

TESIS DOCTORAL 2022

IMPACTO E IMPLANTACIÓN DE UN SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

MARÍA ISABEL VALVERDE MERINO

DIRECTORES:

DR. FERNANDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

DRA. M^a VICTORIA GARCÍA CÁRDENAS



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE GRANADA



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

**IMPACTO E IMPLANTACIÓN DE
UN SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA
DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA**

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

María Isabel Valverde Merino

Directores:

Dr. Fernando Martínez Martínez

Dra. M^a Victoria García Cárdenas

Granada, mayo 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Isabel Valverde Merino
ISBN: 978-84-1117-506-7
URI <https://hdl.handle.net/10481/77136>

VALORACIÓN PERSONAL Y AGRADECIMIENTOS

¿Qué es más importante - preguntó el Gran Panda - el viaje o el destino?

La compañía - dijo el Pequeño Dragón.

(James Norbury)

Finalizar el periodo de doctorado y todo lo que ha conllevado esta tesis doctoral supone cerrar una etapa de mi vida, llevándome en la mochila todo lo vivido en ella. Recuerdo la primera vez que me presenté a los *jefes* en el *superdespacho* de la planta -2, en un momento complicado para mí, disponible para trabajar en lo que fuera y sin siquiera imaginarme a lo que me llevaría. Me uní a este proyecto cargada de ilusiones y soñando poder contribuir con mis aportaciones a una mejor atención farmacéutica a los pacientes. Sin duda, el camino de doctorado es diferente a como lo planeamos; es una carrera de fondo que va tejiéndose a base de subidas alentadoras, pero también de bajadas en las que a veces pesan más los motivos de abandono que esa ilusión primera. Soy de las personas que defiendo el valor de los intentos, y apuesto porque los *procesos* muchas veces, si no todas, son tanto o más importantes que los resultados. Solo ahora, al echar la vista atrás y siendo consciente de todos los buenos y malos momentos pasados, es cuando decido elegir con qué quiero quedarme en esta valoración personal y en mi memoria.

Lo primero que siento es que no puedo desligar mi *vida* de tesis de mis otras *vidas* desarrolladas en el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF), un equipo en el que desde el principio me han incluido en algo que, sin duda, es *más que trabajo*. Quisiera, por tanto, expresar aquí mi agradecimiento, no solo a lo relativo a mi actividad doctoral, sino ampliándolo a la oportunidad que ha supuesto para mí todo lo vivido durante estos 5 años y medio de trabajo compartido, y a todas las personas con las que, de una manera u otra, nuestros caminos se han cruzado.

Sin duda, el primer GRACIAS va dirigido a Fernando, mi director de tesis, mi profesor, mi coordinador de proyectos, mi mayor autoridad y consejero... *mi buen jefe*, como suelo decirle con cariño. Sin ti, esta tesis no tendría sentido y no hubiera salido adelante (en algunos momentos créeme que era el único motivo para continuar). Gracias Fernando, por apostar y creer en mí siempre, por tu confianza y tu apoyo incondicional, por ilusionarnos juntos en cada nuevo proyecto, por leerme la mirada y acoger por igual mis días fuertes y mis pobreza, por conocerme tan bien y estar siempre disponible para silbarte, por buscarnos el brillo en la mirada y en la sonrisa; te admiro

por tu inagotable creatividad y por ponerle corazón a todo lo que haces, que hace que cada día aprenda de ti y que trabajar a tu lado sea la mejor recompensa que pueda tener. Las palabras se me quedan cortas, sabes cuánto significas para mí y el cariño que nos tenemos, y como tantas veces nos decimos, la única pena es no haber coincidido antes para así disponer de más tiempo trabajando juntos.

Junto a él como líder del Grupo, he aprendido mucho y de muchas personas en este tiempo. Gracias a M^ª José Faus Dáder, mi tutora, que siempre ha sido, es y será referente para mí como mujer luchadora, llena de vitalidad y dispuesta a apostar por la farmacia y por todos nosotros. Gracias a Victoria, mi codirectora, que fue la que me introdujo en el tema de la adherencia terapéutica y sus múltiples facetas; de ti he aprendido mucho y siento que aún me queda más por avanzar y que quisiera *aprovecharte* un poquito más. Gracias Charlie, por tu apoyo y trabajo incansable, tu disponibilidad siempre a punto para una reunión, tus revisiones y tu constancia en asegurar siempre la mejor calidad a los trabajos. Quiero agradecer sinceramente la cercanía que, Miguel Ángel (Gastelurrutia), me has mostrado en todo momento; de ti valoro mucho tu opinión, franqueza e ideas en cada proyecto. Agradezco a M^ª Dolores y a los profesores de la Sección de Farmacia Asistencial, Social y Legal por recibirnos en nuestro nuevo *superdespacho* con alegría sincera y apoyarnos en cada proyecto emprendido. Y a todos los miembros de la Facultad de Farmacia de Granada a quien he ido conociendo poco a poco durante estos años, a Maica, al decano, y en especial a Rafa (Giménez) por ser siempre una persona tan cercana y amable conmigo.

En el GIAF me he sentido muy acogida por personas que han compartido mi camino y de quien guardo un recuerdo imborrable, los de antes y los de ahora. Ana (Moreno), consejera y siempre presente con una palabra amiga; gracias de corazón por todo lo que nos aportas en el grupo, por tu sonrisa y tu generosidad. Gracias a MJo, mi querida *agaporni*, por tantas veces en las que hemos compartido proyectos, trabajo codo con codo, confidencias y muchos ratos de café; sabes que te quiero mucho. Gracias a Noelia, compañera de doctorado y *discípula* de Fernando, con quien me hice especialista en elaborar *posters exprés* mientras compartíamos risas y ánimos. Quisiera recordar a Beatriz, mi primera compañera y amiga de quien aprendí a trabajar en proyectos y a apostar en decisiones valientes. A María, por tu carácter siempre inquieto y dispuesto a ilusionarte en nuevos proyectos. A Alberto, por transmitirnos tu serenidad y perseverar en tu trabajo discreto. A Lucía, porque a pesar del poco tiempo compartido, hiciste que me sintiera como si te conociera de siempre. A Ana (Sánchez Molina) por ofrecernos tu sonrisa abierta y porque terminamos este camino casi juntas (¡felicidades!). A JuanCar por tantas horas de grabaciones y risas haciendo que el trabajo resuelva divertido. A Cristina, José Pedro, Narjis, Pilar y otras tantas personas con quien he coincidido durante mi trabajo en el GIAF y que me han aportado una guía, un camino a seguir y un

sentimiento de equipo. Por último, quiero agradecer especialmente al Equipazo más reciente del GIAF que ha traído aire fresco al *superdespacho*. A Adriana, mi compi querida, con quien conecto de una forma especial en tantas cosas; gracias por ser el alma del grupo. A Celia, mi compañera de mesa que siempre me contagia su optimismo y se ha convertido en nuestra diseñadora más innovadora y generosa. A Emma, por tu presencia atenta a todas las necesidades, tu disponibilidad y tus ganas del trabajo bien hecho. A todas os considero ya mis amigas y os quiero mucho.

Durante el Proyecto AdherenciaMED, tan ligado a esta tesis, trabajé muy estrechamente con gente muy apreciada para mí. Quiero agradecer a Raquel por ser *mucho más que* una compañera de trabajo en la distancia, con quien he compartido viajes y formaciones, cientos de videollamadas y sentimientos tan afines. A Tamara, con quien empecé en este aprendizaje de proyectos y que juntas hemos elaborado tantas tablas y documentos. A cada una de las seis FoCo que participaron en AdherenciaMED, Lydia, Sonia, Sandra, Marina, Blanca y Ana María, y a todos los FoCo con quien he coincidido en la RedFoCo y que seguís trabajando por implantar los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en las farmacias; mucho ánimo, os recuerdo siempre. Agradezco también a todos los farmacéuticos comunitarios y pacientes que han participado desinteresadamente en este proyecto y gracias a los cuales podemos seguir avanzando en la mejora de la salud y de la relación farmacia - paciente.

Quisiera agradecer de una manera especial su colaboración en el desarrollo de esta tesis a Leticia por su trabajo en todo el análisis económico; gracias por hacer fácil el trabajo, por tu tiempo dedicado y tu siempre amable disponibilidad. Gracias a Pepe Martín por compartir todo su conocimiento y autoridad sobre la Economía de la Salud, por lo que aprendí en tus clases y fuera de ellas, y por abrirme a nuevas formas de ver la economía al servicio de las personas. Igualmente quiero recordar a Amaia Malet por el trabajo que realizamos conjuntamente en el análisis económico del proyecto, y a Andrea Torres por ser mi compañera de fatigas y doctoranda en Australia, te deseo lo mejor en tu trayectoria profesional. Gracias a Agustina por cuidar cada detalle en la maquetación y diseño final de esta tesis. Y mi sincero agradecimiento a cada uno de los miembros del tribunal, por aceptar estar presentes y revisar este trabajo doctoral que espero que os resulte tan interesante como a mí.

Otra parte tan importante de mi vida y a quien tengo tanto que agradecer es a mi familia, la de cerca y la que está lejos aunque igualmente cercana en cariño. Gracias Dani, por ser mi marido, amigo y compañero de vida, por quererme y apoyarme, también en los momentos de tesis, por ver mi valor como farmacéutica y animarme siempre a continuar; como dice la canción, *gracias por estar, eres lo mejor que me ha dado la vida* (Pau Donés), y te quiero muchísimo. Gracias especialmente a mis dos niños bonitos, Juan y Laura, por compartir mi tiempo de trabajo y familia

(no siempre fue fácil ser una *mamá doctoranda*), porque cada uno sois valiosos tal como sois y os quiero *infinito*, para que esta tesis también sea ejemplo para vosotros de trabajo, esfuerzo y agradecimiento. Gracias a mis padres, a mi madre Esperanza que me cuida desde el Cielo y a mi padre José Luis que me cuida desde mi tierra palentina; con vuestro ejemplo de vida he aprendido lo que soy y cómo soy, como persona, hija, madre y farmacéutica; gracias por transmitirme los valores más importantes y estar a mi lado en cada momento. Gracias a mis hermanos queridos por todo lo que significáis para mí; a Jose, por tu buen humor y pasión por el trabajo; a M^ª Paz, con quien comparto tanto y a quien echo tanto de menos; a Nacho, siempre ejemplo y recuerdo cariñoso para mí. A mi gran familia de cuñados, sobrinos, tíos y primos, de quien estoy tan orgullosa y a quien tengo siempre presentes.

Como parte de mi vida, quiero mencionar también a mis amigos y otras personas con quien he compartido camino. A mi gente de Palencia, donde siempre vuelvo a renovar fuerzas. A las personas con quien he coincidido en mi época universitaria en Salamanca y posteriormente en mi trayectoria tan querida como Farmacéutica Hospitalaria en Salamanca y Palencia, en especial a Almudena y Quique, ojalá volvamos a trabajar juntos alguna vez. A Victoria y su familia, por escucharme y estar siempre a mi lado pase lo que pase. A todos los amigos que hice y tengo en Granada. A todos con los que he vivido hondas experiencias en cada grupo o parroquia, a los libros de JM Rodríguez Olaizola que me acompañan e iluminan. Y, porque es imposible nombrarlo a todos, a los amigos de todas partes con quien he compartido mucha vida. Todos vosotros habéis dejado una huella imborrable en mí y formáis parte de mi historia.

Por último y más importante, quiero traer aquí a mi Dios, verdadero Maestro de mi vida. Él es quien da sentido a todo el trabajo, amigos y familia, quien nos invita a *trabajar por el Reino* y ser *sal y luz para los demás*, y permanece a nuestro lado *todos los días hasta el fin del mundo*. Gracias por el tesoro de mi fe que me acompaña y guía cada día, por enseñarme que *“el verdadero poder es el servicio”* y que el fin primero y último del trabajo siempre es ser *“personas al servicio de las personas”*.

Porque, más allá del título que esta tesis me otorgue, me quedo con el agradecimiento a las personas que han vivido a mi lado, haciendo mía esta cita prestada:

Al final del camino me dirán: ¿Has vivido? ¿Has amado?

Y yo, sin decir nada, abriré el corazón lleno de nombres.

(Pedro Casaldáliga)

RESUMEN	21
1. INTRODUCCIÓN.	33
1.1. Importancia de la adherencia terapéutica en el contexto actual	35
¿Qué es la adherencia terapéutica?	35
Impacto y consecuencias de la falta de adherencia	40
Evaluación del impacto económico de la falta de adherencia	41
La adherencia en las patologías crónicas de estudio: hipertensión arterial, asma y EPOC	42
1.2. Abordaje de la adherencia terapéutica desde la Farmacia Comunitaria	46
Intervenciones efectivas sobre la adherencia terapéutica	46
Papel del farmacéutico en la adherencia terapéutica	47
Implantación de SPFA en la Farmacia Comunitaria: Servicio de Adherencia Terapéutica	48
2. JUSTIFICACIÓN	53
3. OBJETIVOS	59
4. OBJETIVO 1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO DE UN SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA PRESTADO DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA EN COMPARACIÓN CON LA ATENCIÓN HABITUAL	63
4.1. Material y método (objetivo 1)	65
4.1.1. Diseño del estudio fase Impacto	65
4.1.2. Ámbito de estudio	66
4.1.3. Población de estudio y agentes participantes	66
4.1.4. Descripción de la intervención de estudio	68
4.1.5. Formación y monitorización del estudio	82
4.1.6. Definición y cálculo de variables	84
4.1.7. Tratamiento y análisis de datos	90
4.1.8. Consideraciones éticas	93
4.1.9. Financiación	94

4.2. Resultados (objetivo 1)	95
4.2.1. Caracterización de la muestra.....	95
4.2.2. Costes.....	97
4.2.3. Utilidad.....	99
4.2.4. Análisis coste - utilidad.....	100
4.3. Discusión (objetivo 1)	102

5. OBJETIVO 2.

EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL ÁMBITO DE LA FARMACIA COMUNITARIA..... 109

5.1. Material y método (objetivo 2)	111
5.1.1. Diseño del estudio fase Implantación.....	111
5.1.2. Ámbito de estudio.....	111
5.1.3. Población de estudio y agentes participantes.....	112
5.1.4. Descripción de la intervención de estudio.....	114
5.1.5. Formación y monitorización del estudio.....	122
5.1.6. Definición y cálculo de variables.....	124
5.1.7. Tratamiento y análisis de datos.....	128
5.1.8. Consideraciones éticas.....	128
5.1.9. Financiación.....	129
5.2. Resultados (objetivo 2)	130
5.2.1. Caracterización de la muestra.....	130
5.2.2. Progreso de la implantación.....	131
5.2.3. Alcance del Servicio de Adherencia Terapéutica.....	132
5.2.4. Fidelidad al Servicio de Adherencia Terapéutica.....	134
5.2.5. Integración del Servicio de Adherencia Terapéutica en la farmacia.....	138
5.3. Discusión (objetivo 2)	142

