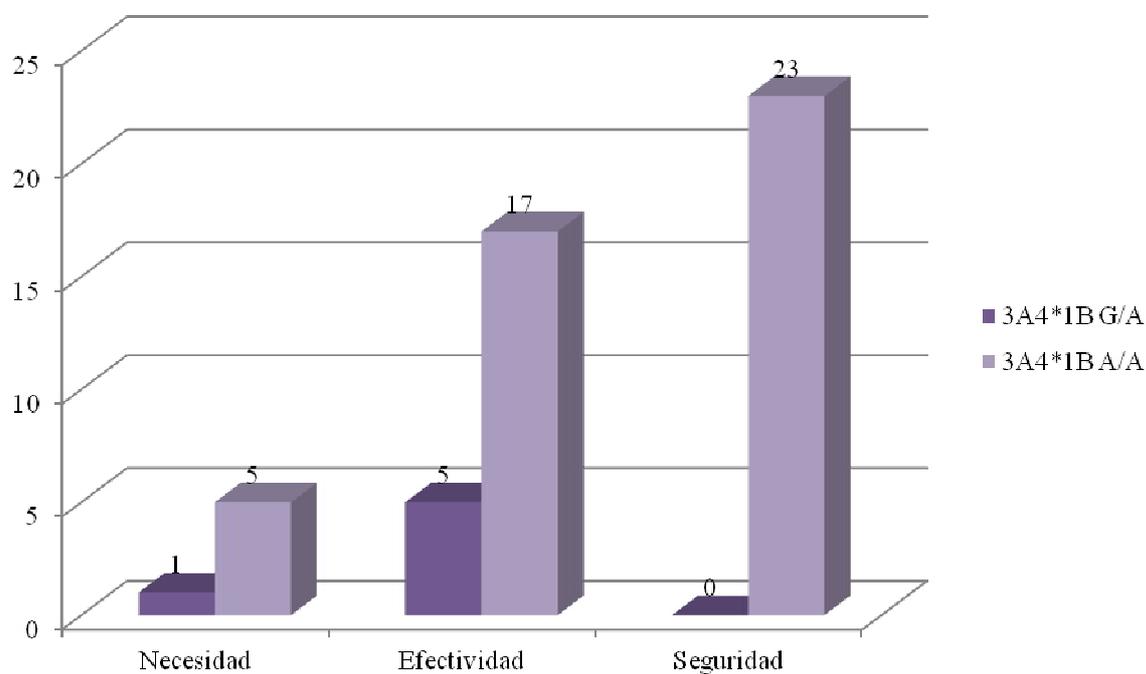
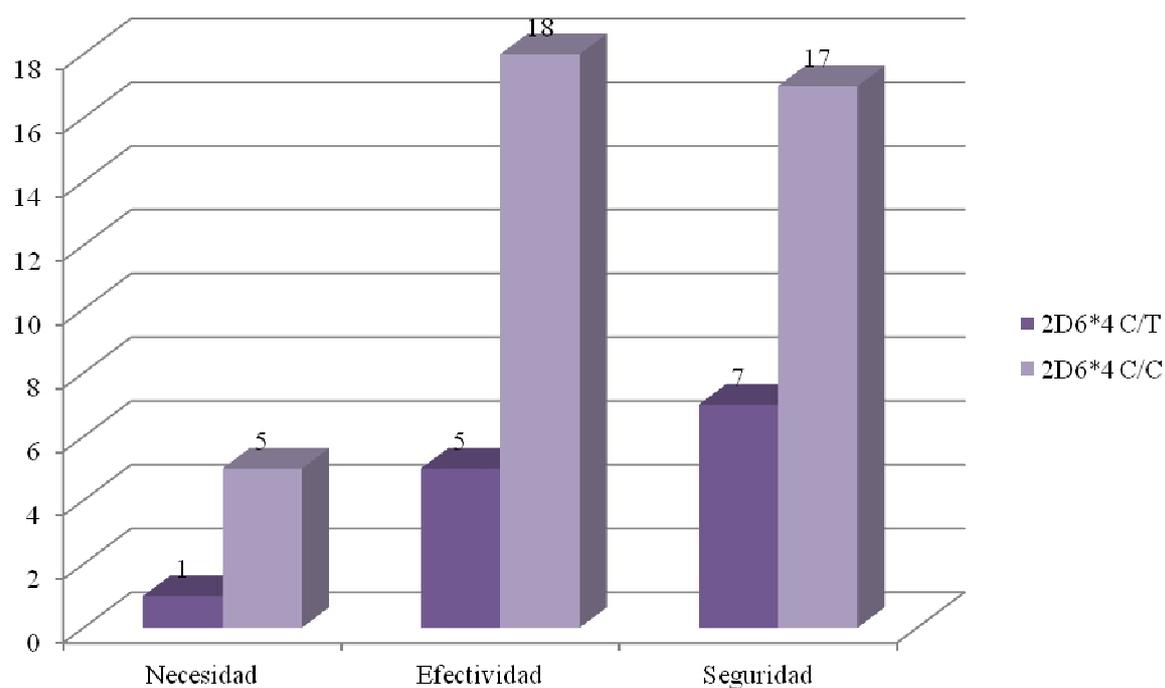


Figura 29. Relación del genotipo 2D6\*4 con los resultados negativos asociados a la medicación.



En la tabla 33 se muestra la distribución de los RNM encontrados en el estudio. Vemos que para los heterocigotos del 2C9\*2 encontramos más RNM de necesidad que para los homocigotos; siendo casi significativa esta relación ( $p= 0,055$ ).

Los portadores heterocigotos 2C9\*2 presentaban menor número de RNM de efectividad que los homocigotos, aunque esta relación no era significativa. En el caso de la enzima 3A4\*1B todos los RNM de seguridad encontrados fueron en los portadores homocigotos ( $p= 0,036$ ).

Tabla 34. N° medicamentos y principios activos utilizados por los pacientes a T6 en relación a los genotipos

T=6		N° medicamentos			N° antihipertensivos	
		[1-4]	[5-9]	[10-13]	[1-2]	[3-4]
2C9*2 rs1799853	T/C	6	7	1	11	3
	C/C	6	8	2	12	3
$\chi^2/P$		0,268/0,875			0,009/0,924	
2C9*3 rs1057910	A/C	2	2	1	6	0
	A/A	10	14	2	18	8
$\chi^2/P$		0,815/0,665			2,462/0,117	
3A4*1B rs2740574	G/A	2	4	0	4	2
	A/A	9	10	3	19	4
$\chi^2/P$		1,311/0,519			0,737/0,391	
2D6 rs3892097	C/T	2	4	1	5	0
	C/C	10	11	3	18	6
$\chi^2/P$		0,397/0,820			1,576/0,209	

Aunque no se observaron asociaciones entre el nº de antihipertensivos y el genotipo 2C9\*3 sí se observó una tendencia a la significación del genotipo homocigoto \*3 A/A con un menor número de fármacos antihipertensivos prescritos (6 vs 18; p=0,117) (Tabla 34)

Tabla 35. Relación de los polimorfismos de los pacientes con la vía de metabolización de los fármacos que toman.

	2C9*2 ;*3		3A4*1B		2D6*4	
	T/C;A/C	C/C;AA	G/A	A/A	C/T	C/C
Si pa	7	9	6	22	5	16
No pa	16	39	1	6	4	7
$\chi^2/p$	0,017/0,896		0,179/0,673		0,563/0,453	

De los 37 participantes que iniciaron el estudio, el 50% tomaba al menos un fármaco inadecuado, si tenemos en cuenta la ruta de metabolización del fármaco y la genética del paciente; ya que el paciente presentaba un alelo de metabolización lenta.

### 6.3. Evaluación del impacto económico del SFT en la farmacia comunitaria

#### 6.3.1 Coste del Seguimiento para la farmacia

Tabla 36. Coste para la farmacia del estudio durante 6 meses y 31 pacientes.

Tiempo (min/6meses/31 pacientes)	Entrevista	1110	
	Estudio	1268	
	Pruebas(5meses)	1955	
	Total: 4.333 min		
Coste (€6meses/31pacientes)	Entrevista	244,2	
	Estudio	278,96	
	Pruebas	254,15	
Total : 777,31€			777,31€
Pruebas (€6meses/31pacientes)	Glucosa	93	
	Colesterol	62	
	P arterial	558	
	Total: 713€		
Total: (€6meses/31pacientes): 1490€			1490€
Material didáctico (€31pacientes)	62€		
Coste servicio SFT/31 pacientes/6meses			1552€
Genotipado (€31pacientes)	310€		
Total (31 pacientes): 310€			310€
Total coste servicio para 31 pacientes durante 6 meses: 1.862€			

En el SFT de este estudio se invirtió una media de 139 minutos por paciente durante los 6 meses que estuvieron los pacientes en Seguimiento. Este tiempo fue calculado en función de los siguientes procesos:

- Tiempo entrevista, tiempo que empleaba el farmacéutico en recoger la historia terapéutica del paciente en la primera cita con el paciente (1110 min/6 meses/31paciente).
- Tiempo fase de estudio, tiempo invertido por el farmacéutico en preparar el estado de situación del paciente y su estudio, durante los 6 meses (1268 min/6 meses/31paciente)
- Tiempo medidas (glucosa, PA, colesterol), es el tiempo que empleaba el auxiliar en tomar las medidas de las variables clínicas dependiendo de la periodicidad de cada una (1955 min/6 meses/31paciente).

Aplicando el convenio vigente para oficinas de farmacia, donde para el farmacéutico es de 0,22€/min y para el auxiliar de 0,13€/min, el coste total de este estudio en tiempo invertido es de 777€, lo que supone un coste económico para la farmacia de 4,2€/paciente/mes

Con respecto a las medidas analíticas realizadas a lo largo del estudio para determinar los valores clínicos del paciente encontramos 3 determinaciones de la glucosa: al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses; con un total de coste por paciente de 3€

Se realizaron 2 determinaciones de colesterol: al inicio y al final del estudio, con un

coste por paciente de 2€

De la presión arterial se tomaron 18 medidas: 3 medidas cada uno de los meses que duró el estudio con un coste por paciente de 18€

Todas estas medidas analíticas supusieron un coste total de 713€ en los 6 meses que duró el estudio para los 31 pacientes, por lo que el gasto por paciente/mes sería de 3,83€

Como educación sanitaria a los pacientes se les entregó un material didáctico sobre hábitos saludables dietéticos con un coste de 2€ por paciente.

### 6.3.2 Coste del genotipado

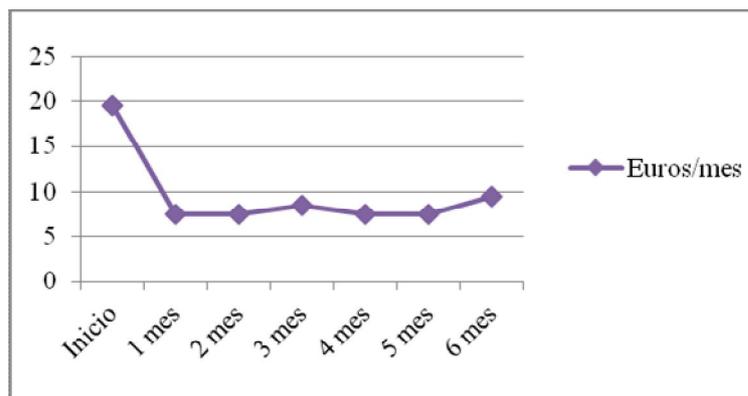
Las técnicas de genotipado tuvieron un coste de 10€ por paciente, incluida la extracción de ADN.

Debido a que tanto el genotipado y la entrega del material didáctico sólo la realizamos una sola vez en el estudio, hemos calculado el coste del estudio por paciente separando los costes mensuales de los que sólo se realizan una vez en todo el proceso. De este modo, el gasto total del paciente sería:

Gasto tiempo (mensual)	+	Gasto pruebas (mensual)	+	Gasto genotipado y m. didáctico (único)	=	Total
4,2€		3,83€		12€		20€

Para la farmacia el coste de este estudio ha sido de 1.862 €31 pacientes, lo que supone un coste de 60 €por paciente durante los 6 meses, incluyendo los gastos de genotipado (10 €/paciente/mes).

Figura 30. Coste del servicio de SFT por meses de duración del estudio



En la figura se muestra como el coste del servicio se incrementa bastante al inicio debido a los gastos como el genotipado y el material educativo; pero que según continua en el tiempo el coste es menor porque ese tipo de gasto no se repite.

### 6.3.3. Evaluación de los tratamientos farmacológicos

Tabla 37. Coste de los tratamientos/paciente/mes en €al inicio y al final del estudio

N=31	PVP total	PVP/paciente	Diferencia
PVP T0	2443,7	78,8	
PVP T6	2428,3	78,3	15€

Se produce una pequeña disminución en el PVP de los tratamientos (0,63%) y se consigue mejorar el estado de salud de los pacientes con un coste en medicamentos nulo.

Tabla 38. PVP en € de los tratamientos a T0 y T6 por los distintos genotipos

N=31	2C9*2 rs 1799853		2C9*3 rs1057910		3A4*1B rs2740574		2D6*4 rs3892097	
	T0	T6	T0	T6	T0	T6	T0	T6
Homo	91	88	100	105	91	97	93	96
Hetero	80	92	27	23	70	74	56	67
$\chi^2/P$	0,627/ 0,418		0,438/ 0,508		0,001/ 0,97		0,404/ 0,525	

No se observan diferencias importantes en cuanto al PVP de las terapias entre los distintos alelos estudiados.

Con respecto a la variación en el número de fármacos consumidos por el paciente al inicio y al final del estudio encontramos que el número medio de principios activos prescritos para la hipertensión por paciente no aumentó significativamente durante el período de seguimiento (1,91 (DE±0,7) vs. 2,03 (DE±0,9); p=0,5840).

De todos los fármacos utilizados por los pacientes la mayoría pertenecían a los grupos que se metabolizan por el CYP3A4 y los que no son metabolizados por el citocromo P-450; seguidos de los metabolizados por el 2D6 y el 2C9.



## 7. DISCUSIÓN

### Limitaciones del estudio:

La primera limitación que nos encontramos en este estudio es que no se estudian polimorfismos en genes relacionados con el componente farmacocinético de las terapias utilizadas, es decir, que no se descartan que otros polimorfismos relacionados con la variabilidad farmacodinámica puedan estar sesgando nuestro estudio; ya que la respuesta al fármaco pueda estar determinada por otro polimorfismo genético que no hemos estudiado.

La segunda limitación es que debido a la operatividad del trabajo de campo se hizo con una muestra arbitraria y no estadísticamente representativa de la población española; pero sí del lugar de trabajo, es decir, de la farmacia comunitaria de un barrio periférico de una población de 200.000 habitantes; ya que se invitó a participar al 100% de los pacientes que tomaba un antihipertensivo que se metabolizara a través de las enzimas estudiadas.

### 7.1. Valores sociodemográficos

La muestra elegida fue muy homogénea en cuanto a sus características sociodemográficas y la distribución de genotipos obtenidos en los pacientes cumplía la Ley de Hardy-Weinberg<sup>46</sup> ( $p > 0,05$ ). Además la distribución de los distintos polimorfismos es consistente con la frecuencia encontrada en otros estudios españoles,<sup>56,59</sup> por lo que se confirma que la técnica de genotipado fue correcta y que la población objeto de estudio no estaba sesgada para los genotipos estudiados.

En el estudio de Ahmad et al.<sup>113</sup> realizado en oficina de farmacia en pacientes mayores de 60 años y realizando un seguimiento de su medicación durante un año, estimaron que el número de pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión y que deseaban participar en un estudio de estas características era de 4 personas al mes.

En nuestra muestra supera ligeramente este valor siendo una media de 6,16 pacientes al mes, posiblemente debido a que había un farmacéutico dedicado principalmente a este servicio en la farmacia durante el tiempo que duró el estudio.

Del total de pacientes seleccionados, el 30% no aceptó participar en el estudio y el 16% no lo terminaron.

Para EMDADER-CV<sup>39</sup> estos valores son inferiores a los obtenidos por nosotros ya que presentan una tasa del 7% de pacientes que rehúsan participar y un 10% de abandonos. Estas diferencias se deben a las grandes diferencias en el tamaño de muestra de ambos trabajos y a que los pacientes no estén familiarizados con la toma de muestras biológicas (ADN) para realizar estudios farmacogenéticos en la oficina de farmacia.

Más del 50% de la muestra era mayor de 64 años y tenían estudios primarios; siendo sólo significativo que el 5% de los hombres vivía sin pareja frente al 37% de mujeres ( $p=0,021$ ).

## 7.2. Estilos de vida

Si nos fijamos en los estilos de vida y en particular en el consumo de tabaco de la población española mayor de 16 años, según el Ministerio de Sanidad, entre los años

---

2004 y 2006 en España se pasó de tener un 34,4% de la población fumadora a un 29%; asimismo se observa un aumento desde el 16,8% de exfumadores hasta un 21% y del 48,7% de población no fumadora al 50%.<sup>27,114</sup>

En nuestra muestra donde la media de edad está en 68 años, realizada 4 años después, los valores mejoran ya que sólo fuma el 16% al igual que en el estudio de Listerri et al.<sup>21</sup> donde fuma el 19%; en cuanto a los no fumadores encontramos un porcentaje del 65% y para los que se consideran exfumadores (más de un año sin fumar) le corresponde un 27%; siendo estadísticamente significativa la diferencia entre hombres y mujeres sobre sus hábitos tabáquicos ( $p=0,0005$ ). No observamos ningún cambio a lo largo del estudio.

La actividad física realizada por la población en el 2006, según el Ministerio de Sanidad, indica que el 75,1% de los hombres realiza un ejercicio físico adecuado frente a un 64,3% de mujeres. Para nuestra muestra los datos son ligeramente superiores en el caso de los hombres 94%, mientras que para las mujeres el resultado es similar 68%.<sup>114</sup> No observamos ningún cambio a lo largo del estudio.

La obesidad es ya considerada, después del tabaco, la segunda causa de muerte evitable. En 2009, para la población Española, en el tramo de edad >64 años la obesidad la encontramos en un 28% de la población, siendo estos valores mayores en Andalucía y Murcia. Nuestra muestra presenta valores de IMC normal del 8%, sobrepeso 46% y obesidad de 46%, en concordancia con lo descrito para la región de Murcia, donde el porcentaje de obesidad en la población se ve aumentado con respecto al resto de Comunidades Autónomas.<sup>115</sup>

En el estudio de Gavrilá et al.<sup>116</sup> realizado en la Región de Murcia, en el que se investiga la prevalencia del Síndrome metabólico observamos que el índice de cintura<sup>117</sup> está por encima de los parámetros adecuados en el caso de los hombres (102-88 cm) en un 71% y para las mujeres (94-80 cm) en un 92% para una población con una edad media de 68 años. En nuestro caso las mujeres presentan un 100% de riesgo en sus valores de Índice de cintura y los hombres un 72%; siendo la edad media de la población de 66 años para los hombres y 69 para las mujeres.

Estos datos concuerdan con los encontrados en el EMDADER-CV<sup>39</sup> en el que fuman el 19% y realizan actividad física diaria el 55%, aunque no diferencian entre el sexo de los participantes. Sus valores para el IMC son ligeramente inferiores a los nuestros teniendo un porcentaje de IMC normal de 14%, sobrepeso del 39% y de obesidad de un 42%. No se observan cambios a lo largo del estudio en ninguna de las tres variables.

### 7.3. Variables clínicas

No se observó diferencias entre sexos en la población inicial con respecto a los valores de presión sistólica, aunque sí se vio que más del 50% de la población presentaba unos valores de presión sistólica superiores a los recomendados por la Sociedad Española de Hipertensión<sup>115</sup>. Estos valores son concordantes con otros estudios españoles sobre hipertensión en España, Sánchez Rodríguez y col,<sup>23</sup> y Listerri et al.<sup>21</sup> que muestran que para los adultos mayores de 65 años, utilizando el criterio de HTA (140/90 mmHg en general y 130/80 en diabéticos y pacientes con enfermedades cardiovasculares), la prevalencia de la hipertensión es superior al 68% y 58,6%; respectivamente.

Los pacientes fumadores presentaban unos valores medios de presión sistólica superior a los no fumadores [167,5 mmHg/min (DE=4,4) vs 145,6 mmHg/min(DE=21,68)  $p=0,093$ ] y esto está en consonancia por lo descrito en otros artículos donde indican que el tabaquismo produce un aumento de forma continua y persistente de la presión sistólica.<sup>118,119</sup>

En numerosos estudios se confirma que tras una intervención farmacéutica de Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes hipertensos se consiguen disminuir los valores de presión sistólica de los pacientes<sup>36,37,38,39,120,121,122,123,124,125,126</sup>

Robinson JD et al.<sup>35</sup> trabajaron durante 12 meses con farmacéuticos comunitarios y 180 pacientes, bajo Seguimiento Farmacoterapéutico. El 50% de estos pacientes consiguieron tener controlada su presión arterial al final del estudio frente a un 22% del grupo control.

Del mismo modo en nuestro estudio se observa que al inicio del estudio, el 52% de los pacientes presentaba valores de presión sistólica superiores a los recomendados por la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>120</sup>, y tras 6 meses de estudio este porcentaje disminuía significativamente hasta un 45%. Los valores de presión arterial a lo largo de nuestro estudio disminuyeron una media de 145,6 (DE±21,8) a 135,7 (DE±19,5)  $p=0,043$ ; valor similar al encontrado en el estudio Fornos<sup>127</sup> con una disminución de  $150\pm 19$ ;  $135\pm 16,49$  mmHg ( $P=0,0006$ ).

En el estudio de Carter et al.<sup>121</sup> se observa cómo el 78% de los pacientes consiguen obtener unos valores de presión arterial adecuados después de 9 meses de Seguimiento

de manera coordinada con el médico. Este alto porcentaje puede deberse a que, cuanto más tiempo dura el programa se consigue normalizar a un número mayor de pacientes. Del mismo modo los valores de presión sistólica disminuyeron de 152,5 a 124,5 mmHg, siendo esta variación mayor que en nuestro caso debido posiblemente a la duración del estudio. Este mismo motivo explicaría por qué en nuestro trabajo no aparecen disminuciones significativas en la presión diastólica de los pacientes a lo largo del proceso (95 a 96 mmHg).

Si lo comparamos con el estudio The Asheville Project<sup>122</sup>, realizado sobre 565 pacientes durante 6 años, se observa una disminución de la presión sistólica de 137 a 126 mmHg, una disminución similar a la encontrada en nuestro estudio. En este caso la presión diastólica varía de 82 a 77 mmHg en el grupo intervención y en nuestro estudio esta variación oscila de 78,6 a 76,9 mmHg. Al igual que en el estudio de Morgado<sup>125</sup> en el que tras 12 meses de intervención la presión diastólica disminuyó en 2,9 mmHg.

Con respecto a la frecuencia cardíaca, los pacientes heterocigotos para el alelo 2C9\*2, presentan unos valores de frecuencia cardíaca, tras los 6 meses de estudio, superior a los valores de los homocigotos. En el caso de los heterocigotos la frecuencia cardíaca se mantiene constante a lo largo del estudio mientras que para los homocigotos se consigue bajar los valores de 67,9 a 66,2 puls/min tras estar 6 meses en Seguimiento farmacoterapéutico ( $p=0,048$ ).

La población que presentaba controlados sus valores de glucosa al inicio fue del 60%. En el caso de la variación de los niveles de glucosa en sangre a lo largo del estudio, al

---

igual que lo descrito por Fornos et al.,<sup>127</sup> y en el estudio Armor et al.<sup>128</sup> en su revisión sobre la contribución del farmacéutico en la disminución de los niveles de glucosa en sangre de los pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico, encontramos que los pacientes vieron disminuidos sus valores de glucosa a lo largo del estudio (media 126,6 (DE±38,5) vs. 113,0 (DE±20,9); p=0,063).