6. CONCLUSIONES..... 151

7. ANEXOS	155
ANEXO 1. PLANTILLA DE LA LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA DESCRIPCIÓN Y LA REPLICACIÓN DE INTERVENCIONES (TIDIER).....	157
ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (<i>FASE IMPACTO</i>).....	162
ANEXO 3A. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (<i>FASE IMPACTO</i>).....	163
ANEXO 3B. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SOLICITAR DATOS DE INGRESO HOSPITALARIO DEL PACIENTE (<i>FASE IMPACTO</i>).....	164
ANEXO 4. ESTÁNDARES CONSOLIDADOS DE REPORTE DE EVALUACIONES ECONÓMICAS SANITARIAS (CHEERS)	165
ANEXO 5A. DICTAMEN ÚNICO DE APROBACIÓN DEL CEI – GRANADA (<i>FASE IMPACTO</i>)	170
ANEXO 5B. INFORME FAVORABLE DEL CEI – UNIVERSIDAD DE GRANADA (<i>FASE IMPACTO</i>)	173
ANEXO 6. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR LA AEMPS (<i>FASE IMPACTO</i>).....	174
ANEXO 7. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (<i>FASE IMPLANTACIÓN</i>).....	177
ANEXO 8. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (<i>FASE IMPLANTACIÓN</i>)	179
ANEXO 9. STANDARDS FOR REPORTING IMPLEMENTATION STUDIES (STARI)	180
ANEXO 10. CHECKLIST DE VALORACIÓN DE LA FIDELIDAD AL SERVICIO.....	185
ANEXO 11. CUESTIONARIO DE INTEGRACIÓN DEL SERVICIO EN LA FARMACIA	186
ANEXO 12. DICTAMEN ÚNICO DE APROBACIÓN DEL CEI-GRANADA (<i>FASE IMPLANTACIÓN</i>)	187
ANEXO 13. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR LA AEMPS (<i>FASE IMPLANTACIÓN</i>).....	189
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Cuestionario de adherencia	70
Tabla 2.	Ejemplo de listado de comprobación de técnica de inhalación	72
Tabla 3.	Clasificación de la adherencia	73
Tabla 4.	Barreras y estrategias propuestas según el tipo de adherencia	77
Tabla 5.	Propuesta de Intervenciones en las visitas de seguimiento	81
Tabla 6.	Variables relacionadas con el impacto económico	85
Tabla 7.	Componentes de la evaluación económica del Servicio de Adherencia Terapéutica	91
Tabla 8.	Distribución de farmacias y pacientes al inicio del estudio por grupo de estudio y patología (<i>fase Impacto</i>)	95
Tabla 9.	Características basales de los pacientes (N=1.186) (<i>fase impacto</i>)	96
Tabla 10.	Costes (€) asociados a la medicación, utilización de recursos sanitarios e intervención, por paciente al inicio y tras 6 meses de seguimiento (media ± ES) (N=1.186)	98
Tabla 11.	Índices de utilidad según las puntuaciones ajustadas de EUROQOL-5D-5L para el Servicio de Adherencia Terapéutica. Grupos control e intervención (media ± ES)	99
Tabla 12.	Resultados del análisis coste-utilidad y análisis de sensibilidad	100
Tabla 13.	Variables relacionadas con el progreso de implantación	125
Tabla 14.	Variables relacionadas con los resultados de implantación	126
Tabla 15.	Distribución de farmacias, farmacéuticos y pacientes al inicio del estudio por grupo de estudio y patología (<i>fase Implantación</i>)	130
Tabla 16.	Alcance de la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica (<i>fase Implantación</i>).	133
Tabla 17.	Cumplimentación de Checklist de Fidelidad al Servicio por tipo de farmacéutico y mes de estudio	134
Tabla 18.	Fidelidad al Servicio global y por tipo de farmacéutico.	135
Tabla 19.	Fidelidad al Servicio por mes y tipo de farmacéutico.	136

Tabla 20. Fidelidad al Servicio por componente y tipo de farmacéutico.	137
Tabla 21. Cumplimentación de Cuestionarios de Integración del Servicio por tipo de farmacia y mes de estudio.	138
Tabla 22. Integración del Servicio global y por tipo de farmacia.	139
Tabla 23. Integración del Servicio por mes y tipo de farmacia.	140
Tabla 24. Integración del Servicio por dominio y tipo de farmacia.	141

Figura 1. Componentes o Etapas del proceso de adherencia y formas de no adherencia asociadas (adaptación propia de Vrijens et al ⁵)	36
Figura 2. Factores asociados a la adherencia (adaptación propia según la clasificación de la OMS ⁶) . .	37
Figura 3. Tipos de falta de adherencia (adaptación propia del modelo PAPA ⁴)	38
Figura 4. Consecuencias de la no adherencia en términos clínicos, económicos y humanísticos (elaboración propia)	41
Figura 5. Cronograma de visitas farmacéutico - paciente según los grupos de estudio (<i>fase Impacto</i>)	69
Figura 6. Procedimiento del Servicio de Adherencia Terapéutica	71
Figura 7. Barreras asociadas a los tipos de falta de adherencia	74
Figura 8. Balance de adherencia según el modelo de necesidad percibida y preocupaciones.	75
Figura 9. Dimensiones de adherencia según el modelo de creencias en salud	76
Figura 10. Puntos clave del modelo de información – motivación – estrategia	76
Figura 11. Etapas del modelo transteórico para el cambio de comportamiento	80
Figura 12. Principios y habilidades de la entrevista motivacional	80
Figura 13. Distribución de pacientes por patología de estudio (<i>fase Impacto</i>)	95
Figura 14. Plano coste-efectividad para 1000 replicaciones bootstrapped (complete case)	101
Figura 15. Curva de aceptabilidad coste-efectividad para el Servicio de Adherencia Terapéutica.	101
Figura 16. Grupos de pacientes, farmacias y farmacéuticos según su procedencia	113
Figura 17. Cronograma de visitas farmacéutico - paciente según los grupos de pacientes (<i>fase Implantación</i>)	115
Figura 18. Modelo de implantación de servicios en farmacia (FISpH)	116
Figura 19. Factores de implantación agrupados por dominios	120
Figura 20. Modelo de evaluación de la implantación de SPFA en farmacia	121

Figura 21. Distribución de pacientes por patología de estudio (<i>fase Implantación</i>)	131
Figura 22. Progreso de implantación: evolución de las farmacias por las etapas de implantación	131
Figura 23. Alcance de la prestación del Servicio por grupo de pacientes y visita de estudio	133
Figura 24. Fidelidad al Servicio global y por tipo de farmacéutico.	135
Figura 25. Fidelidad al Servicio por mes y tipo de farmacéutico.	136
Figura 26. Fidelidad al Servicio por componente de la intervención.	138
Figura 27. Integración del Servicio global y por tipo de farmacia	139
Figura 28. Integración del Servicio por mes y tipo de farmacia.	140
Figura 29. Integración del Servicio por dominio y tipo de farmacia.	141

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AVAC	AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD
CGCOF	CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS
COF	COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS
ECRD	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS ELECTRÓNICO
EPOC	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
FC	FARMACIA COMUNITARIA
FISPH	MARCO PARA LA IMPLANTACIÓN DE SERVICIOS EN FARMACIA (DEL INGLÉS, FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION OF SERVICES IN PHARMACY)
FOCO	FORMADOR COLEGIAL
FORO AF - FC	FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN FARMACIA COMUNITARIA
FP	FARMACÉUTICO PRESTADOR
GC	GRUPO CONTROL
GI	GRUPO INTERVENCIÓN
HTA	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
RCUI	RATIO COSTE - UTILIDAD INCREMENTAL
SPFA	SERVICIOS PROFESIONALES FARMACÉUTICOS ASISTENCIALES
UGR	UNIVERSIDAD DE GRANADA

SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA 



RESUMEN

Introducción

La adherencia terapéutica es un concepto amplio, complejo y multifactorial, que describe el comportamiento de los pacientes en relación con la toma de su medicación, adoptando un papel activo y colaborador en su tratamiento. Se ha estudiado y descrito ampliamente este concepto y su caracterización, siendo un comportamiento dinámico que va cambiando a lo largo del tiempo y según las circunstancias de los pacientes, por lo que es esencial que sea evaluada de forma regular y continuada. En función de su origen o características, la falta de adherencia puede ser intencionada, no intencionada o combinada, siendo útil esta clasificación para discriminar motivos y ayudar a reconocer la existencia de patrones de comportamiento voluntarios e involuntarios, lo que enfatiza la necesidad de abordar cada uno de ellos mediante intervenciones dirigidas al tipo de no adherencia detectada.

A nivel mundial, la falta de adherencia constituye un problema de salud pública de gran magnitud, suponiendo una fuente de preocupación para el paciente y de ineficiencia para el sistema sanitario. Las tasas globales sitúan aproximadamente al 50% de los pacientes con patologías crónicas como no adherentes a sus tratamientos, aunque estas cifras pueden variar dependiendo de las patologías y tratamientos. Junto a la alta prevalencia, la falta de adherencia se relaciona con consecuencias negativas tanto para el paciente como para el sistema sanitario a nivel clínico (pérdida de beneficios de los tratamientos), humanístico (reducción de la calidad de vida de los pacientes) y económico (aumento de costes asociados). En concreto, se ha descrito en varios estudios que los costes asociados a la no adherencia suponen una elevada carga para los sistemas sanitarios, comprometiendo su sostenibilidad. Es necesario llevar a cabo el análisis y la incorporación de estudios de evaluación económica en los programas de adherencia, con el fin de que los responsables de la toma de decisiones sobre la puesta en marcha de los servicios dispongan de evidencia para evaluar los costes y los beneficios relacionados con estas intervenciones y basar sus decisiones en intervenciones coste-efectivas.

Dada la complejidad de la falta de adherencia, su alta prevalencia y su destacada relevancia, es fundamental llevar a cabo programas coordinados para mejorar el acceso y la adherencia a los medicamentos, que incluyan estrategias eficaces basadas en la evidencia, y que tengan el potencial de contribuir a mejorar la eficiencia del sistema sanitario. Es fundamental que cada intervención vaya orientada hacia la causa o barrera específica que lo origina, diseñando un plan de actuación

personalizado y dinámico. Las intervenciones multicomponentes se han presentado como las más efectivas, en las que se combinan diferentes tipos de estrategias en un breve espacio de tiempo de forma personalizada de acuerdo con las necesidades individuales de los pacientes y dirigidas a las barreras de adherencia que presenten.

Esto se hace más acuciante en el caso de patologías crónicas, en los que una utilización incorrecta de sus tratamientos puede llevar a un manejo inadecuado de la enfermedad y un aumento del uso de recursos sanitarios. En el presente trabajo se seleccionaron tres patologías crónicas de estudio, hipertensión arterial (HTA), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades con una alta prevalencia, elevados costes sanitarios asociados y que presentan tasas importantes de no adherencia en torno al 50% en HTA, 60% en asma y 70% en EPOC. Aquellas acciones enfocadas al control de estas enfermedades, como programas dirigidos a educar y promover la adherencia al tratamiento, deben ser implantados de forma coordinada y protocolizada, con el fin de contribuir a disminuir la carga económica y posicionarse como estrategias coste-efectivas.

El farmacéutico comunitario está situado en una posición idónea, por su conocimiento y accesibilidad con los pacientes, para intervenir sobre la adherencia y abordar este problema de salud pública. A nivel internacional existe una amplia evidencia del papel del farmacéutico en el manejo de la adherencia. Varios países han desarrollado y evaluado diferentes programas, cada uno de ellos aplicando una determinada metodología y procedimiento, entre los que se incluyen algunos estudios de evaluación económica. A nivel nacional en España, la adherencia terapéutica se ha incluido dentro de la cartera de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA), definida por Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria en 2019. En este contexto, surgió el Proyecto AdherenciaMED, liderado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y la Universidad de Granada, cuyo propósito fue aportar un procedimiento protocolizado que permita al farmacéutico comunitario realizar intervenciones específicas y complejas sobre la adherencia terapéutica de manera integrada en la rutina de la farmacia. La presente tesis doctoral se enmarca dentro del Proyecto AdherenciaMED, tal como se describe más adelante.

Si bien el diseño de programas y el desarrollo de estudios y evaluaciones científicas son fundamentales para conocer el impacto de las intervenciones realizadas en la adherencia y en otros resultados en salud, aún se encuentran muchas dificultades para lograr su implantación real en las condiciones de práctica habitual en las farmacias. La implantación de SPFA es un proceso lento y complejo que supone tiempo y esfuerzo para superar los obstáculos que aparezcan en el camino. Su desarrollo requiere la participación de todos los agentes implicados, y precisa

entender las etapas e identificar los factores de implantación asociados a la misma con el fin de aplicar estrategias de implantación efectivas. Sin embargo, este proceso no siempre se ha abordado con programas de implantación basados en la evidencia. En el contexto de la Ciencia de la Implantación, se han descrito diferentes modelos teóricos cuyo fin es guiar y proporcionar un proceso estructurado de implantación, así como facilitar su evaluación mediante una serie de indicadores y resultados definidos. La implantación de Servicios no es un proceso fácil, y por ello resulta de gran importancia adoptar un papel activo para acelerar la transformación de la práctica farmacéutica hacia una implantación efectiva de Servicios.

Justificación y objetivos

Por todos estos motivos, se propuso trabajar directamente desde la Farmacia Comunitaria en el diseño, evaluación e implantación de un Servicio de Adherencia Terapéutica enfocado a la mejora, mantenimiento y refuerzo de la adherencia terapéutica para pacientes con patologías crónicas. Durante los años 2017 y 2018 se llevó a cabo el Proyecto AdherenciaMED, un proyecto de investigación constituido por dos fases diferenciadas y consecutivas: la primera denominada *fase Impacto* estuvo enfocada en el diseño y evaluación del impacto clínico, humanístico y económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica protocolizado y dirigido por farmacéuticos comunitarios a pacientes con tratamientos crónicos para la HTA, asma y EPOC. A continuación, la segunda *fase Implantación* se centró en la evaluación de un programa de implantación de este Servicio dentro del ámbito de la Farmacia Comunitaria. Los resultados globales obtenidos han sido presentados en su informe final, así como en dos artículos publicados recientemente.

La presente tesis doctoral forma parte de este proyecto de investigación y se ubica en ambos escenarios, *fase Impacto* y *fase Implantación*, aunando dos perspectivas necesarias y complementarias entre sí: por un lado, (objetivo 1) analizar el impacto económico del Servicio de Adherencia Terapéutica es relevante para determinar si la intervención diseñada, no solo es efectiva en términos de adherencia y de control de problemas de salud y calidad de vida, sino que resulta favorable desde un punto de vista coste-efectivo; por otro lado, (objetivo 2) el estudio sistemático y protocolizado de la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica es fundamental para comprender las características del proceso y su evolución en el tiempo, así como conocer los resultados esperados con el fin de mejorar y avanzar en esta implantación. Con el fin de facilitar su lectura y comprensión, la metodología, resultados y discusión se exponen de forma separada de acuerdo a los dos objetivos definidos.

Objetivo 1: Evaluación del impacto económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica prestado desde la Farmacia Comunitaria en comparación con la atención habitual

Este objetivo se desarrolló durante la *fase Impacto* del Proyecto AdherenciaMED. Se diseñó un estudio controlado aleatorizado por conglomerados, en el que se comparó el efecto de una intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica (grupo intervención, GI) frente a la atención habitual prestada en la farmacia (grupo control, GC) en pacientes en tratamiento farmacológico para la HTA, asma o EPOC. El estudio *fase Impacto* se llevó a cabo en Farmacias Comunitarias pertenecientes a 6 Colegios Oficiales de Farmacéuticos (COF) españoles entre octubre de 2017 y abril de 2018. La población de estudio fueron pacientes habituales de las farmacias participantes, que cumplían los criterios de selección definidos.