La población al inicio con los valores de colesterol controlados fue de 79% y no se produjo ningún cambio a lo largo del proceso. En cuanto a los valores de colesterol total tras los 6 meses de estudio se produce una pequeña reducción de 177 a 176mg/dl; mientras que en estudios realizados durante más tiempo sí se observan variaciones de 211 a 184mg/dl,<sup>122,126</sup> esta diferencia es debida a que partíamos inicialmente de pacientes muy controlados y se modifican pocos los valores de colesterol final. En la revisión de 21 estudios sobre intervenciones farmacéuticas en pacientes con dislipemias de Charrois et al.<sup>129</sup> se describe como los niveles de colesterol son inferiores en el grupo intervención que en el grupo control, aunque existe una gran heterogeneidad en los resultados para este parámetro en los distintos estudios.

Con respecto al riesgo cardiovascular estimado según el método SCORE las mujeres presentaban valores muy por debajo al de los hombres. Esta diferencia entre sexos también se ha encontrado en el estudio realizado en España por D. Fernández- Bergés et al.<sup>130</sup> realizado en individuos con síndrome metabólico, en el que el riesgo a 10 años de sufrir un accidente cerebro cardiovascular es mayor en hombres que en mujeres. Debido a que tanto los valores de presión sistólica como de colesterol fueron inferiores en hombres que en mujeres, este aumento en el RCV para los hombres se puede deber a que tienen un mayor hábito tabáquico. En nuestro caso el 90% de los

pacientes varones se situaban en el intervalo moderado/alto/muy alto con respecto al RCV.

Sólo el 10% de los hombres presentaba valores bajos de RCV, conforme a lo encontrado también en el estudio EMDADER-CV<sup>39</sup>.

En numerosos estudios sobre factores de riesgo cardiovascular se observa una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de riesgo cardiovascular, acorde con el método SCORE, en comparación con la atención habitual en la farmacia<sup>39,123,124,126</sup>. Este descenso en el porcentaje de riesgo cardiovascular también se encuentra en nuestros pacientes sometidos a Seguimiento farmacoterapéutico con unos valores en el RCV (media 3,3 (DE±2,8) vs 2,5 (DE±2) (p=0,033). El RCV moderado, alto y muy alto disminuyó mientras que aumentaban de forma significativa los pacientes con RCV bajo p=0,047. En el estudio de Simpson SH sobre 260 pacientes se produjo una disminución del RCV del 3% durante los 6 años del estudio (p=0,005)<sup>124</sup>.

En el estudio EMDADER-CV<sup>39</sup> no se evidencia que el SFT, en comparación con la atención habitual en la Farmacia, cause una disminución significativa en el porcentaje de pacientes con RCV alto. Inicialmente, de los 640 pacientes incluidos en el análisis, el 76,7% del grupo intervención presentaban un RCV alto y al final este porcentaje era del 70%; lo que señala una diferencia no significativa. Esto puede deberse a que el grupo de pacientes diabéticos y con enfermedad cardiovascular inicial era muy elevado.

El 54% de la mortalidad cardiovascular en mayores de 50 años en España es debida a la hipertensión<sup>131</sup>.

---

Hemos evidenciado que la práctica del Seguimiento farmacoterapéutico en la oficina de farmacia consigue disminuir este factor de riesgo [145,6 (DE±21,8) a 135,7mmHg (DE±19,5) p=0,043], y de este modo se disminuye el riesgo de sufrir alguna enfermedad cardiovascular [media 3,3 (DE±2,8) vs 2,5(DE±2) (p=0,033)].

#### 7.4. Adherencia

En nuestro estudio hemos utilizado para valorar el cumplimiento terapéutico dos métodos indirectos: Test de Morisky Green-Levine y el Test BMQ, que son más sencillos y baratos que, por ejemplo, el método de recuento de comprimidos. Pero tienen el inconveniente de no ser totalmente objetivos y tienden a sobrestimar el buen cumplimiento.

Otra de las razones que nos inclinó a utilizar los métodos indirectos fue que sirven para investigar y valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica.<sup>103,111,120</sup>

En numerosos estudios publicados se observa que la adherencia en un programa de Seguimiento se ve aumentada en los primeros meses del proceso, mientras que con el tiempo esa adherencia se va perdiendo o simplemente se mantiene<sup>39,105,125</sup>. La proporción global de pacientes que resultaron cumplidores del tratamiento al inicio del estudio según Morisky Green-Levine<sup>107</sup> fue de 60% y al final del estudio aumentó hasta el 86%, p=0,02. Estos resultados coinciden por los encontrados por Morgado et al.<sup>125</sup> en donde la adherencia en el grupo de intervención es significativamente más alta al final del estudio (74% vs 57%, p=0,012).

En el estudio EMDADER- CV- INCUMPLIMIENTO<sup>14</sup> el resultado es similar. Se

observa un aumento significativo en la adherencia del 26,8% para el grupo intervención.

Debido a que nuestro estudio tuvo una duración de 6 meses, sí observamos un aumento en los niveles de adherencia al tratamiento de manera estadísticamente significativa. Esta variación no se observa con el BMQ y puede deberse a que en este cuestionario la batería de preguntas a realizar es muy larga y tediosa; y al inicio el entrevistador no estaba familiarizado con el cuestionario.

Al final del estudio los valores de adherencia obtenidos con ambos Test son similares, por lo que se manifiesta que en el caso del BMQ es muy importante que el entrevistador esté habituado para aplicarlo desde el inicio del trabajo de campo.

Mientras que en el estudio de García Pérez et al,<sup>132</sup> sobre cumplimiento terapéutico en hipertensión utilizando el Test de Morisky Grenn-Levine se observa que la pregunta más veces contestada de forma negativa es la referente al “Olvido” (15%); mientras en nuestro trabajo sólo es del 8%.

Es significativo el dato de que el total de pacientes exfumadores se declaraban como buenos cumplidores ( $p= 0,026$ ).

Analizando de forma conjunta la adherencia y el genotipado del paciente, encontramos que los pacientes homocigotos para el alelo 2C9\*3 son más adherentes al tratamiento; pese a presentar mayores problemas de seguridad y eficacia.

Observamos que los pacientes heterocigotos para la variante alélica 2C9\*2 mostraban una tendencia a presentar menos problemas relacionados con la eficacia que sus

---

correspondientes homocigotos (44.4% vs 78.9;  $p=0.072$ ). Esto puede deberse a que el alelo \*2 está asociado con un fenotipo de metabolizador lento<sup>133,134</sup> y por lo tanto la concentración de fármaco que realmente actúa en este grupo de pacientes es más alta de lo normal.

De los RNM de efectividad encontrados para los heterocigotos 2C9\*2 sólo en un caso fue necesario aumentar la dosis de fármaco para mejorar sus valores de presión arterial. El paciente tomaba Losartán, que es un profármaco que necesita ser metabolizado vía CYP2C9 y 3A4 para obtener su metabolito activo que es el que realmente realiza la acción antihipertensiva. Al tratarse de un metabolizador lento para ambas isoenzimas, la dosis efectiva de fármaco en sangre era inferior que para un homocigoto. El médico le aumentó la dosis y sus valores de presión arterial pasaron de 144 a 127 mmHg.

#### 7.5. Seguimiento Farmacoterapéutico

La mayoría de los RNM encontrados se corresponden con problemas de efectividad (44%) y de seguridad (45,7%). Igual ocurre en el trabajo de Armando P et al,<sup>134</sup> donde describen que el 77,9% de los RNM encontrados corresponden a problemas de efectividad, el 75% de los RNM resueltos se hicieron de manera conjunta con el médico y el 79% de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas.

En el estudio realizado por Vázquez V et al,<sup>135</sup> los RNM de efectividad son el 33%. El médico colaboró en un 78% de las intervenciones para su resolución y se resolvieron un total de el 85% de las intervenciones que fueron aceptadas. En nuestro caso los

RNM de efectividad suponen el 44%. Las intervenciones aceptadas fueron el 64%, y los RNM que se consiguieron resolver con la colaboración del médico fueron el 96%. En todos los casos en los que el médico colaboró se consiguió resolver el problema de salud ( $p < 0,0001$ ).

Con respecto a los RNM encontrados a lo largo del estudio se observa que el 80% de los casos en los que la intervención fue aceptada se consiguió resolver el problema de salud, todos los que no fueron aceptados por el médico no se resolvieron y tampoco terminaron con un resultado positivo. De ahí la importancia de la colaboración entre profesionales sanitarios en la resolución de los RNM del paciente.

En un programa de colaboración entre el médico y el farmacéutico de manera discontinua sobre 104 pacientes en oficina de farmacia, se observa que en los 9 primeros meses de trabajo en conjunto se consigue que el 78% de los pacientes tengan controlada su presión arterial. Tras los 9 meses siguientes, sin una intervención farmacéutico-médico estos niveles de control de la presión arterial disminuyen hasta un 54%. De ahí se desprende la importancia de la colaboración entre profesionales para mantener unos valores aceptables de presión arterial.<sup>121</sup>

En cuanto a las intervenciones en función de los resultados de los Test genéticos en estudios como el realizado sobre 28 pacientes de un geriátrico por Chialda L et al.<sup>51</sup> sí se consigue proponer intervenciones basadas en modificación de dosis o de fármaco dependiendo de los datos obtenidos en los tests genéticos. En nuestro caso habría sido muy interesante poder modificar las terapias de los pacientes en función de sus resultados genéticos, pero debido a que en la farmacia los pacientes se van

---

incorporando a lo largo de 6 meses y los tests se debían realizar una vez tuvieramos todas las muestras, no se pudo intervenir en la medicación del paciente teniendo en cuenta estos parámetros. Si el tiempo que los pacientes permanecieron en Seguimiento hubiera sido superior, si hubieramos podido obtener estos resultados.

#### 7.6. Farmacogenética

Con respecto al genotipado de la población según el sexo encontramos que para el 3A4\*1B prácticamente toda la población heterocigota corresponde a mujeres; esto está en consonancia con estudios en los que se observa que al menos el doble de la población femenina expresan el polimorfismo 3A4\*1B si lo comparamos con los hombres.<sup>136</sup> La CYP3A4 metaboliza los esteroides endógenos y exógenos, por lo que las diferencias dependientes del sexo ya han sido estudiadas. Las mujeres exhiben un promedio de 20% a 50% mayor de actividad que los varones para esta enzima.

De hecho, el ser mujer es considerado como un factor de riesgo para padecer efectos adversos a medicamentos que se metabolicen por esta enzima, ya que se han identificados efectos farmacodinámicos dependientes del sexo<sup>136</sup>. Aunque en nuestro estudio no se observa esta tendencia quizá debido al pequeño tamaño de muestra.

Al medir los RNM de efectividad se observa que los homocigotos del 2C9\*2 presentan más problemas relacionados con la efectividad; esto puede ser debido a que el alelo \*2 del CYP2C9 se relacionan con un fenotipo de metabolizador lento y por lo tanto la dosis de fármaco que realmente actúa en este grupo de pacientes es superior a la normal y no presentan problemas de eficacia.

En el caso de la enzima 3A4\*1B todos los RNM de seguridad encontrados fueron en

los portadores homocigotos. Las isoformas 3A4 y seguida por las 2C son las más importantes en el hígado, por lo tanto, esta vía de metabolización es de las más utilizadas por la mayoría de los fármacos existentes actualmente y las interacciones entre fármacos son más frecuentes.

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con fenotipo metabolizador lento e intermedio, presentan unas concentraciones de fármacos elevados en sangre, si se comparan con fenotipos normales y a dosis terapéuticas. Esto indica la importancia de los polimorfismos genéticos de cada individuo en la terapia farmacológica.

En el trabajo de Chialda L et al.<sup>51</sup> en Alemania se estudió si la combinación entre las pruebas genéticas y el análisis de las interacciones farmacológicas podían mejorar la calidad de vida del paciente y reducir así el número de reacciones adversas a medicamentos. Para ello, los autores estudiaron 28 pacientes geriátricos, polimedicados y durante un período de 7 meses. Los pacientes fueron genotipados para los alelos CYP2C9\*2/\*3, CYP2C19\*2/\*3 y CYP2D6\*3/\*4/\*5/\*6, y se analizaron las posibles interacciones en su medicación. En el 55% de los casos hubo interacciones entre los genotipos y la medicación<sup>51</sup>. Nosotros obtuvimos un resultado similar, ya que el 51% de los fármacos no estaban bien prescritos durante todo el estudio si se hubiera tenido en cuenta el genotipo del paciente.

No se observan diferencias significativas ni en los RNM ni en los valores de presión sistólica para los CYP2D6, posiblemente porque el rango terapéutico de los betabloqueantes es muy ancho y grandes variaciones en la concentración de fármaco no se aprecian en los resultados clínicos.<sup>136</sup>

Los individuos heterocigotos para el 3A4\*1B tienen más probabilidad de sufrir

---

problemas por exceso de dosis en plasma relacionado con los fármacos Simvastatina y Atorvastatina que los homocigotos. De los 20 PRM detectados debido a interacciones entre fármacos a lo largo de nuestro estudio, en 11 de estos casos el fármaco implicado era Simvastatina o Atorvastatina, utilizando ambos fármacos la ruta metabólica CYP3A4.<sup>137</sup> Aunque no se observó relación entre la aparición de estas interacciones y los genotipos del paciente.

### 7.7. Costes del servicio

En cualquier intervención farmacéutica es necesaria la utilización de determinados recursos que es importante evaluar para conocer si dicha intervención generaría o no un ahorro al sistema sanitario, lo que le proporcionaría un gran valor añadido<sup>138</sup> y un coste para la farmacia. En este caso nos hemos basado en el coste que supone para la farmacia el realizar el estudio y la mejora de los resultados en salud para el paciente.

Existen resultados de proyectos semejantes en los que se ha evidenciado que el seguimiento puede ser integrado en el trabajo diario con unos costes no excesivamente elevados y unos requerimientos logísticos mínimos. En el estudio de Russell L et al.<sup>15</sup> realizado en EEUU se documentó que el tiempo que el farmacéutico dedicaba a las entrevistas con el paciente era de un 50% y el otro 50% lo empleaba en hacer Seguimiento. Nosotros hemos obtenido un resultado parecido ya que el 46% del tiempo del farmacéutico lo dedica a las entrevistas con el paciente y el 54% lo emplea en el estudio de la medicación.

Al mismo tiempo observamos que conforme transcurría el tiempo del estudio los

contactos con el paciente no eran necesariamente tan frecuentes para obtener buenos resultados en salud. Y que a medida que se avanza en este tipo de trabajo el tiempo que se invierte en las distintas fases es menor; por lo que los costes también serían menores.

Se observó que cuando el farmacéutico hacía Seguimiento durante 6 meses a través del teléfono los costes de la farmacoterapia del paciente permanecían invariables al inicio y al final del estudio; pero sí se observaban diferencias importantes en el número de RNM que se conseguían resolver en el grupo intervención.<sup>139</sup>

Al igual que en nuestro estudio el coste de los fármacos es prácticamente igual comparado con el inicio y el final del proceso, pero sí se observa que tras la intervención farmacéutica el número de RNM que se consiguen resolver es muy elevado.

En Inglaterra, en farmacia comunitaria, se realizó un estudio en el que se valoró el coste del servicio de Seguimiento por parte del farmacéutico durante 1 año. Se tuvieron en cuenta el coste al Servicio Nacional de Salud que no varió prácticamente en 12 meses que duró el estudio y el tiempo invertido por el farmacéutico, que sí fue estadísticamente significativo ( $p = 0,001$ ). También se produjo un ligero descenso en el coste de los medicamentos del grupo intervención. Por lo que se concluye que el peso del coste de la intervención es mayor que la reducción observada en el coste de los fármacos del grupo intervención.<sup>140</sup>

En nuestro caso también se produce una discreta disminución en el coste de los

---

medicamentos, muy inferior al coste del servicio ofertado. En nuestro estudio la disminución en el coste de los fármacos es de 0,5 €/paciente, mientras que el coste del servicio supone 8 €/paciente/mes, más el genotipado inicial que supone 10 € aunque este gasto sólo se hace una vez.

En el estudio de Mc Donough et al,<sup>141</sup> en una oficina de farmacia, se midió durante 3 meses el coste de una intervención farmacéutica y los ingresos derivados de dicha actuación, en donde se observan ligeras ganancias en la práctica de este nuevo servicio. Y esto debería alentar a los farmacéuticos a implementar este tipo de servicios en su actividad profesional habitual.

Al medir el coste de implementar un sistema de Seguimiento en Hipertensión en oficina de farmacia, Houle et al,<sup>142</sup> se obtuvo un coste derivado de la intervención farmacéutica de 72€/6 meses/paciente, dato que es similar con los 60€/6 meses/paciente de nuestro estudio.

En el proyecto de O'Connor SK et al,<sup>143</sup> se intenta obtener la financiación de los costes derivados del proceso a través de las aseguradoras privadas de los pacientes. En España, en la actualidad, eso no sería viable ya que existe una Seguridad Social pública y no son empresas aseguradoras privadas como en USA.

Una posibilidad sería la propuesta por Alison M.<sup>144</sup> y van Wieren-de Wijer DB et al.<sup>145</sup> donde el reclutamiento de pacientes se hace a través de una empresa gestora de bases de datos en colaboración con una empresa procesadora de DNA que envía a los pacientes a la farmacia para poder obtener sus muestras. En este caso el tamaño de la

muestra es enorme comparado con el nuestro.

Un aspecto importante de este tipo de proyectos de farmacogenética es el poder modifica las terapias de los pacientes en función de sus resultados genéticos, como en el estudio de Chialda et al<sup>51</sup>. donde sí se consigue proponer intervenciones basadas en modificación de dosis o de fármaco dependiendo de los datos obtenidos en los tests genéticos.

En nuestro proyecto, debido a que en la farmacia los pacientes se van incorporando a lo largo de 6 meses y los tests se debían realizar una vez tuvieramos todas las muestras, no se pudo intervenir en la medicación del paciente teniendo en cuenta estos parámetros. Si el tiempo que los pacientes permanecen en Seguimiento hubiera sido superior, sí hubieramos podido obtener estos resultados.

En los próximos años se producirá un desarrollo importante de la farmacogenética que llevará asociado posibles cambios tanto en las dosis como en los tipos de fármacos utilizados para ciertas patologías, así como se podrán evitar las interacciones entre fármacos que se deriven de su vía de metabolización y mejorar la efectividad de los mismos.

Como describen Padgett L et al.<sup>146</sup> los farmacéuticos son capaces de realizar los tests genéticos, evaluar sus resultados e informar tanto al médico como al paciente sobre farmacogenética, optimizando así la terapia farmacológica del paciente.

Los recursos limitados en medicamentos pueden fomentar la realización de tests

genéticos para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos. Para este fin se podría considerar a las farmacias comunitarias como puntos estratégicos para la recogida de muestras genéticas e información farmacoterapéutica.



## 8. CONCLUSIONES

1. Al comparar los distintos polimorfismos: lento, intermedio, normal y rápido, con las diferencias de presiones sistólica y diastólica a lo largo del estudio, no se ha podido establecer ninguna diferencia significativa entre el genotipo y los valores de presión arterial del paciente, haciéndose necesario realizar estudios con un tamaño muestral mayor.
2. La farmacogenética puede ser aplicada en una farmacia comunitaria como complemento para realizar un estudio adecuado de la medicación de pacientes ambulatorios. El coste que supone la técnica de genotipado es aceptable, 10 €/paciente, y puede ser considerado como una herramienta útil como complemento al servicio de seguimiento farmacoterapéutico a la hora de conseguir la optimización de la terapia farmacológica del paciente.
3. El seguimiento farmacoterapéutico ha conseguido disminuir los valores de presión arterial un 6,8% (10 mmHg), y como consecuencia el riesgo cardiovascular del paciente un 24,2%. La glucosa se ha modificado un 10,74% (13 mg/dl), y el colesterol total no se modifica a lo largo del estudio ya que los pacientes al inicio del estudio ya presentaban unos valores adecuados a su situación clínica.
4. La prevalencia de Problemas Relacionados con los Medicamentos fue de 1,74 por paciente hipertenso; un 47,3% corresponde a “Problema de salud

insuficientemente tratado”; el 36,3 % a “Interacciones”; el 9% a “Efectos adversos”; 3,5% son “Dosis no adecuadas”; y un 3,5 % a “Administración errónea del medicamento”.

La prevalencia de Resultados Negativos asociados a la Medicación fue de 1,9 por paciente hipertenso: un 10% corresponden a necesidad; el 44% a efectividad y el 45,7% a seguridad.

5. En cuanto a la relación con los distintos genotipos con los resultados negativos asociado a la medicación, se observa que los homocigotos 2C9\*2 (metabolizador normal) presentan más problemas relacionados con la efectividad que los heterocigotos (metabolizador intermedio), con lo que se confirma que las dosis efectivas de fármaco antihipertensivo en el paciente heterocigoto son mayores que para los homocigotos.
6. Las interacciones entre fármacos que se detectaron fueron en un 90% producidas porque los fármacos compartían la misma ruta de metabolización, donde uno de ellos inhibía o inducía la metabolización de otro fármaco. Concretamente en 11 de estos casos, el fármaco implicado era Simvastatina o Atorvastatina, utilizando ambos fármacos la ruta metabólica CYP3A4; en 1 caso la interacción podía producir daño renal; y en otro caso se producía un desplazamiento del fármaco de las proteínas plasmáticas.
7. El paciente utiliza de media 1,97 antihipertensivos a lo largo del estudio. Debido al pequeño tamaño muestral no se observan diferencias importantes en la respuesta y en el número de fármacos antihipertensivos teniendo en cuenta

la genética del enfermo; ya que los estudios de farmacogenética requieren de una masa muestral mayor para apreciar variaciones importantes.

8. Durante el estudio se consiguió mejorar la adherencia un 26%, según el Test de Morisky-Green-Levine. El test BMQ muestra la misma adherencia que Morisky-Green-Levine al final del estudio. Hay que destacar que para el uso del test de BMQ es necesario un entrenamiento previo al inicio del estudio por parte del entrevistador. Al relacionar la adherencia con el genotipo del paciente no se encuentra ninguna diferencia significativa.
  
9. En este estudio piloto, se identifica que más del 50% de los pacientes utilizaban al menos un fármaco inadecuado, si se tiene en cuenta la ruta de metabolización del fármaco y la genética del enfermo. En el caso del polimorfismo 2C9 se encuentran diferencias significativas, ya que el número de heterocigotos que tenían prescrito un principio activo que se metaboliza por la ruta 2C9 era superior a los homocigotos. Esto podría ser la causa de la menor incidencia de RNM efectividad en este grupo de pacientes.
  
10. El coste total del seguimiento atendiendo al tiempo invertido, pruebas analíticas y materiales de educación sanitaria fue de 8 €/paciente/mes. Sumando el coste del genotipado, se incrementa en 10 € más por paciente que se incorpora al estudio.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):533-43.
2. Doucette, WR; McDonough, RP; Klepser, D; McCarthy R. Comprehensive Medication Therapy Management: Identifying and Resolving Drug-Related Issues in a Community Pharmacy. *Clin Ther* 2005;27(7):1104-11.
3. Guía práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Foro Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. 2010. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/Inicio/atencionfarmaceutica/forofarmaciacomunitaria/Documents/ATFC\\_Guia%20FORO.pdf](http://www.portalfarma.com/Inicio/atencionfarmaceutica/forofarmaciacomunitaria/Documents/ATFC_Guia%20FORO.pdf). Fecha de acceso: Marzo 2013
4. Berga Culleré C, Gorgas Torner MQ, Altimiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martín M, Capdevila Sunyer M. Detecting adverse drug events during the hospital stay. *Farm Hosp* 2009;33(6):312-23.
5. Baena MI, Martínez-Olmos J, Faus MJ, Fajardo P, Martínez-Martínez F. El seguimiento farmacoterapéutico: un componente de la calidad en la atención al paciente. *Ars pharm* 2005; 46 (3): 213-232.

6. Comité de Consenso. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48 (1):5-17.

7. Fernández Llimós F, Faus MJ. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter* 2005; 3(4):167-168.

8. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain). *Pharmacotherapy follow-up: the Dader Method (3rd revision: 2005)*. *Pharmacy Practice* 2006;4(1):44-53.

Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pharmacy/v4n1/giaf.pdf>. Fecha acceso: Abril 2012.

9. Bicas Rocha K, Campos Vieira N, Calleja MA, Faus MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(2): 49-57.

10. Chumney EC, Robinson LC. Efectos de las intervenciones del farmacéutico en pacientes polimedicados. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 103-109.

11. Armando P, Uema S, Sola N. Valoración de la satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim farmacoter* 2005; 3(4): 205-212.

12. Hidalgo Cabrera J, Cámara Núñez D, Baena MI, Fajardo PC, Martínez-Martínez F. Barreras para la implantación del seguimiento farmacoterapéutico en las farmacias comunitarias de Granada (España). *Seguim farmacoter* 2005; (3):144-149.

13. Ruiz García E. Receta electrónica y adherencia al tratamiento farmacoterapéutico en pacientes dislipémicos (ADREDIS). Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Junio 2011.

Disponible en: <http://www.melpopharma.com/wp-content/uploads/2013/04/esteban-ruiz-garcia.pdf>. Fecha de acceso: Enero 2013.

14. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro AR, Merino EM, Martínez FM, Dader MJ. Effect of pharmacist involvement in adherence to medications in patients with high to moderate cardiovascular risk (Study EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). *Aten Primaria* 2011;43(5):245-53.

15. Russell L, Rothman RL, So SA, Shin J, Malone RM, Bryant B, Dewalt DA, Pignone MP, Dittus RS. Labor characteristics and program costs of a successful diabetes disease management program. *Am J Manag Care* 2006;12(5):277-83.

16. Gastelurrutia MA, Faus MJ. Providing patient care in community pharmacies in Spain. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2105-10.

17. Zardain E, del Valle MO, Loza MI, García E, Lana A, Markham WA, López ML. Psychosocial and behavioural determinants of the implementation of Pharmaceutical Care in Spain. *Pharm World Sci* 2009;31(2):174-82.
  
18. Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The problem of arterial hypertension in Spain. *Rev Clin Esp* 2002;202(1):12-5.
  
19. Guyton y Hall. El corazón. Tratado de Fisiología médica. Unidad III. 12<sup>a</sup> ed. 2011.
  
20. Guyton y Hall. La circulación. Tratado de Fisiología médica. Unidad IV. 12<sup>a</sup> ed. 2011.
  
21. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, Lou Arnal S. Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 Study. *Med Clin (Barc)* 2008;130(18):681-7.
  
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.

23. Sánchez Rodríguez A, Sánchez Ledesma M, González C. Hipertensión arterial. Relevancia epidemiológica. Tratamiento farmacológico. Indicaciones. Criterios de respuesta. Asociaciones. Efectos secundarios.0 Interacciones. Situaciones de especial relevancia. *Medicine* 2005; 9(46):3050-3061.
24. Chobanian AV, Bakris GL. The Nacional High Blood Pressure Educations Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206-52.
25. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, GarcíaPuig J, Zarco J, Llisterri JL, Sanchís C, Abarca B, Palomo V, Gomis R, Otero A, Villar F, Honorato J, Tamargo J, Lobos JM, Macías-Núñez J, Sarría A, Aranda P, Ruilope LM. Evaluation and management of hypertension in Spain. A consensus guide. *Med Clin (Barc)* 2008;131(3):104-16.
26. Flores L, Segura C. Seguimiento Farmacoterapéutico con el Método Dáder en un grupo de pacientes con hipertensión arterial .*Seguim Farmacoter* 2005; 3(3): 154-157.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. Instituto Información S.N.S Encuesta Nacional de salud 2001.  
Disponible en: [www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/para\\_imprimir.pdf](http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/para_imprimir.pdf).  
Fecha acceso: Marzo 2013.

28. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: world Health Organization, 1998.

Disponible en: [http://www.who.int/whr/1998/en/whr98\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf). Fecha acceso: Marzo 2013.

29. Zhu S, Heshka S, Wang Z. Combination of BMI and Waist circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obesity Research* 2004;12:6333-645.

30. Nacional Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI): Nacional Cholesterol Education Program. November 1985.

Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/>. Fecha acceso: Marzo 2013.

31. Robledo de Dios T, Ortega Sánchez R, Cabezas Peña C. Recomendaciones sobre estilos de vida. *Aten Primaria* 2003; 32(supl 2):30-44.

32. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 2001;344(1): 3-10.

33. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and

Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107(24):3109-16.

34. Catálogo de medicamentos. Colección Consejo Plus 2013. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

35. Robinson JD, Segal R, Lopez LM, Doty RE. Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice. *Ann Pharmacoter* 2010;44(1):88-96.

36. Lee W, Yi PT, Kong KW, Chan PK, Kwok FL. Impact of pharmacy outreach services on blood pressure Management in the elderly community of Hong Kong. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13(1):175-81.

37. Rosinach Bonet J, García- Jiménez E. Seguimiento farmacoterapéutico desde una farmacia comunitaria en pacientes hipertensos no controlados. *Farmacéuticos comunitarios* 2010;2(1):6-9. Diploma de Estudios Avanzados. Universidad de Granada. Junio 2008.

Disponible en:  
[http://www.melpopharma.com/wpcontent/uploads/2013/04/Jordi\\_Rosinach\\_Bonet.pdf](http://www.melpopharma.com/wpcontent/uploads/2013/04/Jordi_Rosinach_Bonet.pdf). Fecha de acceso: Enero 2013.

38. Molina Moya, M<sup>a</sup> Luisa. Efecto de la intervención farmacéutica sobre los valores de presión arterial de pacientes en una oficina de farmacia de la Comunidad Valenciana. Diploma de Estudios Avanzados. Universidad de Granada. Junio 2008.

Disponible en:

[http://www.melpopharma.com/wpcontent/uploads/2013/04/Marisa\\_Molina\\_Moya](http://www.melpopharma.com/wpcontent/uploads/2013/04/Marisa_Molina_Moya)

Fecha de acceso: Enero 2013.

39. Amariles P, Sabater-Hernández D, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MÁ, Prats-Más R, Marín-Magán F, Galán-Ceballos JA, Jiménez-Martín J, Faus MJ. Effectiveness of Dader Method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. *J Manag Care Pharm* 2012;18(4):311-23.

40. Lecture Notes for chemistry.

Disponible en: <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/genbio/chemnot.html>.

Fecha de acceso: Enero 2013

41. Sudbery P. Introducción a la estructura del genoma humano en: Sudbery, P *Genética Molecular Humana*. Pearson Educación, S.A., Madrid, 2004. Pág. 27-50.

42. Proyecto Biosfera.

Disponible en:  
<http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/2bachillerato/genetica/contenido8.htm>. Fecha de acceso: Enero 2013

43. Sudbery P. La secuencia del genoma humano en: Sudbery, P *Genética Molecular Humana*. Pearson Educación, S.A., Madrid, 2004. Pág. 91-141.

44. Robert L Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. Thompson & Thompson. Patterns of Single-Gene Inheritance en: *Genetics in medicine*.-6th rev.ed.2004. Philadelphia. Pág. 51-77.

45. Humma LM, Terra SG. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(13):1241-52.

46. H Court M. Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Tufts University Homepage. Boston (USA).  
Disponible en: [www.tufts.edu](http://www.tufts.edu). Fecha de acceso: Enero 2013.

47. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med* 2007; 120:S10-S20.

48. Ma MK, Woo MH, McLeod HL. Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(21):2061-9.

49. Cavallari H., Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2011;4 123-136.

50. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, García-Agúndez JA. The role of CYP2C19 polymorphism in the development of adverse effects to drugs and the risk for diseases. *Med Clin (Barc)* 2006;126(18):697-706.

51. Chialda L, Griffith LS, Heining A, Pahl A. Prospective use of CYP pharmacogenetics and medication analysis to facilitate improved therapy- a pilot study. *Per Med* 2008 5(1): 37-35.

52. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:525-538.

53. Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuijpers PM, Neef C, Bast A, Bekers O, Koek GH. Review article: The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Supp 12:211-9.

54. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004;50(2):195-200.

55. Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A,

---

Manolopoulos VG. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(4):419-26.

56. Menoyo A, del Río E, Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct* 2006;24(5):381-5.

57. Kim YM, Yoo SH, Kang RY, Kim MJ, Bae YY, Lee YK, Jeon SJ, Chon KJ, Shin SM, Kim SG, Park KH, Son IJ. Identifying drugs needing pharmacogenetic monitoring in a Korean hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(2):166-75.

58. Oliveira E, Marsh S, van Booven DJ, Amorim A, Prata MJ, McLeod HL. Pharmacogenetically relevant polymorphism in Portugal. *Pharmacogenomics* 2007;8:703-12.

59. Crecenti A, Mas S, Gassó P, Baiget M, Bernardo M, Lafuente A. Simultaneous genotyping of CYP2D6 \*3, \*4, \*5 y \*6 polymorphisms in a Spanish population through multiplex long polymerase chain reaction and minisequencing multiplex single base extension analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(10):992-7.

60. Sinues B, Vicente J, Fanlo A, Vasquez P, Medina JC, Mayayo E. CYP3A5\*3 and CYP3A4\*1B allele distribution and genotype combinations: differences between Spaniards and Central Americans. *Ther Drug Monit* 2007;29:412-6.

61. Garsa AA, McLeod HL, Marsh S. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping by Pyrosequencing. *BMC Med Genet* 2005;6:19.

62. García-Martín E, Martínez C, Pizarro RM, García-Gamito FJ, Gullsten H, Raunio H. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:196-204.

63. Correia C, Santos P, Coutinho AM, Vicente AM. Characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6 and ABCB1 gene polymorphisms in a Portuguese population sample. *Cell Biochem Funct* 2009;27:251-5.

64. Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol* 2006;44(2):107-18.

65. Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P. Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs. *Farm Hosp* 2011;35(2):84-92.

66. Monografía Labetalol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Abril 2013.

67. Monografía Metoprolol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Agosto 2012.

68. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998;87(3):289-94.

69. Monografía Atenolol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Agosto 2012.

70. Jari J. Lija, Kari Rasca. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(6):659-663.

71. Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003;53(12):814-22.

72. Monografía Esmolol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Octubre 2012.

73. Monografía Nadolol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Marzo 2013.

74. Tsikouris JP, Cox CD. A review of class III antiarrhythmic agents for atrial fibrillation: maintenance of normal sinus rhythm. *Pharmacotherapy* 2001;21(12):1514-29.

75. Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:269-72.

76. Monografía Propranolol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Febrero 2012.

77. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witteman JC, Hofman A. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:45-50.

78. Fux R, Mörike K, Pröhmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:378-87.

79. Shin J, Jhonson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):874-87.

80. Scheen AJ. Pharma-clinics medication of the month. Nebivolol (Nobiten). *Rev Med Liege* 2001;56(11):788-91.

81. Wojciechowski D, Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(4):471-9.

82. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, Turgeon J, Lacourciere Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:575-82.

83. Monografía Carvedilol.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Julio 2012.

84. Minushkina LO, Zateishchikova AA, Zateishchikov DA, Mankhaeva BB, Savel'eva EG, Kochkina MS, Brovkin AV, Nikitin AG, Nosikov VV, Sidorenko BA. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2008;48(3):20-6.

85. Katoh M, Nakajima M. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(11-12):843-52.

86. Monografía Nimodipino.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Septiembre 2012.

87. Monografía Verapamilo.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Julio 2012.

88. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Choi SH, Min BH, Shin KH, Chun BG, Shin JG, Park JY. Effect of CYP3A5\*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):646-56.

89. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, Brophy VH, Alcaraz J, Richard E, Bakris GL, Middleton JP, Norris KC, Wright J, Hiremath L, Contreras G, Appel LJ, Lipkowitz MS; AASK Study Investigators. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol*

2010;31(2):95-103.

90. Langaee TY, Gong Y, Yarandi HN, Katz DA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Johnson JA. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(3):386-91.

91. Monografía Lisinopril.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Diciembre 2012.

92. Barkin RL, Barkin D. Pharmacologic management of acute and chronic pain: focus on drug interactions and patient-specific pharmacotherapeutic selection. *South Med J* 2001;94(8):756-70.