Los pacientes incluidos en el GI recibieron el Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado y protocolizado, llevado a cabo entre el farmacéutico prestador y el paciente, que consistió en una intervención breve compleja basada en la utilización de una combinación de estrategias técnicas, educativas y conductuales. El protocolo de trabajo incluyó el ofrecimiento del Servicio, la realización de 6 visitas de adherencia presenciales y con periodicidad mensual a cada paciente, el desarrollo de una intervención individualizada y el registro de los datos. Los pacientes incluidos en el GC recibieron la atención habitual en su Farmacia Comunitaria y como parte del estudio, completaron un total de 6 visitas con periodicidad mensual con cada paciente y el farmacéutico registró los datos definidos para este tipo de pacientes.

Durante el estudio, cada grupo participante (Formadores Colegiales o FoCo, farmacéuticos titulares, farmacéuticos prestadores del GI y farmacéuticos del GC) recibió formación específica relacionada con el estudio. La monitorización continua del estudio fue desarrollada por el equipo investigador y los FoCo de cada provincia. Todos los pacientes fueron informados por el farmacéutico en el momento del ofrecimiento y firmaron un documento de consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada y el CEI de la Universidad de Granada, y fue registrado en el Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) con el número de registro AC-TRN12618000410257.

Se incluyeron todas aquellas variables asociadas al impacto económico, necesarias para evaluar los costes y utilidad del Servicio. Para el cálculo de los costes, se incluyeron los costes asociados a la medicación prescrita y a la utilización de recursos sanitarios (visitas al médico de Atención Primaria, médico especialista, urgencias e ingresos hospitalarios), así como los costes asociados a la

intervención (relacionados con el tiempo empleado por el farmacéutico en las visitas de adherencia con los pacientes, las visitas del FoCo, la formación inicial y costes relativos a la inversión y mantenimiento del servicio en la farmacia). El cálculo de la utilidad se obtuvo a partir de la calidad de vida relacionada con la salud obtenida a partir del cuestionario EuroQol-5D-5L, y medida en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Se realizó un análisis coste-utilidad comparando la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica proporcionado desde la Farmacia Comunitaria (GI) respecto a la atención habitual (GC). Se adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, con un horizonte temporal de 6 meses. Los resultados del análisis de coste-utilidad se informaron como la Ratio Coste - Utilidad Incremental (RCUI). Con el objetivo de analizar la incertidumbre del RCUI, se realizó un análisis probabilístico con 1000 réplicas de bootstrap. El resultado se expresó en un plano de coste-efectividad y una curva de aceptabilidad, considerando un umbral de coste-efectividad, sugerido para la población española, de 20.000€/AVAC. Para evaluar la robustez de los resultados, se realizó el análisis de diferentes escenarios, siguiendo los modelos de datos faltantes. El primer modelo (*base case*) utilizó la imputación múltiple asumiendo que los datos perdidos son MAR. En el segundo modelo (*complete case*) se eliminaron todos los pacientes que no completaron un cuestionario de calidad de vida, asumiendo que los datos perdidos son MCAR. Todos los datos del estudio fueron registrados en un Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD) y se realizó un análisis estadístico descriptivo en STATA 15.

En el estudio *fase Impacto* fueron incluidos al inicio 1.186 pacientes (GI: 633, GC: 553), con características basales similares entre ambos grupos de estudio. En el análisis de costes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los costes asociados a la medicación y los costes de recursos sanitarios entre el GI y el GC tras los 6 meses de seguimiento (coste por paciente en 6 meses: GI: 321,80€ ± 21,24 vs GC: 323,79€ ± 24,07; p=0,239). El coste total asociado a la intervención fue de 27,33€ por paciente en 6 meses, siendo la mayor contribución el coste del tiempo del farmacéutico en las visitas de adherencia (tiempo medio por farmacéutico: 116,28 ± 42,13 minutos por paciente durante los 6 meses de estudio; coste asociado a este tiempo: 24,92€ ± 0,43 por paciente en 6 meses). En cuanto a la utilidad, a lo largo del estudio los pacientes de ambos GI y GC experimentaron una mejora progresiva en su calidad de vida, expresado como un aumento de su utilidad, aunque este incremento fue mayor en los pacientes del GI. En la comparación intergrupo, aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la utilidad a partir del tercer mes, que se mantuvieron hasta el final del estudio (*base case*: 0,881 ± 0,005 vs GC: 0,833 ± 0,006; p=0,000). El análisis coste-utilidad reflejó una RCUI de 1.494,82€/AVAC en el análisis *base case* y una RCUI en torno a 2.000€/AVAC en el análisis *complete case*. Al representarlo gráficamente en el plano coste-utilidad, se observó que la mayoría de las simulaciones se distribuyeron entre el cuadrante superior derecho e inferior derecho, donde se sitúan las tecnologías sanitarias más

costosas y más efectivas. La curva de aceptabilidad mostró que, aceptando un valor umbral de coste-efectividad de 20.000€/AVAC utilizado en la bibliografía española, hay un 99% de probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva en ambos modelos de análisis.

Entre los comentarios discutidos en este objetivo, merece la pena destacar la comparación con evaluaciones económicas de otros programas de adherencia a nivel internacional. Aunque existen variaciones en la metodología, procedimiento, medida y cálculo de parámetros entre estudios, la literatura revisada indica que nuestros datos están enmarcados en el resto de los estudios, quizás con un menor impacto en la reducción de los costes de los recursos sanitarios, pero obteniendo un menor coste de intervención y un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, nuestro RCUI resulta adecuado y comparable con otros servicios, y puede afirmar que se trata de un servicio coste - efectivo. Estudios futuros pueden ir encaminados a analizar el impacto económico desde una perspectiva social, así como desarrollar estudios de duración más larga en los que se pueda confirmar los datos clínicos y las dispensaciones mediante historia clínicas unificadas.

Objetivo 2: Evaluación de la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en el ámbito de la Farmacia Comunitaria

El estudio de este segundo objetivo se llevó a cabo durante la *fase Implantación* del Proyecto AdherenciaMED, en la que se desarrolló en un estudio híbrido de efectividad-implantación tipo 3. El estudio *fase Implantación* se llevó a cabo en los mismos 6 COF participantes en la fase anterior y se desarrolló entre mayo y octubre de 2018. La población de estudio estuvo constituida por pacientes, farmacias y farmacéuticos que podían proceder de la anterior fase o bien de nueva incorporación (grupo intervención, grupo control, nuevos). Asimismo, se contó con el Formador Colegial, figura clave como facilitador de la implantación de Servicios en la Farmacia Comunitaria y apoyo externo de los farmacéuticos.

Todos los pacientes recibieron el Servicio de Adherencia Terapéutica prestado por el farmacéutico, siguiendo el mismo procedimiento previamente diseñado y evaluado en la *fase Impacto*. Para desarrollar el programa de implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica se utilizó como base el denominado "Marco teórico para la Implantación de Servicios en Farmacia" o modelo FISpH (de las siglas en inglés "*Framework for the Implementation of Services in Pharmacy*"), definido por 3 elementos (factores de implantación, estrategias e intervenciones, y evaluación) y 5 etapas de implantación (exploración, preparación, prueba, implantación y sostenibilidad). Asimismo, para evaluar de forma continuada la evolución de la implantación del Servicio en la farmacia, tanto en relación al proceso de implantación como a sus resultados, se empleó un Modelo de Evaluación de la Implantación, que estructura las variables e indicadores a diferentes niveles.

El presente trabajo se centra en dos de estos niveles: por un lado, incluye aquellas variables relacionadas con el progreso de implantación, es decir, se midió el avance de las farmacias a través de las diferentes etapas de implantación, de acuerdo a los criterios definidos para cada una de ellas, y la tasa de implantación alcanzada a lo largo de todos los meses de estudio; por otro lado, se evaluó el grado o nivel de implantación del Servicio a través de 3 resultados de implantación: alcance (número de pacientes que reciben el servicio), fidelidad al Servicio (grado en que la prestación del Servicio se realiza de acuerdo a como fue protocolizada) e integración del Servicio (grado de incorporación del Servicio a la rutina diaria de la farmacia). Todos los datos del estudio fueron recogidos en el eCRD de los farmacéuticos y de los FoCo, y fueron extraídos y analizados en el programa Excel. Al igual que en la fase anterior, todos los participantes (Formadores Colegiales, farmacéuticos titulares y farmacéuticos prestadores) recibieron formación inicial y continuada durante el estudio. El equipo investigador en contacto con el FoCo realizó la monitorización continua del estudio. Todos los pacientes recibieron información oral y escrita previa a su inclusión en el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado. El protocolo del estudio *fase Implantación* fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada.

En el estudio *fase Implantación* participaron inicialmente 90 farmacias y 127 farmacéuticos, prestando el Servicio a un total de 850 pacientes. Analizando el progreso de implantación, se observó que en la etapa de Exploración se situaron inicialmente 112 farmacias, incluyendo tanto a farmacias participantes en la *fase Impacto* como farmacias de nueva incorporación, perdiéndose un total 6 farmacias (6,6%) durante los seis meses de estudio. Los farmacéuticos prestadores de 90 farmacias asistieron y completaron la formación inicial, localizándose estas farmacias en la etapa de Preparación, y permaneciendo solo 5 de ellas (5,5%) en esta etapa en el primer mes. La etapa de Prueba (< 7 pacientes) estuvo formada por 13 farmacias en el mes 1 y aumentó hasta 17 farmacias al final del estudio (18,8%). En cuanto a la etapa de Implantación (≥ 7 pacientes), fue alcanzada por 72 farmacias en el primer mes, reduciéndose ligeramente durante el estudio y manteniéndose 67 farmacias (74,4%) al final de los seis meses.

En relación al alcance del Servicio de Adherencia Terapéutica, de los 850 pacientes incluidos al inicio, se perdieron gradualmente a lo largo de los seis meses un total de 70 pacientes (8,2%), y finalizaron el estudio 780 pacientes, es decir, un alto porcentaje de pacientes (91,8%) se mantuvieron en el Servicio durante los 6 meses de seguimiento. Dado que el alcance objetivo fue de 7 pacientes por farmacia para alcanzar la fase de implantación (630 pacientes en total), se puede afirmar que este alcance fue superado durante todos los meses del estudio.

La fidelidad fue valorada y medida por el FoCo mediante un role-play con el farmacéutico al inicio, mitad y final del estudio, recogiendo un total de 360 checklist de valoración de la fidelidad a la intervención. La puntuación media global obtenida durante los 6 meses de estudio fue de $4,07 \pm 0,35$ puntos sobre 5 puntos, lo que mostró que los farmacéuticos alcanzaron una elevada fidelidad al Servicio. La mayor fidelidad fue alcanzada por los farmacéuticos procedentes del GI de la *fase Impacto*, y se observó un incremento de las puntuaciones con el tiempo del estudio. El componente de la fidelidad mejor valorado fue el inicio de la entrevista y los peores valorados fueron la intervención común y el final de la entrevista.

La integración del Servicio se analizó al inicio, mitad y final del estudio a través de cuestionarios de integración autocompletados por el farmacéutico titular, recogiendo un total de 258 cuestionarios. La puntuación media global fue de $3,72 \pm 0,01$ puntos sobre 5 puntos, lo que indica una integración moderada del Servicio en las farmacias, con puntuaciones muy similares en todos los grupos de farmacias y un ligero incremento a lo largo del estudio. El dominio mejor valorado fue *Recursos* y el peor valorado fue *Trabajo en equipo*.

La utilización de un programa de implantación estructurado y específico de Servicios en farmacia como es el modelo FISpH combinado con un modelo de evaluación es un aspecto clave de este estudio ya que permitió guiar el proceso y medir los resultados de forma efectiva. Los resultados obtenidos relativos al progreso de implantación mostraron que 3 de cada 4 farmacias lograron alcanzar y permanecer en la etapa de implantación durante los seis meses de estudio. Esto puede apuntar a que aquellos farmacéuticos adecuadamente formados, motivados y apoyados tienen una alta probabilidad de llevar a cabo la prestación del Servicio a un número objetivo de pacientes y mantenerlo en el tiempo. Durante este proceso, es importante identificar y diferenciar aquellas farmacias que son más rápidas en lograr la implantación de otras farmacias que necesitan más tiempo para alcanzar esta etapa, y por tanto, esto ayuda a proveer y dirigir intervenciones, como la formación impartida o el apoyo del FoCo, según las necesidades específicas de cada farmacia. Por otro lado, el alcance obtenido nos permite estimar el número de pacientes alcanzables por los farmacéuticos en un rango entre 7 - 10 pacientes, y sugiere que, si bien existe una barrera en el momento del ofrecimiento del Servicio, una vez incluidos, los pacientes que conocen el Servicio y lo reciben al menos en dos visitas es más probable que continúen en el mismo durante más tiempo. La alta fidelidad mostrada y la moderada integración del Servicio son resultados muy valiosos para conocer que, mientras que los farmacéuticos están realizando la intervención de una manera uniforme y protocolizada, la incorporación del Servicio está resultando un proceso lento y complejo y precisa de más tiempo de estudio. Por ello, puede señalarse como una limitación el bajo tiempo de seguimiento del estudio, y resaltar la necesidad de llevar a cabo estudios de mayor

duración en los que se trabaje directamente sobre las barreras de integración del Servicio en la rutina de la farmacia, así como estudiar en detalle la evolución del progreso de implantación a largo plazo. No obstante, este estudio puede afirmar que el Servicio de Adherencia Terapéutica ha sido implantado en la mayoría de las Farmacias Comunitarias participantes a los 6 meses, y como consecuencia los siguientes pasos pueden ir encaminados a estudiar su sostenibilidad en el tiempo y su incorporación en otros programas multidisciplinares de abordaje de la adherencia terapéutica.

Conclusión

La presente tesis doctoral aporta evidencia acerca de que el Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado y estudiado es una iniciativa coste-efectiva y con alta probabilidad de implantación en las Farmacias Comunitarias españolas. Se presenta como un Servicio de primer orden para incluir dentro la cartera de servicios de Farmacia Comunitaria y un recurso valioso en el abordaje de la adherencia para el Sistema Nacional de Salud. La sostenibilidad y mantenimiento en el tiempo, así como su integración dentro del ámbito de la Atención Primaria, son sin duda temas interesantes que podrían abordarse en nuevas líneas de investigación futuras.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL CONTEXTO ACTUAL

¿Qué es la adherencia terapéutica?

Las personas adoptamos a lo largo de nuestra vida comportamientos relacionados con nuestra salud con el fin de favorecer, promocionar o mejorar nuestro estado general. Estos comportamientos combinan multitud de factores individuales, sociales y contextuales, sin olvidar que son conductas que se adquieren, se aprenden (y se enseñan) o se modifican, de modo que si se integran en el tiempo pueden llegar a convertirse en hábitos y estilos de vida mantenidos.^{1,2} La adherencia a los medicamentos es uno de estos comportamientos en salud.³

La adherencia terapéutica es un concepto amplio, complejo y multifactorial, que ha ido evolucionando con el tiempo. Se han propuesto múltiples términos y definiciones para describir este comportamiento de los pacientes en relación con la toma de su medicación.^{4,5} Uno de los más empleados ha sido el término “cumplimiento”; sin embargo, este concepto refleja una conducta pasiva del paciente como receptor de órdenes o instrucciones médicas impuestas. Actualmente se prefiere el término “adherencia” definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como *“el grado en que el comportamiento de los pacientes, en relación con la toma de medicación, seguimiento de la dieta o cambios de estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”*.⁶ Esta definición implica un cambio en el enfoque global de este concepto y la relación existente entre el profesional sanitario y el paciente, dejando atrás la perspectiva paternalista del sistema sanitario (en el que es una persona externa la que dice al paciente lo que tiene que hacer). La adherencia sitúa al paciente como protagonista, adopta un papel activo en su tratamiento y establece una relación de acuerdo y colaboración con los profesionales sanitarios que le atienden. Esto está en línea con los principios de empoderamiento⁷ y autocuidado,⁸ y supone, al menos desde un punto de vista teórico, que es más probable que el paciente siga correctamente su tratamiento si se siente corresponsable e implicado en el mismo. Otros términos relacionados con la toma de medicamentos son concordancia, cooperación, aceptación o alianza terapéutica, enfocados en este acuerdo promovido entre los profesionales sanitarios y el paciente.⁵

La adherencia terapéutica es una realidad continua que está presente durante todo el proceso de uso de los medicamentos, diferenciándose tres componentes o etapas interrelacionadas entre sí.^{5,9} La *iniciación o inicio* de tratamiento sucede en el momento en que el paciente toma la primera dosis de sus medicamentos. A continuación, le sigue la *implantación* del régimen farmacoterapéutico, que hace referencia al grado en que la pauta utilizada del medicamento se corresponde con la pauta prescrita, siendo la *persistencia* el tiempo en que el paciente está tomando el medicamento, entre la primera y la última dosis. Por último, la *discontinuación* marca el final del tratamiento y tiene lugar cuando el paciente deja de tomar definitivamente el medicamento. En cada una de estas tres etapas pueden aparecer fallos o errores de adherencia y entonces se habla de no inicio o inicio tardío, implantación subóptima y/o discontinuación anticipada, respectivamente (FIGURA 1). Algunos autores proponen la persistencia como una medida informativa y pragmática de la conducta de toma de medicamentos que refleja la cronología de la adherencia y los patrones de comportamiento de los pacientes, presentándose como un indicador robusto de la adherencia.¹⁰

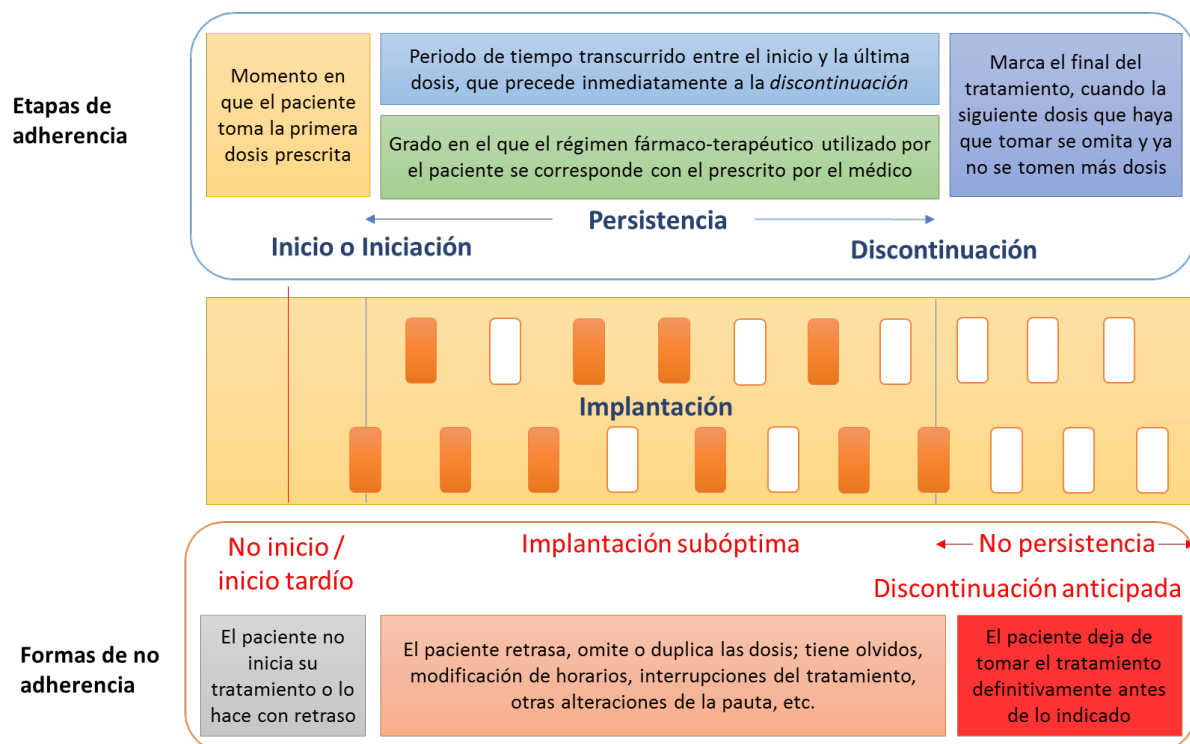


FIGURA 1. COMPONENTES O ETAPAS DEL PROCESO DE ADHERENCIA Y FORMAS DE NO ADHERENCIA ASOCIADAS (ADAPTACIÓN PROPIA DE VRIJENS ET AL⁵)

Las tasas de no adherencia varían entre estas etapas y a lo largo del tiempo, tal como describen varios trabajos. Así, un estudio que analiza los componentes de la adherencia a la medicación en una cohorte de 16.907 pacientes procedentes de 95 estudios clínicos¹¹ describe que un 4% de los pacientes no inician su tratamiento, más del 30% no es adherente a los 100 días y hasta un 40% lo discontinúa tras un año de tratamiento. En relación a la falta de adherencia primaria, una revisión sistemática¹² encontró que los porcentajes oscilan entre el 2,3% y el 50% entre diferentes estudios. Por ejemplo, Fischer^{13,14} analizó las prescripciones electrónicas de un año, encontrando que solo el 77,5% de estas prescripciones fueron retiradas, siendo la tasa de no adherencia primaria mayor en el caso de nuevos medicamentos. El estudio de Kardas *et al*¹⁵ reportó cifras similares, con un 20,8% de no adherencia primaria y variaciones asociadas a la cobertura económica de los medicamentos. Al mismo tiempo, la no adherencia pueden variar en función de la patología,¹⁶ y así por ejemplo un estudio centrado en medicación antidepressiva en pacientes mayores reportó tasas de no iniciación, implantación subóptima y no persistencia del 13,5%, 15,2% y 37,1% respectivamente,¹⁷ mientras que en el caso de medicamentos antihipertensivos, las tasa de discontinuación se situó en torno al 20%.¹⁸ Otro estudio europeo, en el que estaba incluida una región de España, determinó tasas de implantación subóptima en la muestra española del 55,7% para antihiperlipidémicos, 52,5% para antiosteoporóticos y 27,6% para antidiabéticos orales, con tasas de no persistencia o discontinuación del 60,9%, 59,1% and 49,9% para estos tres grupos de medicamentos respectivamente.¹⁹

Otra característica importante es que la adherencia terapéutica puede estar determinada por una amplia variedad de factores o determinantes que aparecen de forma específica y concreta en cada paciente y que pueden actuar bien como barreras o bien como facilitadores de la adherencia.^{20,21} La OMS⁶ los agrupó en 5 dimensiones (FIGURA 2):

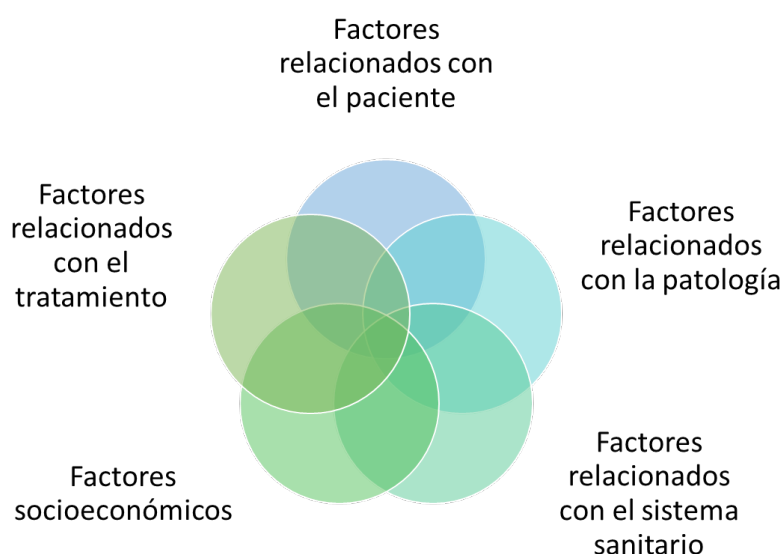


FIGURA 2. FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA (ADAPTACIÓN PROPIA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS⁶)

1. factores relacionados con el paciente, entre los que se incluyen características sociodemográficas como la edad o el nivel educativo, o aspectos relativos a creencias propias o la personalidad;
2. factores relacionados con la patología, como el tipo de diagnóstico, la gravedad o la presencia o ausencia de síntomas;
3. factores relacionados con el tratamiento, entre los que se encuentran el número de medicamentos prescritos, el tipo y pauta del régimen farmacoterapéutico, las características de la formulación, etc;
4. factores relacionados con el sistema sanitario, como la cobertura y accesibilidad o la relación entre los profesionales sanitarios y el paciente;
5. factores socioeconómicos relacionados con el entorno socio-familiar o el pago por medicamentos, entre otros.

Utilizando esta clasificación, una revisión de revisiones sistemáticas²² encontró descritos hasta 771 determinantes de la adherencia, de los cuales la mayoría estaban relacionados con la implantación y solo 47 con la persistencia. Otras revisiones se han centrado en indagar algunos de estos factores enfocado en algunas patologías o tratamientos²³⁻²⁷ y desde la perspectiva de los propios pacientes,²⁸⁻³⁰ con la finalidad de comprender mejor los motivos que afectan a la adherencia de los pacientes. Un estudio español identificó un perfil de variables asociadas significativamente a la falta de adherencia, entre las que se incluía dificultad para tomar la medicación, automedicación, deseo de más información, tabaquismo, menor actividad física, menor edad y número de tratamientos.³¹ La realidad es que todos estos factores pueden combinarse entre sí y varían ante determinadas circunstancias y a lo largo del tiempo, por lo que es importante abordarlos con diferentes enfoques y estrategia dirigidas.³²⁻³⁴

Por otro lado, la falta de adherencia puede clasificarse en varios tipos en función de su origen o características.³⁵⁻³⁷ Así, pueden establecerse dos grandes grupos (FIGURA 3).³⁸⁻⁴⁰

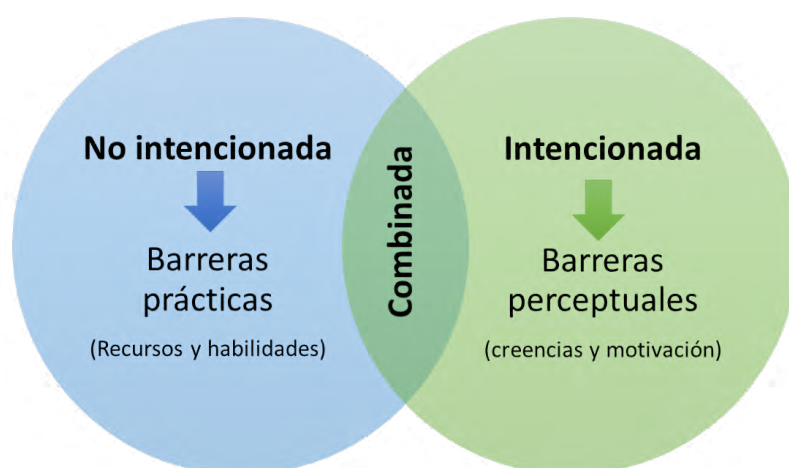


FIGURA 3. TIPOS DE FALTA DE ADHERENCIA (ADAPTACIÓN PROPIA DEL MODELO PAPA⁴)

- ▶ La falta de adherencia no intencionada es aquella en la que el paciente *no puede* seguir adecuadamente su tratamiento debido a la existencia de barreras prácticas causadas por la falta de recursos o habilidades necesarias. Éstas pueden ser consecuencia, por ejemplo, de regímenes farmacoterapéuticos complejos, olvidos, cambio de horarios, situaciones especiales como viajes, falta de destrezas manuales o visuales, hábitos de vida desorganizados, etc. Una barrera específica es la provocada por la falta de habilidades en el manejo de medicamentos complejos. Los objetivos de las intervenciones dirigidas a la falta de adherencia no intencionada es por un lado incrementar la capacidad de los pacientes y por otro lado facilitar recursos y estrategias específicas e individualizadas para cada paciente.
- ▶ La falta de adherencia intencionada es aquella en la que el paciente *no quiere o decide*, por el motivo que sea, no seguir correctamente su tratamiento. Esta falta de adherencia está relacionada con barreras perceptuales como creencias erróneas, falta de motivación, percepción negativa de las enfermedades o tratamientos, estigmatización social, entorno familiar complejo o una relación pobre entre el paciente y los profesionales sanitarios. En este tipo de falta de adherencia, la intervención está dirigida a corregir las creencias erróneas y aumentar la motivación del paciente, modificando así su decisión de adherencia.
- ▶ Además, en un mismo paciente pueden coexistir de forma concomitante barreras de ambos tipos, resultando en una falta de adherencia combinada en la que se deben utilizar estrategias mixtas de intervención.

Esta clasificación ha sido utilizada⁴¹⁻⁴⁵ para discriminar motivos y ayuda a reconocer la existencia de patrones de comportamiento voluntarios e involuntarios, lo que enfatiza la necesidad de abordar cada uno de ellos mediante intervenciones dirigidas al tipo de no adherencia detectada.⁴⁶

Por último, la adherencia se presenta como un comportamiento dinámico que va cambiando a lo largo del tiempo y según las circunstancias de los pacientes, por lo que es esencial que sea evaluada de forma regular y continuada teniendo en cuenta los factores individuales de cada paciente. En este sentido, una revisión sistemática identificó 4 patrones de adherencia en el tiempo (que fueron etiquetados como: adherencia consistente y alta, adherencia decreciente, no adherencia temprana y persistente, y no adherencia inicial seguida de un aumento de adherencia), proponiendo la utilización de grupos basados en trayectorias de adherencia, lo que proporciona una perspectiva más rica sobre el comportamiento de adherencia de los pacientes y el diseño de intervenciones dirigidas a cada uno de los grupos.⁴⁷

Impacto y consecuencias de la falta de adherencia

Es bien conocida la frase que el médico y cirujano general C. Everett Koop dijo en 1985 y que continua vigente hoy en día: *“los medicamentos no funcionan en los pacientes que no se los toman” (Drugs don’t work in people who don’t take them)*.⁴⁸

La falta de adherencia es un problema de salud pública de gran magnitud, suponiendo una fuente de preocupación para el paciente y de ineficiencia para el sistema sanitario. En términos de prevalencia, ya en 2003 la OMS⁶ informó que aproximadamente la mitad de los pacientes con patologías crónicas no son adherentes a sus tratamiento, y desde entonces, a pesar de todas las propuestas e intervenciones realizadas desde diferentes ámbitos, esa cifra sigue manteniéndose como referente, encontrando resultados similares en diferentes estudios.^{25,49-54} Por ejemplo, un estudio realizado en Farmacias Comunitarias en España en 2016 mostró una tasa global de no adherencia del 48,4% en pacientes con una o más enfermedades crónicas.³¹ Este porcentaje puede variar en función de la patología, del tratamiento y del método de medida, como describe una reciente revisión sistemática con metaanálisis que encontró variaciones en la prevalencia de no adherencia en pacientes con multimorbilidad entre el 7,0% y 83,5%.⁵⁵

Más preocupante aún es que esta alta prevalencia está acompañada de una importante relevancia clínica. La falta de adherencia se relaciona con consecuencias negativas tanto para el paciente como para el sistema sanitario a tres niveles:⁵⁶⁻⁶⁴

1. clínicas, debido a la pérdida de beneficios de los tratamientos, fracaso terapéutico, peor control de las enfermedades, recaídas y agravamiento de la patología, aparición de resistencias o efectos adversos, escaladas de dosis innecesarias etc;
2. humanísticas, con empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente;
3. económicas, con aumento del gasto en medicamentos y un mayor uso de los recursos sanitarios debido a visitas adicionales al médico de Atención Primaria, especialistas, urgencias, hospitalizaciones y muerte prematura.