93. Monografía Candesartán.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Febrero 2013.

94. Monografía Telmisartán.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Febrero 2013.

95. Monografía Doxazosina.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Marzo 2013.

96. Monografía Prazosina.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Abril 2012.

---

97. Monografía Hidroclorotiazida.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Abril 2012.

98. Kusama M, Maeda K, Chiba K, Aoyama A, Sugiyama Y. Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates from In Vitro Data. *Pharma Res* 2009;26(4): 822-35.

99. Monografía Espironolactona.

Disponible en: [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com). Fecha de acceso: Mayo 2012.

100. Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, Meineke I, Tuchen F, Kirchheiner J. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:557-66.

101. Werner D, Werner U, Meybaum A, Schmidt B, Umbreen S, Grosch A, Lestin HG, Graf B, Zolk O, Fromm MF. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:323-32.

102. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2004.

Disponible en :  
[http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/). Fecha  
acceso: Marzo 2013.

103. NCCPC (The National Collaborating Centre for Primary Care) Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Guideline January 2009.

104. Munroe WP, Kunz K, Dalmady-Israel C, Potter L, Schonfeld WH. Economic evaluation of pharmacist involvement in disease management in a community pharmacy setting. *Clin Ther* 1997;19(1):113-23.

105. García-Jiménez, E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Octubre 2003.

Disponible en: <http://www.melpopharma.com/wp-content/uploads/2013/04/emilio-garcia-jimenez.pdf>. Fecha de acceso: Abril 2013.

106. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GT, Tugwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. En: *Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid; Díaz de Santos: 1989; 250-290.

107. Morisky DE, LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.

108. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37(2):113-24.

---

109. Ben AJ, Neumann CR, Menque SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica* 2012;46(2):279-89.

110. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, Atienza Martín F, Gros García T, Espinosa García J. Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in Spain between 1984 and 2005. *Aten Primaria* 2006;38(6):325-32.

111. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994;102:532-536.

112. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

113. 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.

114. Encuesta Nacional de Salud España 2006.

Disponible

en:

<http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/encuestaNacionalSalud2006.pdf>. Fecha acceso: Marzo 2012.

115. Indicadores de salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea.

Disponible en:

<http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf>. Fecha de acceso: Marzo 2012.

116. Gavrilá D, Salmerón D, Egea-Caparrós JM, Huerta JM, Pérez-Martínez A, Navarro C. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health* 2011;11:562.

117. Lean M, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311(6998):158-61.

118. Wei YL, Peng X, Ma YT, Yang YN, Xie X, Fu ZY, Ma X, Li XM, Huang Y, Chen Y. Relationship between the prevalence study of smoking and metabolic syndrome among the males of Uygur and Kazakh in Xinjiang. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(12):810-4.

119. Morillo MG, Amato MC, Cendon Filha SP. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and nonsmokers. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(4):504-11.

120. G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, M. Burnier, M. J. Caulfield. Revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión: documento de la Sociedad europea de Hipertensión. *J Hypertens* 2009; 27(11):2121–58.

121. Carter BL, Doucette WR, Franciscus CL, Ardery G, Kluesner KM, Chrischilles EA. Deterioration of blood pressure control after discontinuation of a physician-pharmacist collaborative intervention. *Pharmacotherapy* 2010; 30(3): 228-35.

122. Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Ashville Project: clinical en economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc* 2008; 48(1):23-31.

123. Al Mazroui NR, Kamal MM, Ghabash NM, Yacout TA, Kole PL, McElnay JC. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(5):547-57.

124. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Lewanczuk RZ, Spooner R, Johnson JA. Effect of adding pharmacists to primary care teams on blood pressure control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes care* 2011;34(1):20-6.

125. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm*

2011;33(1):132-40.

126. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011;171(16):1441-53.

127. Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, Guerra MM, Egea B. A Pharmacotherapy Follow-Up Program in Patients with Type-2 Diabetes in Community Pharmacies in Spain. *Pharm World Sci* 2006;28(2):65-72.

128. Armor BL, Britton ML, Dennis VC, Letassy NA. A review of pharmacist contributions to diabetes care in the United States. *J Pharm Pract* 2010;23(3):250-64.

129. Charrois TL, Zolezzi M, Koshman SL, Pearson G, Makowsky M, Durec T, Tsuyuki RT. A systematic review of the evidence for pharmacist care of patients with dyslipidemia. *Pharmacotherapy* 2012;32(3):222-33.

130. Fernández-Bergés D et al. Metabolic Syndrome in Spain: Prevalence and Coronary Risk Associated With Harmonized Definition and WHO Proposal. *DARIOS Study Rev Esp Cardiol* 2012;65(3):241–248.

131. Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial

elevada en la población española de 50 años o más .Med Clin (Barc) 2008; 131(4): 125-9.

132. Armando P, Semería N, Tenllado M, Sola N. Pharmacotherapeutic follow-up of patients in community pharmacies. Aten Primaria 2005;36(3):129-34.

133. King BP, Khan TI, Aithal GP, Kamali F, Daly AK. Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism. Pharmacogenetics 2004;14:813-22.

134. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta y Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? Medicina de Familia (And) 2000;1: 13-19.

135. Vázquez V, Chacón J, Espejo J, Faus MJ. Resultados del Seguimiento Farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. Seguin Farmacoter 2004, 2(3):189-194.

136. Zanger UM, Klein K, Richter T, Toscano C, Zukunft J. Impact of genetic polymorphism in relation to other factors on expression and function of human drug-metabolizing p450s. Toxicol Mech Methods 2005;15(2):121-4.

137. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Influence of genetic variation in CYP3A4 and ABCB1 on dose decrease or

switching during simvastatin and atorvastatin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Jan;19(1):75-81.

138. Sanz Granda A. Los costes en la evaluación de intervenciones farmacéuticas. *Farmacéuticos comunitarios* 2011;3(4):166-169.

139. Moczygamba LR, Barner JC, Lawson KA, Brown CM, Gabrillo ER, Godley P, Johnsrud M. Impact of telephone medication therapy management on medication and health-related problems, medication adherence, and Medicare Part D drug costs: a 6-month follow up. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(5):328-38.

140. Scott A, Tinelli M, Bond C, Community Pharmacy Medicines Management Evaluation Team. Costs of a community pharmacist-led medicines management service for patients with coronary heart disease in England: healthcare system and patient perspectives. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):397-411.

141. McDonough RP, Harthan AA, McLeese KE, Doucette WR. Retrospective financial analysis of medication therapy management services from the pharmacy's perspective. *J AM Pharm Assoc* 2010; 50(1):62-6.

142. Houle SK, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: an evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists-Hypertension (SCRIPT-HTN). *Pharmacotherapy* 2012;32(6):527-37.

143. O'Connor SK, Ferreeri SP, Michaels NM, Greco AJ, Viera AJ, Faruki H, McLeod HL, Roederer MW. Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy. *Pharmacogenomics* 2012;13(8):955-62.

144. Allison M. US pharmacies broaden access to pharmacogenetic tests. *Nat Biotechnol* 2010;28(4):299-300.

145. van Wieren-de Wijer DB, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Stricker BH, Kroon AA, de Leeuw PW, Bozkurt O, Klungel OH. Recruitment of participants through community pharmacies for a pharmacogenetic study of antihypertensive drug treatment. *Pharm World Sci* 2009;31(2):158-64.

146. Padgett L, O'Connor S, Roederer M, McLeod H, Ferreri S. Pharmacogenomics in a community pharmacy: ACT now. *J Am Pharm Assoc* 2011;51(2):189-93.

147. Rodríguez-Chamorro MA, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro A, Pérez Merino EM, Martínez-Martínez F. Adaptación del estado de situación al documento de consenso en atención farmacéutica definido por FORO. *Ars Pharm* 2011; 52(suppl 1): 35-39.



## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. Protocolo de medida de la Presión arterial.

#### Condiciones del paciente

##### RELAJACION FISICA

- Evitar ejercicio físico previo.
- Reposo durante 5 minutos antes de la medida.
- Evitar actividad muscular isométrica: sedestación, espalda y brazo apoyados, piernas no cruzadas.
- Evitar medir en casos de disconfort, vejiga repleccionada, etc.

##### RELAJACIÓN MENTAL

- Ambiente tranquilo y confortable.
- Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas.
- Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar.

#### Desarrollo de la medida

##### COLOCACIÓN DEL MANGUITO

- Seleccionar el brazo con PA más elevada, si lo hubiese.
- Ajustar sin holgura y sin que comprima.
- Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman.
- Dejar libre la fosa antecubital para que no toque el fonendoscopio.
- El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria

braquial.

- El manguito debe quedar a la altura del corazón; no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador.

#### TECNICA

- Establecer primero la PAS por palpación de la arterial radial. Inflar el manguito 20 mmHg por encima de la PAS estimada.
- Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/segundo. Usar la fase I de Korotkoff para la PAS y la V (desaparición) para la PAD
- Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo, que abra y cierre la mano 5-10 veces; después, insuflar el manguito rápidamente.
- Ajustar a 2 mmHg, no redondear las cifras a los dígitos 0 ó 5.

#### MEDIDAS

- Dos medidas mínimo (promediadas); realizar tomas adicionales si hay cambios >5 mmHg (hasta 4 tomas que deben promediarse juntas).
- Presión arterial a tiempo cero (P0): es la que tiene el paciente en el momento inmediatamente anterior a la hora de la toma del medicamento. Es el pico máximo de los valores de presión arterial.
- Presión arterial a Tma (P1)x: es la que debe aparecer en el momento en el que debe darse la máxima acción del efecto antihipertensivo del medicamento, según bibliografía. Este pico debe ser determinado en la práctica porque cada paciente responde al tratamiento de manera individual.
- Con politerapia se deben anotar los valores de Tmáx de cada uno de los medicamentos.

- Presión arterial a las 8 horas de P0 (P2): a lo largo del día, pueden buscarse otros valores para determinar si la duración del tratamiento es la que necesita el paciente y determinar qué porcentaje de las 24 horas del día tiene el paciente sus valores de presión arterial correctos.

## ANEXO 2. Medida de la glucemia y colesterol total.

### ACCU-CHEK Aviva

#### **Obtención de sangre capilar de la yema del dedo**

- Colóquese unos guantes de látex antes de tomar la muestra de sangre.
- Limpiar la zona de punción con alcohol 96° y algodón.
- Desenroscar el capuchón estéril.
- Ajustar la profundidad de punción: en caso de menores de 1 año utilizar exclusivamente la profundidad de punción baja o media.
- Sujete el dispositivo de punción desechable entre el dedo índice, el dedo corazón y el pulgar.
- Colóquelo en el lugar deseado presionándolo firmemente.
- Apriete el botón disparador con el pulgar hasta el tope.
- Elimine el dispositivo de función en el contenedor de residuos biológicos.

#### **Programar el medidor**

- Prepare su dispositivo de punción.
- Insertar el chip de codificación. Compruebe que el medidor esté apagado.
- Dé la vuelta al chip de codificación de tal forma que no se vea el número de código, insértelo entonces en la ranura hasta el tope.
- Cada vez que se empiece una nueva caja de tiras reactivas se debe cambiar el chip.

#### **Realizar un análisis de glucosa en sangre**

- Prepare su dispositivo de punción.

- Lávese las manos y séqueselas. Saque una tira reactiva del tubo de tiras reactivas y ciérrelo bien.
- Inserte la tira reactiva en el medidor. El medidor se encenderá.
- Asegúrese de que el código que aparece en la pantalla es el mismo del tubo de tiras reactivas.
- Cuando el símbolo de la gota de sangre empieza a parpadear, obtenga una gota de sangre de la yema de su dedo.
- Apriete ligeramente el dedo para provocar el flujo de la sangre y obtener una gota de sangre.
- Toque el extremo delantero de la zona amarilla de la tira reactiva con la gota de sangre. No deposite sangre sobre la tira reactiva.
- El reloj parpadeante indica que la tira reactiva contiene suficiente sangre. Si no parpadea puede aplicar sangre de nuevo en un espacio de cinco segundos.
- Una vez aparezca el resultado, deseche la lanceta y la tira reactiva usadas en el contenedor de residuos biológicos.

## ACCUTREND® GCT

### **Programar el medidor**

- Introducir la codificación siempre que se abra un nuevo tubo de tiras reactivas.
- Conectar el medidor: Pulse la tecla ON/OFF.
- Después del Test de funcionamiento la palabra CODE parpadea en la pantalla. Aparecerá un número antiguo de tres dígitos.
- Extraiga la tira de codificación del envase y sosténgala entre el pulgar y el dedo índice con la flecha hacia arriba. No toque la raya negra transversal.
- Con la tapa cerrada, introduzca la tira de codificación en la ranura hasta el tope y vuelva a retirarla inmediatamente. Se escuchará un pitido de confirmación. La pantalla muestra un código de tres dígitos. El aparato ha registrado y memorizado el código.

### **Realizar un análisis de colesterol en sangre**

- Prepare su dispositivo de punción.
- Lávese las manos y séqueselas. Saque una tira reactiva del tubo de tiras reactivas y ciérrelo bien.
- Conectar el medidor: Pulse la tecla ON/OFF. Cuando el mensaje CODE parpadea el aparato está listo para la medición.
- Extraiga una tira reactiva y cierre bien el envase.
- Con la tapa cerrada inserte en la ranura la tira reactiva con el cuadrado amarillo hacia arriba hasta que encaje y deje de verse la marca CHOL impresa en la tira reactiva.
- Levante la tapa. Deposite la gota de sangre sobre la zona amarilla cubriéndola completamente y sin tocarla con el dedo.

- Cierre la tapa inmediatamente. El segundero empieza la cuenta atrás. Tras una señal acústica en la pantalla aparece el valor obtenido.
- Levante la tapa y tire la tira reactiva en el contenedor de residuos biológicos.

### ANEXO 3. Medida del IMC y del IC

#### CÁLCULO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg.)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

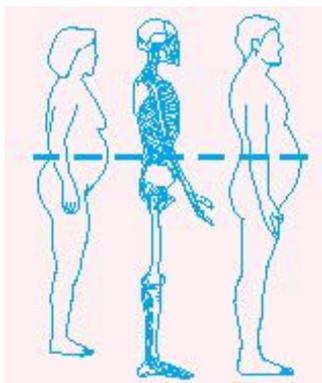
Método de pesada: la persona debe estar de pie, con las extremidades superiores relajadas a lo largo del cuerpo, extendidas, con el peso del cuerpo repartido en las dos piernas por igual, descalzo, y con poca ropa (sin ropa de abrigo). Siempre que sea posible, la persona se pesará a la misma hora y con la vejiga urinaria vacía.

Medir la altura: se realiza con la persona de pie, descalza y con los talones, los glúteos, la espalda y la región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro. Se debe pedir a la persona que en el momento de la medición realice una inspiración profunda para compensar el acortamiento de los discos intervertebrales.

#### MEDICIÓN DE LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA

Se mide con la persona de pie, tomando como referencia las estructuras óseas.

Colocar el centímetro horizontalmente alrededor del abdomen a la altura de la cresta íliaca (Figura 1).



Toma de la medida de la circunferencia de la cintura.

Posición del metro para medir la circunferencia de la cintura en adultos.

Antes de tomar la medida debemos asegurarnos que la cinta está bien colocada (paralela a la superficie de la tierra) y ciñéndola al cuerpo sin comprimir la piel. La toma de la medida se realiza al final de una expiración normal.

Los valores adecuados son de <102 cm para hombres y <88 cm para mujeres.

ANEXO 4. Test de Morisky Green-Levine

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?  Si  No

¿Toma los fármacos a la hora indicada?  Si  No

Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?  Si  No

Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?  Si  No

Este test determina si el paciente es incumplidor en el caso de contestar incorrectamente a una de las cuatro preguntas anteriores.

ANEXO 5: Breve Cuestionario de Medicación (BMQ)

1. Por favor, enumere todos los medicamentos que tomó la semana pasada. Para cada medicamento enumerado, por favor, responda a las siguientes preguntas (a-g):

- a. Nombre del medicamento.
- b. ¿Cuántos días lo tomó usted?
- c. ¿Cuántas veces al día lo tomó?
- d. ¿Cuántas pastillas tomó cada vez?
- e. ¿Cuántas veces dejó de tomar una pastilla?
- f. ¿Por qué razón la tomaba usted?
- g. ¿Cómo le funcionan los medicamentos? (1= bien, 2=normal, 3=mal)

a)_____	b)___	c)___	d)___	e)___	f)_____	g)___
_____	___	___	___	___	_____	___
_____	___	___	___	___	_____	___
_____	___	___	___	___	_____	___
_____	___	___	___	___	_____	___
_____	___	___	___	___	_____	___
_____	___	___	___	___	_____	___

2. ¿Le molesta de algún modo alguno de sus medicamentos? SI\_\_\_ NO\_\_\_

SI RESPONDE SI, por favor indique debajo el nombre del medicamento y cuánto le

molesta.

¿Cuánto le molesta?

Medicamento   Mucho   Algo   Un poco   Nada   ¿De qué modo le molesta?

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

3. Debajo hay una lista de problemas que la gente puede tener a veces con sus medicamentos. Por favor, indique cómo le afecta cada uno de los siguientes.

Mucho   Algo   Nada   ¿Qué medicamento?

a. Abrir o cerrar el bote de medicamentos. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

b. Leer la letra impresa en el bote. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

c. Recordar tomar todas las pastillas. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

d. Conseguir sus medicamentos a tiempo. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

e. Tomar tantas pastillas al mismo tiempo. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

## PROCEDIMIENTO DE VALORACIÓN DEL TEST BMQ

Análisis del régimen (preguntas 1a-1e).

¿El paciente falló en identificar su medicación en la pregunta inicial?... 1= si 0= no

¿El paciente paró o interrumpió la terapia debido a una reposición  
tardía de la medicación o alguna otra razón? ..... 1= si 0= no

¿El paciente relató alguna omisión de día o de dosis?..... 1= si 0= no

¿El paciente disminuyó la cantidad prescrita por dosis?..... 1= si 0= no

¿El paciente tomó alguna dosis suplementaria o más  
medicación de la prescrita? ..... 1= si 0= no

¿El paciente respondió “no sé” a alguna pregunta?..... 1= si 0= no

¿El paciente rechazó contestar a alguna pregunta?..... 1= si 0= no

NOTA: Resultados  $\geq 1$  indican potencial incumplimiento.

Análisis de creencias (preguntas 1g y 2-2a).

¿El paciente contestó “mal” o “no sé” en respuesta a la pregunta 1g?.....1= si 0= no

¿El paciente indicó el nombre de algún medicamento que le molestara?..1= si 0= no

NOTA: Resultados  $\geq 1$  indican posibles barreras en las creencias.

Análisis de memoria (preguntas 1c y 3c).

¿El paciente recibe un régimen múltiple de dosis (2 o más veces al día)?..1= si 0= no

¿El paciente respondió “mucho” o “algo” en la pregunta 3c?.....1= si 0= no

NOTA: Resultados  $\geq 1$  indican posibles barreras en la memoria.

FECHA:                      NOMBRE(Nº):                      SEXO:                      EDAD:                      PESO:                      IMC:                      Alergias:

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS				EVALUACIÓN				I.F	
Inicio	Problemas de Salud	Controlado	Preocupado	Inicio	Medicamento (p.a.)	Pauta prescrita	Pauta usada	PROCESO	RESULTADOS				(fecha)
								Sospecha PRM	N	E	S	Sospecha RNM	
	A												
	B												
	C												
	D												
	E												
	F												
	G												
	H												
	I												
	J												

<b>OBSERVACIONES:</b>	<b>PARÁMETROS</b>

## ANEXO 7. Consentimiento informado

Título del estudio:

ESTUDIO PILOTO DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA SOBRE EL EFECTO FARMACOGÉNICO DEL CYP 2C9, 2D6 Y 3A4 Y EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA.

Yo,.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (el investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera
- 2.- Sin tener que dar explicaciones
- 3.- Sin que esto repercuta en mi asistencia farmacéutica

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha:.....Firma del paciente \_\_\_\_\_

Fecha:.....Firma del investigador \_\_\_\_\_

## ANEXO 8. Recogida de datos

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Nº cuestionario:

Nombre: \_\_\_\_\_ Nº : \_\_/\_\_/\_\_

MESES	FECHA	TIEMPO inicio Ti	TIEMPO final Tf	(Tf-Ti) (minutos)	CONCEPTO	FIRMA
NOVIEMBRE						
DICIEMBRE						
ENERO						
FEBRERO						
MARZO						
ABRIL						
MAYO						
JUNIO						

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Nº cuestionario:

Tel. \_\_\_\_\_

Nº: 30/322/\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha nacimiento: \_\_\_\_\_

Estado civil:  con pareja  sin pareja

Sexo: \_\_\_\_\_ Nivel educativo: \_\_\_\_\_

Etnia:  Caucásico  Africano  Sudamericano  Asiático  Otros

Peso: \_\_\_\_\_(Kg) Altura: \_\_\_\_\_(cm) Cintura: \_\_\_\_\_(cm)

Consumo alcohol (nº UBE): \_\_\_\_\_

Dieta:	Verduras y frutas (4/semana):	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
	Pescado(3/semana):	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
	Aceite Oliva y Cereales:	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
	Alim. Precocinados:	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Ejercicio físico (30 min-3/semana):  Sí  No

Tabaquismo:  Fumador  Ex-fumador  No fumador  
Fecha inicio: \_\_\_\_\_ Nº cigarrillos/día: \_\_\_\_\_

P<sub>0</sub> (mmHg): \_\_\_\_\_ P<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_ P<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

Glucemia basal(mg/dl): \_\_\_\_\_

Cumplimiento:  Cumplidor  No cumplidor

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Nº cuestionario:

Nombre: \_\_\_\_\_

Nº: \_\_/\_\_/\_\_

Problemas de salud	Fecha inicio	Medicamentos	Fecha inicio	PRM	RNM

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_ N° cuestionario: Tel. \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_ N° : \_\_/\_\_/\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha nacimiento: \_\_\_\_\_  < 45 años  45 – 64 años  
 > 45 años

Estado civil:  con pareja  sin pareja Sexo:  Hombre  Mujer

Nivel educativo:  Primaria  Secundaria  Superior  Sin estudios

Etnia:  Caucásico  Africano  Sudamericano  Asiático  Otros

Peso: \_\_\_\_\_ (Kg) IMC = \_\_\_\_\_  Bajo peso  Peso normal

Altura: \_\_\_\_\_ (cm)  Peso normal  Obesidad

IIC = \_\_\_\_ cm<sup>2</sup>  Sí Riesgo  No Riesgo

Consumo alcohol (n° UBE): \_\_\_\_\_  Sí  No

Dieta: Verduras y frutas (4/semana):  1  0  
Pescado(3/semana):  1  0  
Aceite Oliva y Cereales:  1  0  
Alim. Precocinados:  1  0

Total: \_\_\_\_\_  Sí  No

Ejercicio físico (30 min-3/semana):  Sí  No

Tabaquismo:  Fumador  Ex-fumador  No fumador  
Fecha inicio: \_\_\_\_\_ N° cigarrillos/día: \_\_\_\_\_