FIGURA 4. CONSECUENCIAS DE LA NO ADHERENCIA EN TÉRMINOS CLÍNICOS, ECONÓMICOS Y HUMANÍSTICOS (ELABORACIÓN PROPIA)

Evaluación del impacto económico de la falta de adherencia

Con relación a las consecuencias económicas de la falta de adherencia, existe evidencia que los costes asociados a la no adherencia suponen una elevada carga, comprometiendo la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. De forma global, una revisión sistemática identificó el coste de la no adherencia para diferentes enfermedades, reportando valores entre 949\$ a 44.190\$ por paciente y año (valores ajustados al 2015).⁶⁵ En Estados Unidos (EE.UU.), en 2009, el coste de la morbilidad relacionada con los medicamentos, incluida la mala adherencia, se calculó en 290.000 millones de dólares anuales.⁶⁶ Otro estudio realizado con datos de 2013 incluidos en el programa *Medicare fee-for-service* estimó que si el 25% de los pacientes hipertensos no adherentes llegaran a alcanzar adherencia se evitarían más de 100.000 visitas a urgencias y 7 millones de días de hospitalización, valorándose en más de 120.000 millones de dólares los gastos sanitarios evitables asociados a la no adherencia.⁵⁶ En el caso de Europa, se calcula que la mala adherencia contribuye a 200.000 muertes prematuras y tiene un coste de 125.000 millones de euros al año en hospitalizaciones evitables, atención de urgencias y visitas ambulatorias de adultos (2008),⁶⁷⁻⁶⁹ estimándose en España un gasto de 11.250 millones de euros anuales.

Para valorar adecuadamente el impacto económico que supone este problema y los resultados obtenidos con la aplicación de intervenciones específicas, es esencial llevar a cabo el análisis y la incorporación sistemática de estudios de evaluación económica en los programas de adherencia. Las evaluaciones de economía de la salud deberían formar parte de los estudios de impacto e implantación,^{70,71} ya que los responsables de la toma de decisiones sobre la puesta en marcha de los servicios necesitan evidencia para evaluar los costes y los beneficios relacionados con las intervenciones de adherencia y basar sus decisiones en intervenciones coste-efectivas.⁵⁶ Varias revisiones han destacado la necesidad de realizar análisis de costes completos y de alta calidad,^{72,73} siendo prioritaria la realización de evaluaciones económicas exhaustivas.⁷⁴ Una revisión sistemática publicada en 2016 que resumía la evidencia de coste-efectividad de las intervenciones para mejorar la adherencia concluyó que, aunque la mayoría de las intervenciones eran coste-efectivas o ahorran costes, existía variaciones entre los diferentes tipos de intervención.⁷⁵

A la luz de todos estos datos, se puede afirmar que la falta de adherencia a la medicación es una oportunidad perdida tanto en lo que se refiere a resultados de salud como en los costes sanitarios.⁶⁸ Es por ello que las autoridades sanitarias ponen su empeño en abordar este problema de salud pública desde diferentes perspectivas e involucrando a diferentes profesionales sanitarios.^{73,76,77} Se necesitan llevar a cabo programas coordinados para mejorar el acceso y la adherencia a los medicamentos, que incluyan estrategias de gestión eficaces basadas en la evidencia, y que tengan el potencial de contribuir a mejorar la eficiencia del sistema sanitario. Esto se hace aún más acuciante en el caso de las enfermedades crónicas.

La adherencia en las patologías crónicas de estudio: hipertensión arterial, asma y EPOC

Cada vez se está experimentando a nivel mundial un aumento de la población envejecida acompañada de múltiples comorbilidades que hace necesaria la utilización de tratamientos combinados y polifarmacia.⁷⁸ Los medicamentos son la estrategia terapéutica más frecuentemente utilizada, sin embargo, un mal uso de los mismos puede llevar asociado que no se alcancen los beneficios deseados. Asegurar una correcta adherencia a los tratamientos es un factor clave y previo a cualquier actuación, dada su decisiva importancia en el proceso de uso de los medicamentos. Los pacientes con enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial (HTA), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), son vulnerables a estas dificultades, en los que una utilización incorrecta de sus tratamientos puede llevar a un manejo inadecuado de su enfermedad y un aumento del uso de recursos sanitarios. Estas tres patologías se caracterizan por ser enfermedades con una alta prevalencia, marcados costes sanitarios y elevadas tasas de no adherencia.

En 2017, más de 485 millones de personas (6,6%) en el mundo padecían enfermedades cardiovasculares (CV), siendo la primera causa de mortalidad con 17,8 millones de muertes (31,8%).^{79,80} La presión arterial sistólica elevada se considera una de las principales causas prevenibles y el principal factor de riesgo tanto de muertes (10,4 millones) como de años de vida ajustados por discapacidad (218 millones).⁸¹ A nivel mundial, en 2015, el número estimado de adultos con HTA fue de 1.130 millones, con una prevalencia global estandarizada por edad del 24,1% en hombres y del 20,1% en mujeres, siendo los países de ingresos bajos y medios los más afectados.⁸² Un informe más reciente (2019) indicó que estas tasas se sitúan en tono al 32-34%, con bajas cifras de control de la enfermedad del 18-23% en aquellos pacientes tratados.⁸³ En nuestro país, la última Encuesta Europea de Salud en España del año 2020 mostró una prevalencia global del 19% de pacientes con tensión arterial alta.⁸⁴

La falta de adherencia en HTA es frecuente, describiéndose tasas de no adherencia al tratamiento antihipertensivo alrededor del 50%.⁸⁵ En EE.UU.,^{86,87} aplicando los criterios de la guía del ACC/AHA de 2017, se estimó que alrededor del 45% de las personas tenían HTA, de las cuales el 71% de las que toman medicamentos no estaban bien controladas. Un estudio llevado a cabo en 2015 en varios países europeos identificó unas tasas de no adherencia al tratamiento antihipertensivo que oscilaron entre 24,1% en Países Bajos hasta el 70,3% en Hungría.⁸⁸ Además describieron diferentes factores predictores relacionados con la falta de adherencia como fueron el régimen farmacoterapéutico complejo, baja autoeficacia percibida, escasa preocupación sobre la enfermedad, dificultades económicas y otras barreras perceptuales.

Por otro lado, la HTA conlleva unos elevados costes sanitarios asociados. En EE.UU. se ha descrito que, durante el período 2000-2013, los gastos médicos nacionales anuales asociados a la HTA aumentaron significativamente,⁸⁹ estimándose que el coste sanitario asociado a esta patología supone unos 131.000 millones de dólares cada año, en un promedio de 12 años entre 2003 y 2014.⁹⁰ En Europa, un estudio realizado en 2015 en cinco países europeos, entre ellos España,⁹¹ diseñó un modelo probabilístico de toma de decisiones en adherencia con el que estimó que el coste directo de los eventos CV atribuibles a la HTA era de unos 51.300 millones de euros en un periodo de 10 años (12.240 millones de euros en España), en el cual el coste farmacológico representaba de media el 37% del coste total de la enfermedad (aún más alto en el caso de España, donde el coste de medicamentos suponía más de 7.000 millones de euros, 71%). Este estudio afirmó que si se aumentara la adherencia al tratamiento antihipertensivo hasta el 70% se podría ahorrar un total de 332 millones de euros (81 millones de euros en España).

Dado que la HTA es un importante factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades no transmisibles,⁹² todas aquellas acciones enfocadas al control de la HTA, como programas dirigidos a educar y promover la adherencia al tratamiento farmacológico,⁹³ deben ser implantados de forma coordinada entre el personal sanitario, la comunidad investigadora, la sociedad civil, el sector privado y las familias e individuos.⁹⁴

En el caso de las enfermedades respiratorias crónicas, en 2017 se vieron afectadas alrededor de 544 millones de personas (7,4%) y se asociaron a 3,9 millones de muertes, siendo la tercera causa de muerte en el mundo (7% del total de muertes por todas las causas a nivel mundial).^{79,80} Entre ellas, EPOC y asma fueron las enfermedades específicas más prevalentes (299 y 272 millones de personas, respectivamente) y supusieron la primera y segunda causa de muerte y de años de vida ajustados por discapacidad entre las enfermedades respiratorias crónicas.^{95,96} En España en 2020, la prevalencia se ha situado en torno al 4% en el caso de asma y 2,7% en el caso de otras enfermedades respiratorias crónicas entre las que se incluye EPOC.⁸⁴

Las tasas de no adherencia en asma se sitúan alrededor del 50-60%.⁹⁷ Un estudio controlado llevado a cabo en España⁹⁸ identificó que el 60% de los pacientes no eran adherentes a su tratamiento y el 75% presentaba una técnica de inhalación incorrecta, con repercusiones en el control clínico de la enfermedad. Las principales barreras relacionadas con los tratamientos antiasmáticos están relacionadas con falta de motivación, conocimiento escaso de la enfermedad y del tratamiento y alta preocupación por los efectos adversos del mismo.

Un mal control del asma se asocia a costes más elevados⁹⁹. Se ha estimado que los costes totales del asma ascendieron a 81.900 millones de dólares en EE.UU. (2013),¹⁰⁰ y a 72.200 millones de euros en los países de la Unión Europea (2011),¹⁰¹ siendo los medicamentos para el asma el mayor componente de los costes médicos directos.¹⁰² Un estudio multicéntrico español que evaluó el impacto económico del asma grave, estimó un coste medio anual total de 8.554€ por paciente y año, incluyendo los costes directos de 7.472€, los costes por exacerbaciones de 1.410€ y los costes indirectos de 1.082€ (costes ajustados a 2018).¹⁰³

Los datos relacionados con la EPOC son aún más alarmantes, con una tasa global de no adherencia en torno al 70%, y más del 65% de los pacientes discontinúan el tratamiento durante el primer año.¹⁰⁴ Una revisión sistemática¹⁰⁵ concluyó que existía una clara asociación entre la no adherencia a la medicación para EPOC y los resultados clínicos y económicos, en términos de hospitalizaciones, mortalidad, calidad de vida y productividad laboral. Asimismo, reafirmó la necesidad de desarrollar intervenciones coste-efectivas dirigidas a este grupo de población para mejorar la

adherencia de los pacientes, no solo en relación a la toma de medicamentos sino promoviendo un cambio global de comportamiento, a través de acciones educativas, fomento del autocuidado y mejora de la comunicación con profesionales de salud.

En relación al coste de la enfermedad, la EPOC supone un gran impacto económico¹⁰⁶ y varía sustancialmente entre los diferentes países.^{101,107,108} La revisión publicada por Rehman *et al* en 2019 encontró que en EE.UU. el coste médico directo anual fue de 10.367\$, con un coste de hospitalización de 6.852\$, mientras que fue menor en otros países europeos, entre ellos España, en que se estimó un coste directo de 1.889\$.¹⁰⁹ Este aumento de la utilización de recursos sanitarios y el coste directo e indirecto es especialmente importante en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones y EPOC más grave.¹¹⁰ Un estudio realizado en Extremadura (España) en 2015 determinó un coste medio anual por paciente de 3.000€ en términos de coste social, representado el 43,8% los costes sanitarios directos, el 38,3% los costes no sanitarios y 17,9% la pérdida de productividad laboral.¹¹¹ Esto coincide con lo descrito en una reciente revisión sistemática que identificó que los costes más elevados estaban relacionados con EPOC grave, un historial frecuente de exacerbaciones, las hospitalizaciones y el tratamiento farmacológico asociado; también destacó la importancia de la pérdida de productividad y la jubilación prematura como principal generador de costes indirectos de la enfermedad.¹¹²

Puesto que el mal control de las enfermedades respiratorias crónicas (asma o EPOC) afectan a nivel clínico y económico, varios trabajos coinciden en que los programas de manejo de estas enfermedades enfocados a mejorar el control y reducir las exacerbaciones pueden disminuir la carga económica y representar una estrategia coste-efectiva a nivel del país.^{107,113-115}

1.2. ABORDAJE DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

Intervenciones efectivas sobre la adherencia terapéutica

Dada la complejidad de la no adherencia, cada intervención debe orientarse hacia la causa o barrera específica que lo origina,¹¹⁶ diseñando un plan de actuación personalizado y dinámico, puesto que el impacto y la respuesta a las estrategias propuestas va a variar dependiendo de cada paciente, cada tipo de adherencia y en el momento en que se encuentre.³⁶ Por ello, no existe una intervención estándar y óptima para el abordaje de la falta de adherencia³³ sino que deben emplearse diferentes estrategias y técnicas en combinación que estén dirigidas a las barreras identificadas. Así lo describe una revisión publicada en 2020 que identificó las barreras, facilitadores y estrategias más frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas y con una alta tasa de no adherencia, concluyendo la importancia de diseñar intervenciones multicomponentes de forma personalizada de acuerdo con las necesidades y características individuales de los pacientes y dirigidas a las barreras de adherencia que presenten.¹¹⁷ En una comparación de intervenciones para mejorar la adherencia llevada a cabo mediante la técnica de *network meta-analysis*, se identificaron cuatro grandes categorías de estrategias: educativas, técnicas, actitudinales y económicas, siendo nuevamente las intervenciones multicomponentes las que resultaron más efectivas.^{118,119} Una revisión Cochrane en 2020 concluyó que se necesitaban ensayos controlados aleatorios bien diseñados para investigar los efectos de las intervenciones para mejorar la capacidad de tomar la medicación y la adherencia a la misma en los adultos mayores a los que se les habían prescrito varios medicamentos.¹²⁰

Para el abordaje de la adherencia terapéutica han sido utilizadas las denominadas intervenciones complejas breves, en las que se combinan diferentes tipos de estrategias e intervenciones en un breve espacio de tiempo. Sin embargo, estas intervenciones compuestas por diferentes elementos y de corta duración, que frecuentemente incluyen estrategias de tipo conductual, a menudo no tienen descrito en detalle su contenido por lo que resulta difícil su evaluación y replicación. Para minimizar esta dificultad, es útil el empleo de modelos o marcos teóricos que ayudan a guiar la intervención, siendo las intervenciones basadas en teorías las que han demostrado tener un significativo efecto en la adherencia terapéutica.^{121,122}

Papel del farmacéutico en la adherencia terapéutica

El farmacéutico comunitario está en una posición privilegiada para intervenir sobre la adherencia de los pacientes y abordar este problema de salud pública.¹²³⁻¹²⁶ Cuenta con la formación adecuada en medicamentos y la accesibilidad y confianza necesaria para acercarse al paciente, siendo el último profesional sanitario que el paciente ve antes de tomarse o no sus medicamentos. Al mismo tiempo, intervenir en adherencia requiere la adquisición de determinadas competencias, esto es, conocimientos específicos en adherencia, habilidades y destrezas de comunicación y una actitud no paternalista, para que esta intervención sea lo más efectiva posible y no una mera conversación con el paciente. Esta intervención además se ve potenciada si se enmarca dentro de un procedimiento protocolizado y específico como es un Servicio de Adherencia Terapéutica.

A nivel internacional, existe una amplia evidencia del papel del farmacéutico en el manejo de la adherencia. Varios países han desarrollado y evaluado diferentes programas, cada uno de ellos aplicando una determinada metodología y procedimiento, incluyendo algunos estudios su evaluación económica. Cabe citar algunos de ellos: en Inglaterra se ha desarrollado dos programas relacionados con la adherencia con diferente foco de actuación: el *New Medicine Service (NMS)*¹²⁷⁻¹²⁹ centrado en la promoción de la adherencia a nuevos medicamentos prescritos, en el que se combina una intervención inicial presencial con un seguimiento telefónico en un plazo máximo de cinco semanas; y el *Pharmacy Care Plan (PCP) Service*¹³⁰ con un enfoque más extenso dirigido a la activación del paciente, establecimiento de metas y manejo de la terapia. Algunos programas de adherencia propuestos son específicos para una enfermedad, por ejemplo, el estudio *CATI (Cardiovascular medication non-Adherence Tailored Intervention)*¹³¹ se centra en pacientes con HTA, mientras que otros como el programa *MEMO (Medication Monitoring and Optimization)*,¹³² aborda varias enfermedades crónicas con el mismo protocolo de intervención (ambos programas se llevan a cabo en Países Bajos). En el caso de otros trabajos, se engloba el manejo de la adherencia como parte de un programa más amplio, como la revisión del uso de los medicamentos en el programa *I-MUR (Italian Medicines Use Review)* para los pacientes con asma¹³³. Por último, algunos programas incluyen también la práctica colaborativa, por ejemplo, en Suiza se ha puesto en marcha el programa *IMAP (Interdisciplinary Medication Adherence Program)*¹³⁴ en el que farmacéuticos, médicos y enfermeras de la comunidad trabajan juntos e intercambian información para apoyar la adherencia a la medicación mediante entrevistas programadas con los pacientes.

A nivel nacional en España, la adherencia terapéutica ha sido identificada como una prioridad y se ha incluido dentro de la cartera de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA). En la guía actualizada del 2019,¹³⁵ Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC) define el Servicio de Adherencia Terapéutica como "el SPFA en el que el farmacéutico, ante

las potenciales dificultades que pueda presentar un paciente en el uso de su terapia, identifica las causas, y mediante su intervención, en su caso en coordinación con otros agentes sanitarios, colabora con el paciente para que siga las recomendaciones sobre el adecuado proceso de uso de los medicamentos y productos de salud, con los hábitos higiénico-dietéticos y/o con el estilo de vida, para conseguir los resultados esperados de su tratamiento". Varias iniciativas de trabajo sobre la adherencia han surgido en nuestro país, como el programa Adhiérete,¹³⁶ Plan de Adherencia al Tratamiento¹³⁷, Guía ADHe+¹³⁸, entre otros. Durante los años 2017 y 2018 se llevó a cabo el Proyecto AdherenciaMED,¹³⁹ liderado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (CGCOF) y la Universidad de Granada (UGR), cuyo propósito fue aportar un procedimiento protocolizado que permita al farmacéutico comunitario estudiar y plantear intervenciones específicas y complejas sobre la adherencia terapéutica de manera integrada en la práctica habitual dentro de la farmacia. La presente tesis doctoral se basa en el trabajo realizado en este proyecto, cuya diseño y metodología se describe en detalle en este documento.

Implantación de SPFA en la Farmacia Comunitaria: Servicio de Adherencia Terapéutica

Avanzando un paso más, puede plantearse que, si bien el diseño de programas y el desarrollo de estudios y evaluaciones científicas son fundamentales para conocer el impacto de las intervenciones realizadas en la adherencia y en otros resultados en salud, aún se encuentran muchas dificultades para lograr su implantación real en las condiciones de práctica habitual en las Farmacias Comunitarias, si bien se está trabajando en esa dirección.

Desde que en 1990 Hepler y Strand sentaran las bases de la Atención Farmacéutica,¹⁴⁰ se ha avanzado mucho en el camino de cambiar la orientación profesional de la farmacia hasta la actual farmacia asistencial, aunque aún quedan muchos pasos por dar.¹⁴¹ Esta disciplina se materializa en los Servicios orientados al paciente, o Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) (en inglés, *Professional Pharmacy Services*), los cuales nacen con la finalidad de responder a la demanda social y sanitaria de la población, orientando el papel del farmacéutico hacia una atención centrada en el paciente y sus necesidades.¹⁴²⁻¹⁴⁵

El desarrollo y puesta en práctica de los SPFA es un camino complejo que requiere una planificación cuidadosa, de forma que pueda trasladarse con éxito los resultados de la investigación al entorno real de las farmacias. La investigación de SPFA recorre varias fases consecutivas, de acuerdo al método propuesto por el *Medical Research Council*.¹⁴⁶ El primer paso lo constituye el diseño teórico del Servicio, incluyendo su definición, objetivos, indicadores, procedimiento de trabajo y la viabilidad del mismo. La segunda fase se centra en la evaluación del impacto del Servicio diseñado en

condiciones controladas, en términos clínicos, económicos y humanísticos según el modelo ECHO,¹⁴⁷ así como los resultados de las intervenciones propuestas. Una vez confirmados los beneficios del Servicio, en una tercera fase debe estudiarse la forma de implantarlo en entornos reales de forma efectiva siguiendo programas y modelos de implantación basados en la evidencia. Por último, la incorporación del Servicio en la rutina diaria y la continuidad y mantenimiento del Servicio en práctica real se considera la etapa de sostenibilidad.¹⁴⁸

La investigación clínica experimental tiene por objetivo generar evidencia sobre la efectividad de las intervenciones con el propósito posterior de ser utilizada esta información en la toma de decisiones en la práctica real. Se han llevado a cabo estudios dirigidos a evaluar y demostrar los beneficios de los SPFA¹⁴⁹ en resultados en salud, aunque muchas de estas iniciativas han encontrado dificultades para llevarlo a la práctica diaria de la farmacia.^{150,151} Por ello, afirmar el impacto positivo de una intervención por sí solo no asegura que éste vaya a ser trasladado a la práctica de forma exitosa, o dicho de otra forma, el impacto positivo de un Servicio solo se logrará realmente en la práctica habitual si se implanta adecuadamente.

La implantación de Servicios es un proceso complejo que supone tiempo y esfuerzo para superar los obstáculos que aparezcan en el camino.¹⁵² Es un proceso activo que requiere la participación de todos los agentes implicados, y precisa entender las etapas y factores asociados a la misma con el fin de aplicar estrategias de implantación efectivas. Por ello, es necesario estudiar y conocer los factores y el contexto en que una intervención vaya a ser puesta en práctica, así como los comportamientos de los prestadores de la intervención.¹⁵³ En este sentido, se han identificado múltiples factores de implantación que se distribuyen en diferentes dominios y que interactúan entre sí mediante mecanismos causa-efecto, moderando la implantación de forma positiva (facilitadores) o negativa (barreras).¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ En cuanto a las estrategias, se ha visto que, para que una implantación sea realizada con éxito, no es suficiente llevar a cabo acciones aisladas como aumentar el conocimiento del Servicio, potenciar la disposición y voluntad para llevarlo a cabo o disponer de incentivos o remuneración para su prestación. Se precisa además un cambio en la organización, infraestructura y personal de la farmacia, siendo fundamental contar con un apoyo externo continuado para lograr el éxito de la implantación.^{157,158}

Todo este proceso lento y complejo, sin embargo, no siempre ha sido apoyado por programas de implantación basados en la evidencia. Se ha estudiado la implantación de diferentes intervenciones relacionadas con la adherencia, aunque la metodología y resultados reportados varían entre estudios y publicaciones, centrándose en describir los factores relacionados con la implantación y los resultados de la propia intervención.¹⁵⁹⁻¹⁶³ Por ejemplo, un estudio¹⁶⁴ que exploró los

factores relacionados con el bajo reclutamiento de pacientes en un programa de adherencia en Suiza identificó como barreras para la implantación del Servicio una pobre comunicación con los pacientes, la falta de colaboración con los médicos, las dificultades en la integración del Servicio en la organización de la farmacia y la insuficiente motivación de los farmacéuticos. Otro trabajo publicado recientemente¹⁶⁵ realizó grupos focales con farmacéuticos y entrevistas a pacientes con el fin de conocer y evaluar el proceso de implantación de un programa de adherencia desde ambas perspectivas, farmacéuticos y pacientes; este estudio reportó que los farmacéuticos encontraron útil la formación y materiales recibidos, realizaron con una alta fidelidad el Servicio y estaban dispuestos a incorporarlo en su rutina diaria, mientras que por su parte los pacientes se mostraban satisfechos con el Servicio y les gustaría seguir recibéndolo. Así pues, resulta de gran importancia que los estudios de implantación consideren una adecuada planificación de los componentes del programa de adherencia dentro de su entorno de práctica específico, con el fin de conocer los recursos disponibles en relación con los objetivos del programa y poder monitorizarlo y adaptarlo de manera continua.¹⁶⁶

La Ciencia de la Implantación¹⁶⁷ se encarga del estudio de este proceso y sus resultados. Es definida como la *“ciencia que estudia los métodos para promover la aplicación sistemática de los resultados de la investigación y otras prácticas basadas en la evidencia en la práctica habitual y, por tanto, para mejorar la calidad y la efectividad de los Servicios de salud. Incluye el estudio de la influencia en los comportamientos de los profesionales sanitarios y organizaciones”* y tiene por objetivo *“estudiar y promover la integración sistemática de resultados científicos y Servicios basados en la evidencia en la rutina diaria del profesional y mejorar así la calidad y efectividad de Servicios sanitarios”*. En ella el término Implantación se define como *“el proceso de puesta en práctica o integración de intervenciones en un determinado ámbito”*.

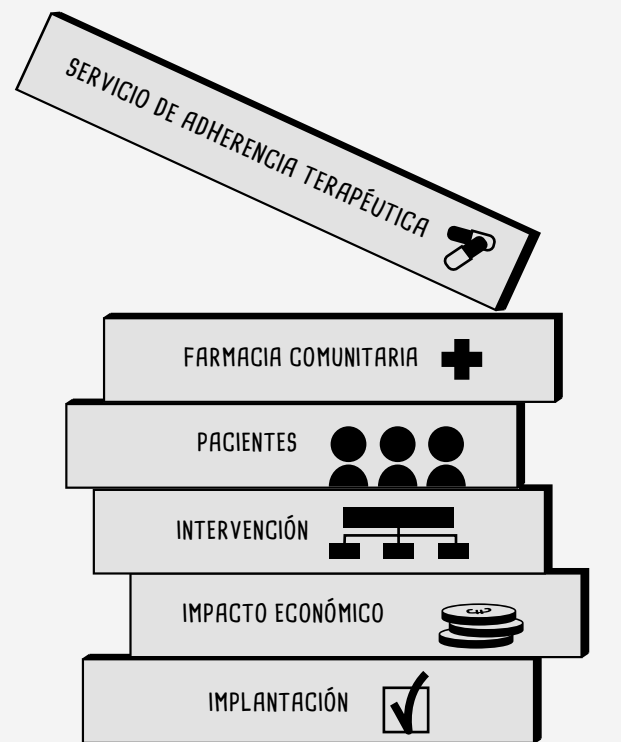
Se han descrito diferentes modelos teóricos con el objetivo de guiar y proporcionar un proceso estructurado de implantación y facilitar su evaluación.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ En concreto, Moullin *et al* diseñaron el modelo FISpH¹⁷² (*Framework for Implementation of Service in Pharmacy*), un modelo específico en farmacias que facilita el proceso de implantación de SPFA en las mismas. Este modelo describe el avance de las farmacias por las diferentes etapas de implantación, y permite analizar el contexto y los diferentes factores de implantación que influyen en el proceso, así como planificar estrategias específicas y evaluar tanto el proceso como el resultado de la implantación.

Junto al empleo de este marco teórico, es importante disponer también de un modelo de evaluación de la implantación,¹⁷³ con el objetivo de analizar la efectividad del programa utilizando mediante una serie de indicadores y resultados definidos. Los indicadores de implantación hacen referencia a cambios en los determinantes o factores de implantación que están influyendo en el

proceso. Dentro de los resultados de implantación, se han identificado como relevantes el alcance (número de pacientes que reciben el servicio a lo largo del programa), la fidelidad (grado en que la prestación se realiza cubriendo los componentes críticos del mismo según el protocolo) y la integración (grado de incorporación del Servicio a la rutina de trabajo habitual de la FC).

Como se menciona anteriormente, un elemento clave en la implantación de un Servicio o innovación es la figura del Facilitador de Cambio de Práctica,^{174,175} un agente externo cuya función consiste en proporcionar apoyo individualizado a los profesionales sanitarios que van a implantar el Servicio con el objetivo de ayudar a identificar áreas de cambio e incorporar prácticas basadas en la evidencia a la actividad profesional. En el contexto del Proyecto AdherenciaMED, el facilitador de cambio de práctica se denomina Formador Colegial (FoCo).¹⁷⁶ Son farmacéuticos contratados por cada Colegio Oficial de Farmacéuticos (COF) cuya misión es actuar como apoyo externo continuado de aquellos farmacéuticos que desean prestar e implantar SPFA en su farmacia. Para ello, analizan individualmente el contexto de implantación *in situ* en las farmacias, monitorizan y resuelven las barreras que aparecen, refuerzan los facilitadores encontrados e incrementan la calidad de la prestación del Servicio, promoviendo un cambio de práctica en la rutina de la farmacia. Sus intervenciones influyen de manera muy importante en las decisiones de implantación del Servicio en la farmacia, ayudando a los equipos de trabajo dentro de la práctica diaria. Por consiguiente, constituyen una figura fundamental para la implantación de nuevos Servicios en las farmacias.

En resumen, la implantación de SPFA es compleja y no siempre se lleva a cabo de manera uniforme en las farmacias.^{155,177} Conocer los diferentes modelos y agentes participantes en la implantación es fundamental para los profesionales farmacéuticos y los investigadores que planean implantar o evaluar estas iniciativas. De igual forma, las administraciones sanitarias necesitan estudios efectivos y basados en la práctica que mejoren la calidad de la prestación sanitaria y reduzcan costes, y además sepan cómo realizarlo en el entorno sanitario real.¹⁷⁰ Por todo ello, resulta de gran importancia adoptar un papel activo en este proceso para acelerar la transformación de la práctica farmacéutica hacia una implantación efectiva de Servicios.¹⁵²



2. JUSTIFICACIÓN

La falta de adherencia a los tratamientos crónicos es un problema sanitario preocupante a nivel mundial.¹⁷⁸ A su alta prevalencia (1 de cada 2 personas no toman bien sus medicamentos)^{6,31} se suman las consecuencias negativas (clínicas, humanísticas y económicas) que lleva asociadas tanto para el propio paciente como para el sistema sanitario.⁵⁶⁻⁶⁴ Una cuestión de estas características merece dedicar los recursos disponibles para resolver, minimizar o paliar esta situación.

La adherencia terapéutica tiene una importancia decisiva en el proceso de uso de los medicamentos, al suponer un paso previo para que éstos puedan alcanzar los efectos esperados. Sin embargo, la adherencia es un comportamiento de salud complejo en el que actúan múltiples factores que interaccionan y se combinan de forma individualizada en cada paciente.²² Por ello, cualquier intervención que se diseñe debe ir dirigida hacia las barreras específicas causantes de la no adherencia, enmarcándose dentro de un procedimiento protocolizando que permita guiar la intervención, manteniendo una estructura común y siendo lo suficientemente flexible para adaptarse a cada persona y situación.³²⁻³⁴

El farmacéutico comunitario participa en el manejo de diferentes enfermedades crónicas. Su formación como experto en medicamentos y la accesibilidad y cercanía de la Farmacia Comunitaria constituyen un buen marco de actuación sobre la adherencia en los pacientes que acuden habitualmente.¹²³⁻¹²⁶ Apoyar y colaborar de manera efectiva con los pacientes en el seguimiento de sus tratamientos es una oportunidad y una responsabilidad que como farmacéuticos debemos asumir;¹⁴⁰ no podemos permanecer sin actuar observando cómo se desaprovechan recursos terapéuticos y económicos, a la vez que los pacientes ven disminuida su calidad de vida.