PAS/PAD (mmHg): \_\_\_\_\_  Normal  PreHTA  HTA

Glucemia(mg/dl): \_\_\_\_\_  70-90  91-120  >120

Genotipos: \_\_\_\_\_  Lento  Normal  Rápido

Cumplimiento:  Cumplidor  No cumplidor

N° fármacos antihipertensivos: \_\_\_\_\_

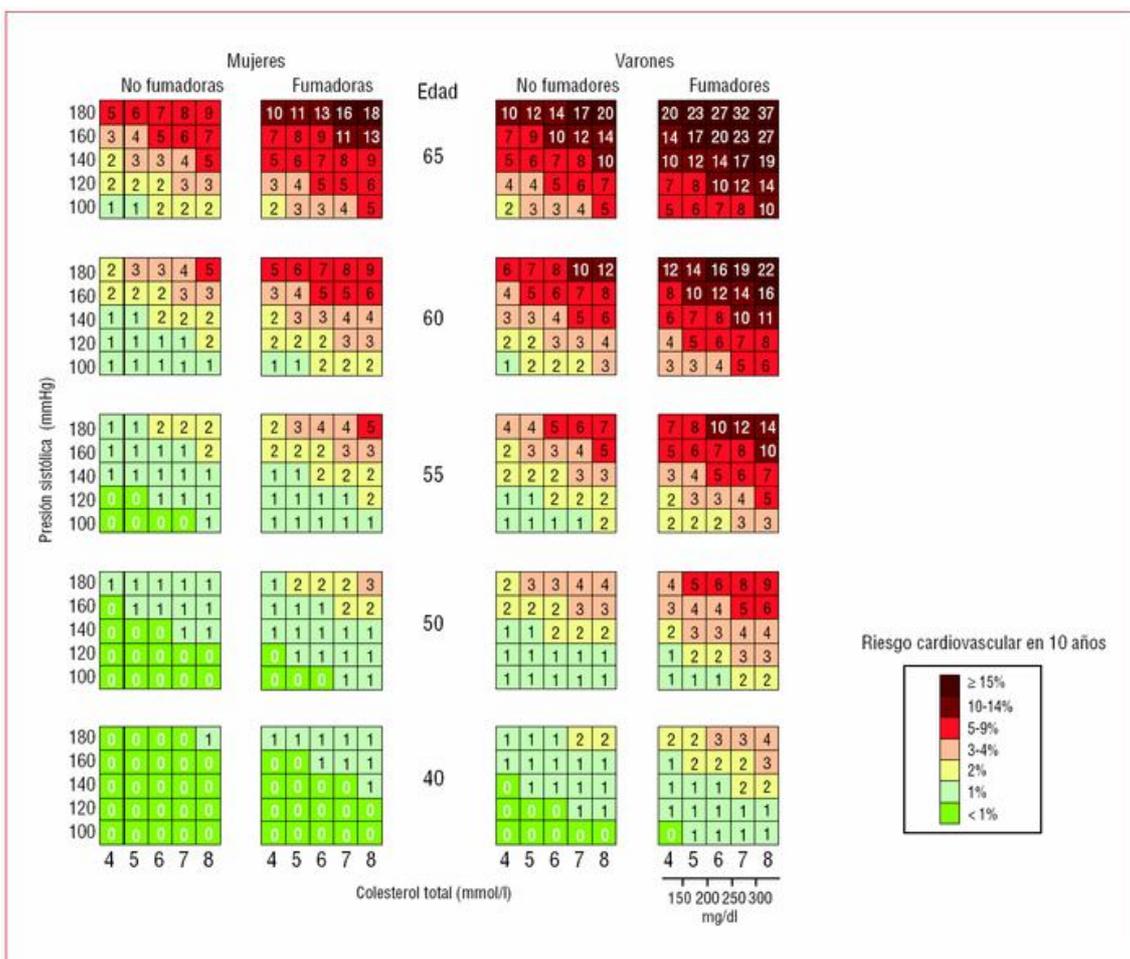
N° RNM total:

RNM 1: \_\_\_\_\_ RNM 2: \_\_\_\_\_ RNM 3: \_\_\_\_\_

RNM 4: \_\_\_\_\_ RNM 5: \_\_\_\_\_ RNM 6: \_\_\_\_\_

N° PRM total:

### ANEXO 9. Tabla Score



## ANEXO 10. Educación sanitaria

# MANTENGA UNA BUENA SALUD CARDIOVASCULAR



Rodríguez y Conesa, farmacia.

Hay determinados factores, como la hipertensión, diabetes, tabaquismo, colesterol alto, obesidad y sedentarismo, que aumentan la probabilidad de desarrollar en el tiempo un infarto (de corazón o cerebral), u otros trastornos circulatorios. Estos factores son denominados en su conjunto "factores de riesgo cardiovascular".

ALIMENTOS	RECOMENDADOS (a diario)	A LIMITAR (máximo 2-3 veces/semana)	DESACONSEJADOS (excepcionalmente)
CEREALES	Pan*, arroz*, galletas, pastas*, cereales y harinas (de preferencia integrales)	Pastas al huevo*	Croissants, magdalenas, galletas, donuts
FRUTAS, HORTALIZAS Y LEGUMBRES	Todas	Agucates*, aceitunas*, patatas fritas*	Patatas chips, coco
HUEVOS, LECHE Y DERIVADOS	Leche desnatada, yogur desnatado	Yogur semidesnatado, huevo entero (3 x semana), queso fresco, leche semidesnatada	Queso graso, flan, nata, leche entera
PESCADO Y MARISCO	Pescado azul*, atún*, pescado blanco, marisco de concha	Marisco, sardinas en lata*, calamares	Huevas de pescado, pescado frito en aceite no recomendado
CARNES	Pollo y pavo sin sal, conejo	Vaca, buey, ternera, cordero, cerdo, jamón	Hamburguesas, bacon, pato, ganso, paté, salchichas, vísceras
ACEITES Y GRASAS	Aceite de oliva	Aceites de girasol y maíz, margarinas vegetales	Tocino, aceite de palma, mantequilla, manteca de cerdo, aceite de coco
POSTRES	Repostería casera (con leche descremada), azúcar*, miel*, mermelada*	Caramelos, flan sin huevo, turrón, mazapán	Chocolate y pasteles, postres con leche entera, huevo, nata y mantequilla
FRUTOS SECOS	Nueces, dátiles, almendras, castañas, avellanas	Cacahuets	Cacahuets salados, coco
BEBIDAS	Zumos, infusiones, agua, café y té	Refrescos azucarados*	

\* En caso de hipertensión o sobrepeso limitar las porciones de los alimentos.  
Fuente: Recomendaciones dietéticas modificadas de la Sociedad Española de Aterioesclerosis. Plaza Pérez, I et al. Control de la colestrolémia en España, 2000. Rev Esp Cardiol 101(3). Núm. 3, Junio 2000:515-537.

### EL COLESTEROL

Sea bueno con su corazón. Coma menos grasas saturadas y menos colesterol.

¿Sabe usted cuál es su nivel de colesterol actual?

– Menos de 200 md/dL: ¡BUENAS NOTICIAS! Siga con su dieta habitual.  
– De 200 a 239 md/dL: ¡ALERTA! Es tiempo de hacer cambios en lo que come.

– 240 md/dL o más: ¡PELIGRO! Usted está en alto riesgo de tener las arterias y/o venas obstruidas, lo que puede provocar un ataque al corazón. Consulte con su médico o farmacéutico.



### LA TENSIÓN

Piense en su corazón. Coma menos sal y sodio. Cuide su tensión.

¿Sabe usted cuál es su presión arterial?

– Lo mejor es tener una presión arterial menor de 120/80 mmHg. Si su presión arterial es de 140/90 mmHg o más, consúltelo a su médico o farmacéutico.

– Tenga en cuenta que:

- Todos los alimentos enlatados, congelados, precocinados y comidas rápidas tienen sal.
- Compre los alimentos con etiquetas en las que se lee: "bajo contenido en sodio". Hágalo también con el agua y otras bebidas embotelladas.
- Cocine con la mitad de la cantidad de sal que usa normalmente (la cantidad permitida equivale a una cucharadita de café para todo el día).
- Utilice condimentos para mejorar el sabor como son el ajo, perejil, vinagre, limón y hierbas aromáticas (romero, tomillo...).
- No utilice condimentos que tengan sabor salado como son los cubitos de AVECrem y Starlux, entre otros.
- Quite el salero de la mesa, puede rellenarlo con una mezcla de hierbas y especias mejor que con sal.

### LA DIABETES

¿"Azúcar, alto"? ¡No, gracias!

Si usted es diabético le interesa saber que:



- El riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares es mayor en personas con un mal control de la diabetes
- ¿Sabe usted cuáles son sus valores de glucosa?  
Ayunas: 70-90 mg/dl: IDEAL.  
2 horas después de comer: 70-135 mg/dl: IDEAL.

- Utilizar correctamente sus medicamentos, llevar una alimentación saludable y hacer ejercicio físico, son los tres elementos básicos para conseguir controlar y mejorar su diabetes.

### EL PESO

Proteja su corazón y articulaciones. Cuide su peso

Está demostrado que los pacientes con sobrepeso presentan más enfermedad cardiovascular que las personas de peso normal.

Recuerde que si su IMC está por encima de 25 deberá tratar de bajar de peso. Pida ayuda a su médico o farmacéutico. (IMC: Índice de Masa Corporal.)



### LA ACTIVIDAD FÍSICA

¡Arriba los corazones! Digale sí a la actividad física

- La actividad física regular puede ayudarlo a que su corazón y pulmones funcionen mejor, a bajar la presión arterial, a bajar el colesterol en la sangre, y a controlar el peso y el apetito. Además le ayuda a relajarse y sentirse menos tenso, dormir mejor, tener más energía y sentirse mejor consigo mismo.
- Esfuércese por realizar alguna actividad física de 30 a 45 minutos por día, mínimo 3 ó 4 veces por semana. Si no tiene mucho tiempo, hágala en tres o cuatro periodos de 10 minutos.



### LA RUEDA DE LOS ALIMENTOS

SECOA® 2007



### EL TABACO Y EL ALCOHOL

Ayude a su corazón.

Deje de fumar y evite el consumo de alcohol

- Cuando se deja de fumar se reduce el riesgo de tener un ataque al corazón, derrame cerebral y enfermedades de los pulmones.
- La posibilidad de sufrir un infarto de corazón es 3 veces mayor en personas fumadoras.
- Hay un grupo de enfermedades cardíacas relacionadas totalmente con el consumo de alcohol. Si evita el consumo de alcohol verá como mejora el control de sus cifras de presión arterial.



## ANEXO 11. Recogida de muestra

- Se le pide al paciente que se enjuague la boca con un vasito de agua
- Se toma una torunda de nylon estéril, se desprecinta sin tocar el cabezal y se frota el interior de la mucosa bucal a la altura del moflete.
- Se etiqueta con un código alfanumérico correlativo y se guarda en el frigo a temperatura entre 3 y 8 °C hasta su posterior procesamiento.

## Resumen Teseo

La hipertensión presenta una enorme morbi-mortalidad y gastos sanitarios asociados en los países desarrollados. La farmacia comunitaria es el principal punto de dispensación de estos fármacos antihipertensivos. La variabilidad genética en la respuesta interindividual a los fármacos es una causa frecuente de ineficacia y toxicidad. Aunque la farmacogenética es una disciplina emergente, hasta la fecha no existen estudios farmacogenéticos dirigidos desde la farmacia comunitaria. **Materiales y Métodos.** En este trabajo se llevó a cabo el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) durante 6 meses en 37 pacientes ambulatorios que recibían su tratamiento antihipertensivo en una farmacia comunitaria. Estos pacientes además fueron genotipados para las variantes alélicas \*2 y \*3 del gen *CYP2C9* y \*1B del gen *CYP3A4* mediante discriminación alélica empleando sondas fluorescente. **Resultados.** La presión sistólica, el riesgo cardiovascular y la adherencia al tratamiento mejoraron como consecuencia del SFT. La mayoría de las interacciones entre fármacos fueron la administración conjunta de estatinas y bloqueantes de canales de calcio, cuyo metabolismo común implica la enzima *CYP3A4*. Se observó que los pacientes heterocigotos para el alelo *CYP2C9*\*2 mostraron unos valores cardiacos más elevados que los pacientes homocigotos ( $73,4 \pm 10$  pulsos/min frente a  $66,2 \pm 10$  pulsos/min, respectivamente;  $p=0.048$ ). Los portadores del alelo *CYP2C9*\*2 mostraron una menor tendencia a presentar resultados negativos asociados con la medicación por ineficacia que los pacientes homocigotos (50% frente a 78.9%;  $p=0.072$ ). Los resultados de este estudio demuestran que tanto la farmacogenética como el SFT pueden ser usados en la farmacia comunitaria para llevar un control más exhaustivo de la medicación del paciente ambulatorio hipertenso.