Se ha estudiado mucho acerca de los factores implicados y las tasas de prevalencia de la no adherencia,^{25,49-54} realizando análisis descriptivos de la situación de adherencia y definiendo estrategias de forma aislada. Siendo todos ellos pilares fundamentales, sin embargo, es preciso avanzar un paso más y actuar activamente en el abordaje del problema de la falta de adherencia, ensayando intervenciones completas que demuestren ser coste-efectivas e implantándolas en la práctica habitual de la farmacia.

Por todos estos motivos, se propuso trabajar directamente desde la Farmacia Comunitaria en el diseño, evaluación e implantación de un Servicio de Adherencia Terapéutica enfocado a la mejora, mantenimiento y refuerzo de la adherencia terapéutica para pacientes con patologías crónicas.

Contexto y enfoque de la tesis doctoral: Proyecto AdherenciaMED

Durante los años 2017 y 2018 se llevó a cabo el Proyecto AdherenciaMED,¹³⁹ un proyecto de investigación en fases, liderado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada en colaboración con la Universidad Tecnológica de Sídney, siendo promotor del mismo el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).

El Proyecto AdherenciaMED fue ideado con el objetivo de diseñar, evaluar e implantar un procedimiento protocolizado que permita a los farmacéuticos la prestación de un Servicio de Adherencia Terapéutica de manera integrada en la práctica habitual de la Farmacia Comunitaria. Esta visión holística considera todas las etapas de investigación en SPFA, de acuerdo al método propuesto por el *Medical Research Council*,¹⁴⁶ desde el diseño conceptual del Servicio, la evaluación rigurosa del impacto en resultados en salud, la implantación efectiva del mismo en la práctica habitual, hasta su generalización y sostenibilidad en el tiempo.

Así, el proyecto tuvo dos fases diferenciadas y consecutivas: la primera denominada *fase Impacto* estuvo enfocada en el diseño y evaluación del impacto clínico, humanístico y económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica protocolizado y dirigido por farmacéuticos comunitarios a pacientes con tratamientos crónicos para la HTA, asma y EPOC. A continuación, la segunda *fase Implantación* se centró en la evaluación de un programa de implantación de este Servicio dentro del ámbito de la Farmacia Comunitaria. Los resultados globales obtenidos fueron presentados en su informe final.¹³⁹ Brevemente aquí se resaltan los más importantes:

La efectividad del Servicio de Adherencia Terapéutica (grupo intervención, GI) en comparación con la atención habitual (grupo control, GC) se evaluó en la *fase Impacto* en términos de proporción de pacientes adherentes y proporción de pacientes con técnica de inhalación correcta. Desde una perspectiva global para todas las patologías de estudio, hubo un incremento de adherencia en ambos GC y GI tras los seis meses de seguimiento, siendo esta diferencia significativamente superior en el GI, alcanzando una tasa de adherencia de casi el 90% tras la intervención (incremento del 20% en GC, de 46,7% a 66,2% vs incremento del 50% en GI, de 39,9% a 89,2%; $p=0,0001$). La mejoría significativa se observó también en cada una de las patologías de estudio, siendo más marcada en el caso de asma (incremento intragrupo asma: 53,7%) y similar en pacientes con HTA y EPOC (47,9% y 47,5% respectivamente). En relación a los pacientes con asma y EPOC, se observó un incremento del porcentaje de pacientes que lograron una técnica de inhalación correcta en ambos grupos, con diferencias significativas entre GC y GI en el mes 6 en ambas patologías (GC: 67,4% vs GI: 89,8%, $p<0,0001$).

La prestación del Servicio tuvo un impacto clínico positivo en el control de las enfermedades. En el caso de asma, hubo una disminución de 0,5 puntos en el cuestionario ACQ, mayor en el GI y clínicamente relevante, incrementándose un 30% los pacientes controlados al final del estudio. De manera similar, en la EPOC también se observó una reducción clínicamente relevante de 0,4 puntos en el cuestionario CCQ y superior en GI, aumentando un 22% los pacientes denominados con un "bajo impacto clínico de la enfermedad en su estado de salud". En los pacientes con HTA, se identificó una disminución de los niveles de presión arterial diastólica y sistólica (aunque esta diferencia solo fue significativa en las cifras de diastólica) y se estimó un incremento del 13% de los pacientes controlados al final del estudio.

En relación al impacto humanístico, el Servicio de Adherencia Terapéutica mejoró la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente, medida mediante la escala EVA, con una diferencia significativa de casi 5 puntos entre ambos grupos de estudio al final del estudio. En el análisis intragrupo, de forma global se produjo un incremento progresivo de este indicador a lo largo del estudio, siendo esta mejoría mayor en el GI (GC: 1,46 puntos vs GI: 6,36 puntos). Al diferenciar por patología de estudio, en el GI el aumento fue mayor para pacientes con tratamiento para el asma, observándose una diferencia intergrupo significativamente superior en el GI vs GC en las tres patologías al final del estudio.

Los resultados relacionados con la efectividad del Servicio y su impacto clínico han sido publicados anteriormente por Torres-Robles *et al.*¹⁷⁹ Junto a ellos, se hace preciso conocer el impacto económico que tuvo el Servicio de Adherencia Terapéutica en comparación con la atención habitual; dichos resultados se informan en la presente memoria en el Objetivo 1. El estudio de evaluación económica y sus resultados han sido publicados recientemente por Valverde-Merino *et al.*¹⁸⁰ como parte de esta tesis doctoral.

Por otro lado, en el Proyecto AdherenciaMED *fase Implantación*, además de los resultados relacionados con el progreso y resultados de implantación presentados en esta tesis doctoral en el Objetivo 2, también se analizaron los resultados relacionados con el proceso de facilitación e indicadores de implantación, y los resultados del Servicio durante esta *fase Implantación*, tal como se resumen a continuación. Estos resultados están en proceso de análisis y pendientes de publicación.

El proceso de facilitación desarrollado por el Formador Colegial (FoCo) facilitó la implantación del Servicio en las farmacias, siendo una figura clave para el éxito del programa. Los FoCo realizaron de media 5,6 visitas a cada farmacia (alrededor de una visita mensual), con un tiempo medio de dedicación global a cada farmacia de 50 horas en 6 meses. Se identificaron un total de 1.096

factores de implantación: 410 barreras, de las cuales se resolvieron 307 (74,9%) y 686 facilitadores, de los cuales 598 (87,2%) fueron utilizados con éxito.

Además, durante la *fase Implantación*, el Servicio de Adherencia Terapéutica demostró ser efectivo en la mejora de la prevalencia de la adherencia terapéutica de manera global y en cada patología, manteniendo los resultados obtenidos en la anterior fase. Asimismo, se confirmó el impacto clínico y humanístico positivo demostrado en la *fase Impacto*, mostrando unas tendencias similares para todas las variables de estudio.

En resumen, la presente tesis doctoral forma parte de este proyecto de investigación más amplio del que he formado parte como investigadora en todas sus etapas. El trabajo presentado en este documento se ubica en ambos escenarios, *fase Impacto* y *fase Implantación*, y pretende aunar dos perspectivas necesarias y complementarias entre sí en relación con el Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado:

Por un lado, analizar el impacto económico del Servicio de Adherencia Terapéutica es relevante para determinar si la intervención diseñada, no solo es efectiva en términos de adherencia y de control de problemas de salud y calidad de vida, sino que resulta favorable desde un punto de vista coste-efectivo.

Por otro lado, el estudio sistemático y protocolizado de la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica es fundamental para comprender las características del proceso y su evolución en el tiempo, así como conocer los resultados esperados con el fin de mejorar y avanzar en esta implantación.

Fruto de este trabajo se presenta esta memoria en la que se recoge y amplía los resultados dirigidos a evaluar tanto el impacto económico como el proceso de implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica, de acuerdo con los objetivos presentados a continuación.



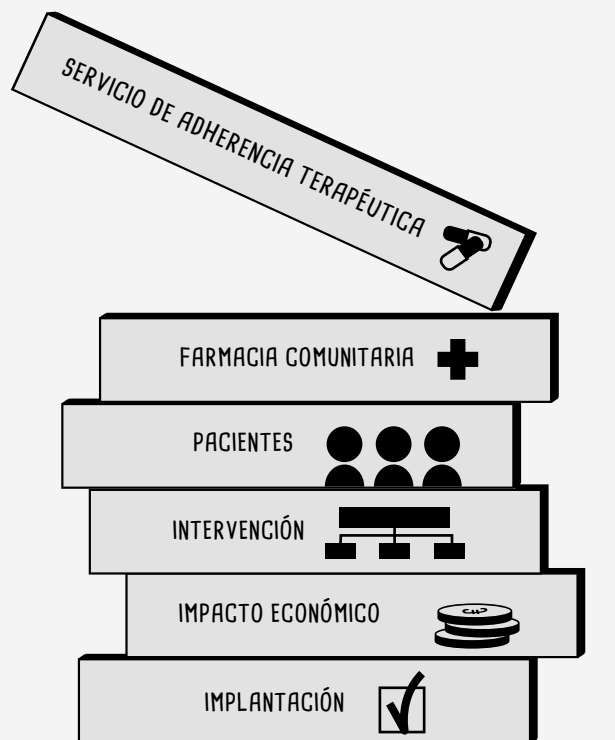
3. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo fue evaluar el impacto económico y la implantación de un Servicio de Adherencia Terapéutica, diseñado y prestado desde la Farmacia Comunitaria, a pacientes con tratamientos crónicos.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- ▶ **Objetivo 1:** Evaluar el impacto económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica prestado desde la Farmacia Comunitaria en comparación con la atención habitual.
- ▶ **Objetivo 2:** Evaluar la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en el ámbito de la Farmacia Comunitaria.

Si bien ambos objetivos están interconectados y dirigidos al propósito final de confirmar la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica en la Farmacia Comunitaria, con el fin de facilitar la lectura y comprensión del trabajo, a continuación, se exponen de forma separada la metodología, resultados y discusión de acuerdo con los dos objetivos definidos.



4. OBJETIVO 1

EVALUACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO DE UN SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA PRESTADO DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA EN COMPARACIÓN CON LA ATENCIÓN HABITUAL

4. OBJETIVO 1.

EVALUACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO DE UN SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA PRESTADO DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA EN COMPARACIÓN CON LA ATENCIÓN HABITUAL

Este primer objetivo fue estudiado durante la primera fase del Proyecto AdherenciaMED *fase Impacto*, tal como se presenta a continuación.

4.1. MATERIAL Y MÉTODO (OBJETIVO 1)

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO FASE IMPACTO

El diseño de la primera fase del estudio, denominada *fase Impacto*, fue un ensayo controlado aleatorizado por conglomerados, en el que se comparó el efecto de una intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica (grupo intervención, GI) frente a la atención habitual prestada en la farmacia (grupo control, GC) en pacientes en tratamiento farmacológico para la HTA, asma o EPOC.

Los ensayos controlados aleatorizados por conglomerados¹⁸¹ son una modalidad de ensayo clínico que se caracteriza porque se aleatorizan farmacias y como consecuencia grupos de pacientes (llamados conglomerados o *cluster*) en vez de pacientes individuales. Los componentes o pacientes de un mismo conglomerado comparten alguna característica común, y todos ellos reciben la misma intervención. La elección de este diseño por conglomerados estuvo motivada por la finalidad de reducir la probabilidad de sesgo de contaminación entre las personas que acuden a una misma farmacia, ya que no es posible realizar una asignación individual a pacientes, puesto que todos los pacientes de cada farmacia están expuestos a la misma intervención con el farmacéutico prestador y éste no puede diferenciar su actuación según cada paciente individual. Es un diseño muy utilizado en estudios de evaluación de servicios sanitarios y una buena alternativa para evaluar la efectividad de intervenciones complejas en salud,¹⁴⁶ como son los programas de Atención Farmacéutica.¹⁸²

En este estudio, las Farmacias Comunitarias fueron las unidades aleatorizadas al GI o GC. La aleatorización se realizó al inicio del estudio, tras la aceptación de participación de los farmacéuticos titulares, mediante un listado electrónico de números aleatorios que asignó a las farmacias participantes a cada grupo de estudio. La pertenencia a uno u otro grupo determinó la formación recibida por los farmacéuticos, el apoyo prestado durante el estudio y la intervención realizada con los pacientes.

4.1.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en Farmacias Comunitarias pertenecientes a 6 Colegios Oficiales de Farmacéuticos (COF) en las provincias españolas de A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Guadalajara, Santa Cruz de Tenerife y Soria.

El trabajo de campo tuvo una duración de 7 meses, entre octubre de 2017 y abril de 2018, siendo el tiempo de seguimiento para cada paciente de 6 meses.

Previo al estudio principal, se llevó a cabo un estudio piloto en 2 COF (Albacete y Gipuzkoa) con una duración de 3 meses (marzo a mayo de 2017) con el objetivo de probar y confirmar la adecuación del diseño del estudio.

4.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y AGENTES PARTICIPANTES

Pacientes

La población de estudio estuvo constituida por pacientes habituales de las Farmacias Comunitarias participantes, que cumplían los criterios de selección definidos.

Criterios de inclusión:

- ▶ Pacientes mayores de 18 años.
- ▶ Pacientes que dieron su consentimiento informado.
- ▶ Pacientes en tratamiento farmacológico con al menos un medicamento para una de estas tres patologías de estudio:

- » HTA (con fármacos de los siguientes grupos de acuerdo a la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)¹⁸³: Grupo C02, C03, C07, C08, C09).
 - » Asma (con fármacos del grupo R03).
 - » EPOC (con fármacos del grupo R03).
- Pacientes capaces de completar por sí mismos los cuestionarios utilizados durante las visitas, éstos son: el cuestionario de adherencia¹⁸⁴, el cuestionario EuroQol-5D-5L de calidad de vida,¹⁸⁵ el cuestionario ACQ de Asma¹⁸⁶ y cuestionario CCQ de evaluación de EPOC,¹⁸⁷ según aplique.

Criterios de exclusión:

- Personas que acudieron a retirar un medicamento que no era para uso propio
- Pacientes que no pudieron acudir de forma regular a la farmacia.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia materna.
- Pacientes con dificultades de comunicación u otras incapacidades que a criterio del farmacéutico imposibilitaron su participación en el estudio.
- Pacientes que, previa o actualmente, hubiesen participado en algún estudio o programa de educación para la salud relacionado con la mejora de la adherencia terapéutica.

Cálculo muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en la diferencia de proporciones esperada de pacientes adherentes entre el GC y el GI al final del estudio. Se consideró clínicamente relevante una diferencia del 20% en la prevalencia de pacientes adherentes entre ambos grupos.^{188,189} Se utilizó un test de comparación de dos proporciones binomiales para dos colas, teniendo en cuenta una potencia del 80%, un alfa = 0,05 y una prevalencia de pacientes no adherentes del 50%.

Debido a que la aleatorización se realizó por conglomerados, el tamaño muestral se incrementó teniendo en cuenta el efecto de diseño (DEEF), el cual se calculó según la siguiente ecuación: $DEEF = 1 + (nc - 1) * ICC$ (donde *nc* representa el número medio de pacientes por conglomerado e *ICC* el coeficiente de correlación intraconglomerado), resultando un tamaño de muestra estimado de 1.025 pacientes en total. Con el objetivo de cubrir pérdidas se incrementó la muestra en un 20%, estimándose un total de 1.230 pacientes.

Farmacias y farmacéuticos

Las Farmacias Comunitarias fueron informadas e invitadas a participar en el estudio mediante una carta escrita dirigida desde cada COF a todas las farmacias de la provincia. Como criterio de participación, las FC debían contar con los siguientes recursos materiales y humanos para desarrollar su trabajo:

- ▶ Zona de Atención Personalizada (ZAP) para llevar a cabo las visitas de los pacientes.
- ▶ Al menos un farmacéutico participando en el proyecto, pudiendo haber varios farmacéuticos prestadores del Servicio en una misma farmacia.
- ▶ Asistencia a las formaciones propuestas y realizadas en el COF correspondiente.

Cada provincia tuvo un máximo de 20 farmacias participantes, estimado en base a la capacidad del FoCo para asistir a las farmacias. Tras la firma del contrato de participación en el estudio, las farmacias fueron asignadas al GI o GC con ratio 1:1 utilizando un listado de números aleatorios. El COF de Albacete tuvo una mayor asignación de farmacias al GI ya que éstas procedían del estudio piloto realizado previamente.

Formadores Colegiales (FoCo)

Cada COF contó con el trabajo de un FoCo cuya misión fue servir de apoyo externo y facilitador de la prestación del Servicio por el farmacéutico prestador. Además, los FoCo actuaron como figura de enlace entre el equipo investigador y los farmacéuticos participantes en cada provincia, asegurando el cumplimiento y fidelidad de los farmacéuticos al protocolo de estudio y resolviendo todas sus dudas.

4.1.4. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN DE ESTUDIO

Para la descripción de la intervención se siguió la guía TIDieR (*Template for Intervention Description and Replication*)¹⁹⁰ que puede consultarse en detalle en el [ANEXO 1](#).

Reclutamiento y ofrecimiento del Servicio (previo y común para ambos grupos)

Los farmacéuticos del GI y del GC recibieron instrucciones acerca de la forma de captación y reclutamiento de pacientes, así como la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión.

El reclutamiento de los pacientes se realizó durante los meses de octubre y noviembre de 2017. Cada farmacia debía reclutar a un mínimo de 12 pacientes, procurando mantener la proporción por patología de estudio, es decir, 4 en tratamiento para la HTA, 4 para asma y 4 para EPOC, con el fin de alcanzar el tamaño muestral estimado. Si se superaba esa cifra, los farmacéuticos podían reclutar más pacientes sin seguir esa proporción. Como facilitadores de la difusión del estudio, las farmacias contaron con carteles y trípticos informativos.

En el momento del ofrecimiento, los farmacéuticos proporcionaron a los pacientes toda la información relativa al estudio y las implicaciones de su participación, tanto de forma oral como escrita a través de la Hoja de Información al Paciente (ANEXO 2). Asimismo, se solicitó a todos los pacientes la firma del consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio (ANEXO 3).

A continuación, el farmacéutico y el paciente acordaron de manera conjunta el momento de la primera visita y visitas sucesivas, completando un total de 6 visitas, de acuerdo al siguiente cronograma: (FIGURA 5)

Grupos de pacientes	Intervención fase impacto	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018
Pacientes intervención	Servicio de Adherencia Terapéutica	Reclutamiento Visita adherencia	Reclutamiento Visita adherencia	Visita Adherencia	Visita Adherencia	Visita Adherencia	Visita Adherencia	Vista Adherencia Hoja Fin de Estudio
Pacientes control	Atención habitual y recogida de datos	Reclutamiento Visita control	Reclutamiento Visita control	Visita control	Visita control	Visita control	Visita control	Visita control Hoja Fin de Estudio

FIGURA 5. CRONOGRAMA DE VISITAS FARMACÉUTICO - PACIENTE SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIO (FASE IMPACTO)

Grupo intervención (GI): Servicio de Adherencia Terapéutica

Los pacientes incluidos en el GI recibieron el Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado y protocolizado, llevado a cabo entre el farmacéutico prestador y el paciente, con el objetivo de mejorar, mantener o reforzar la adherencia terapéutica. El Servicio consistió en una intervención breve compleja basada en la utilización de una combinación de estrategias técnicas, educativas y conductuales. Las visitas de adherencia fueron siempre presenciales, individuales, y se realizaron en una zona de atención personalizada (ZAP) de la farmacia para garantizar la confidencialidad.

El protocolo de trabajo incluyó el ofrecimiento del Servicio, la realización de 6 visitas de adherencia con periodicidad mensual a cada paciente, el desarrollo de una intervención individualizada de acuerdo al procedimiento propuesto y el registro de datos en su Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD). La FIGURA 6 muestra el procedimiento completo del Servicio de Adherencia Terapéutica utilizado por el GI. A continuación, se describen los principales pasos de este procedimiento:

1. Evaluación de la adherencia del paciente a su tratamiento farmacológico: de forma general, el farmacéutico evaluó la adherencia del paciente a la medicación de estudio mediante el cuestionario de adherencia Morisky-Green-Levine Medication Adherence Questionnaire (MGL MAQ)¹⁸⁴ (TABLA 1). Este cuestionario consta de 4 preguntas relacionadas con la toma de la medicación con respuestas dicotómicas *sí/no*; según las respuestas del paciente, el farmacéutico pudo identificar si el paciente era o no era adherente.

TABLA 1. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA

El paciente es adherente si responde a todas las preguntas de la siguiente manera:

¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	No
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Sí
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	No
Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	No

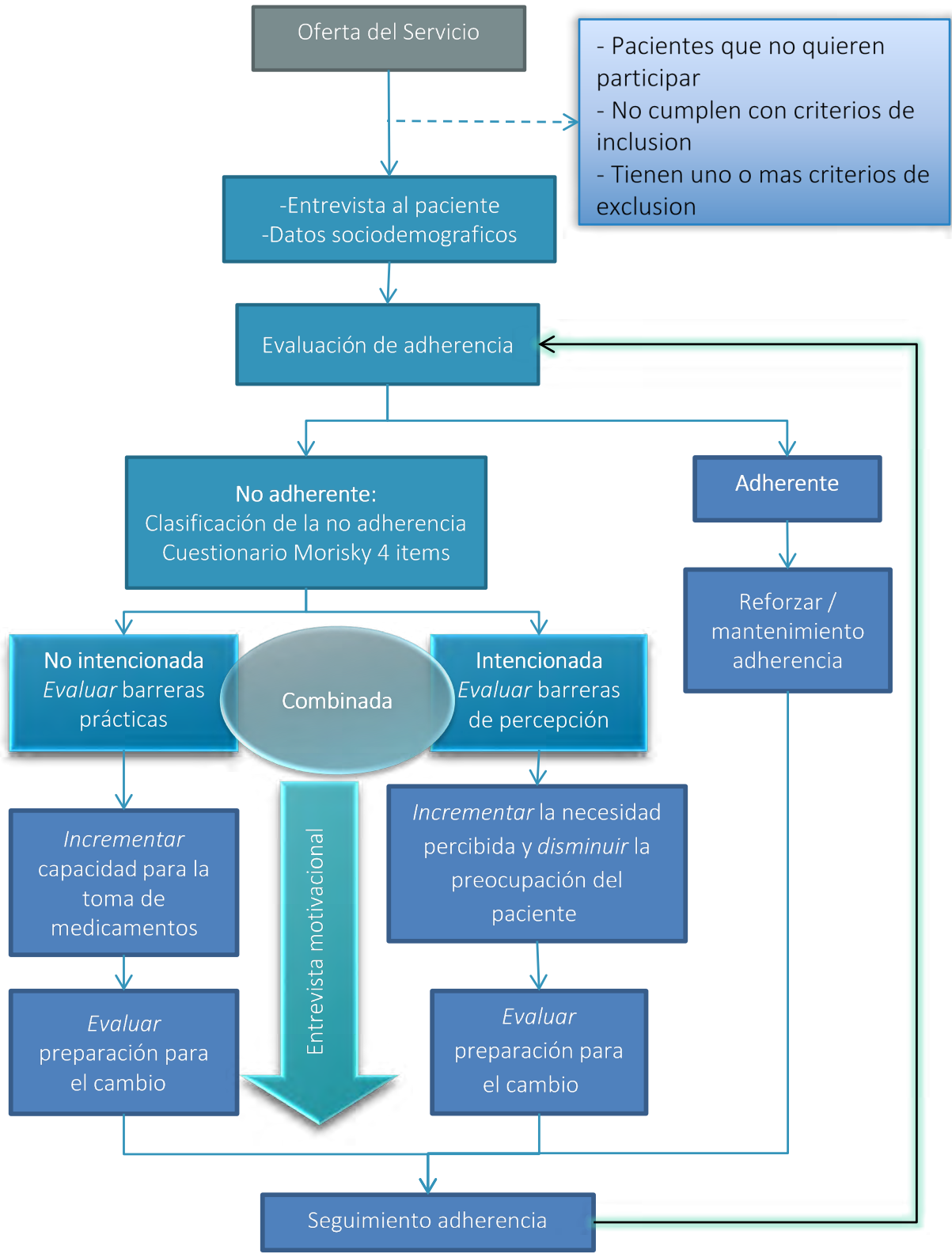


FIGURA 6. PROCEDIMIENTO DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

De manera complementaria, para aquellos pacientes en tratamiento con medicamentos utilizados por vía inhalatoria para asma o EPOC, el farmacéutico utilizó como método de evaluación de la adherencia la comprobación de la técnica de inhalación.

Esta valoración se realizó en tres pasos:

1. el farmacéutico solicitaba al paciente que le mostrase cómo utiliza su inhalador; para ello, se contó con dispositivos placebos o bien el inhalador propio del paciente.
2. el farmacéutico mediante un checklist o listado específico de comprobación para cada sistema de inhalación comprobaba si el paciente realizaba correctamente todos los pasos. (TABLA 2)
3. en caso necesario, el farmacéutico aportaba feedback y comentarios al paciente, resaltando aquellos puntos que debía mejorar, y solicitaba que lo repitiese.

El farmacéutico pudo identificar de esta forma si el paciente era o no era adherente según la técnica de inhalación.

TABLA 2. EJEMPLO DE LISTADO DE COMPROBACIÓN DE TÉCNICA DE INHALACIÓN

Inhaladores de cartucho presurizado convencionales

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Agitar el inhalador y quitar la tapadera. |
| <input type="checkbox"/> 2. Colocar el inhalador en posición vertical (en forma de "L"), cogiendo la parte de abajo con el dedo pulgar y la parte de arriba con el dedo índice |
| <input type="checkbox"/> 3. Efectuar una espiración lenta y profunda manteniendo el dispositivo alejado. |
| <input type="checkbox"/> 4. Colocar la boquilla del inhalador en la boca y sellar los labios sobre ella. Inspirar lentamente al mismo tiempo que se acciona el pulsador. |
| <input type="checkbox"/> 5. Retirar el inhalador de la boca. |
| <input type="checkbox"/> 6. Mantener la respiración durante 8-10 segundos y espirar lentamente con el dispositivo alejado. |
| <input type="checkbox"/> 7. En caso de necesitar otra dosis esperar un mínimo de 30 segundos y repetir desde el paso 1. |
| <input type="checkbox"/> 8. Enjuagarse la boca con agua. |
| <input type="checkbox"/> 9. Tapar el inhalador. |

2. Clasificación de la adherencia del paciente: en función de las respuestas del paciente al cuestionario de adherencia y/o por fallo en algún paso de la técnica de inhalación, el farmacéutico clasificó a los pacientes según la adherencia o tipo de no adherencia identificada en: (TABLA 3)

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA ADHERENCIA

Tipo	Criterio
Adherente	Si responde NO en la pregunta 1 y SI en la pregunta 2, y responde NO en las preguntas 3 y/o 4 y/o realiza la técnica de inhalación correcta (si procede)
No adherente	Si falla en alguna de las respuestas del cuestionario y/o en la técnica de inhalación (si procede)
Tipos de falta de adherencia	
No intencionada	Si responde SI en la pregunta 1 y/o NO en la pregunta 2
Intencionada	Si responde SI en las preguntas 3 y/o 4
Combinada	Si responde SI en la pregunta 1 y/o NO en la pregunta 2 y si responde SI en las preguntas 3 y/o 4

3. Exploración de las barreras de adherencia del paciente: a continuación, el farmacéutico indagó en los motivos concretos de cada paciente relacionados con su falta de adherencia mediante la utilización de estrategias conductuales y otras habilidades de comunicación. En cada visita, el farmacéutico podía identificar una o varias barreras en un mismo paciente. Estas causas o motivos podían estar asociadas a: (FIGURA 7)

- a. Barreras de percepción** relacionadas con creencias erróneas y falta de motivación, en el caso de falta de adherencia intencionada.
- b. Barreras prácticas** relacionadas con falta de habilidades y recursos, en el caso de falta de adherencia no intencionada.
- c.** La presencia concomitante de **ambos tipos de barreras**, en el caso de falta de adherencia combinada.

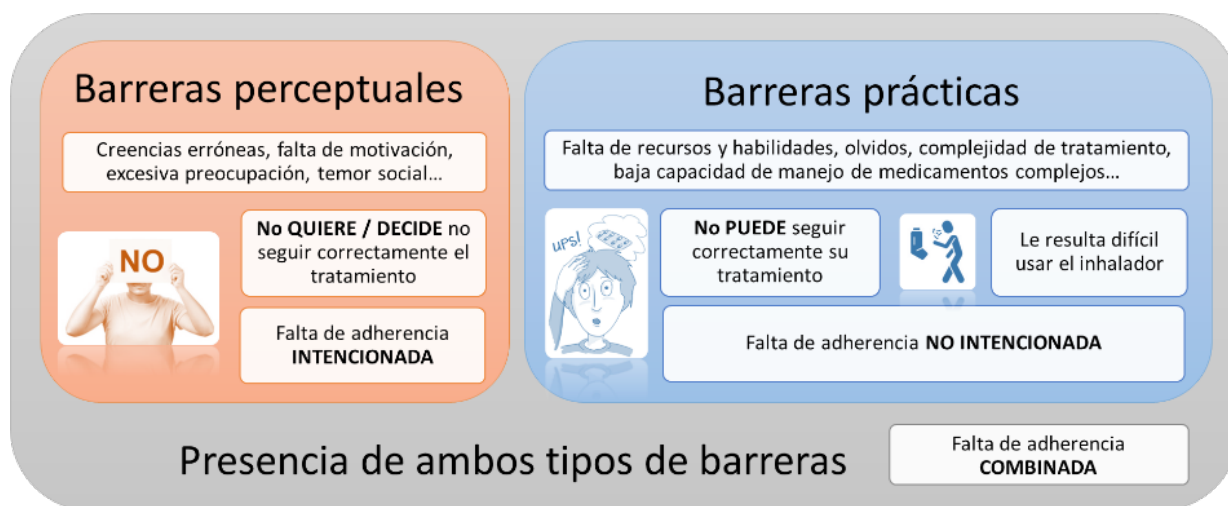


FIGURA 7. BARRERAS ASOCIADAS A LOS TIPOS DE FALTA DE ADHERENCIA

4. Diseño de estrategias específicas dirigidas a la situación de adherencia identificada: según el tipo de adherencia o no adherencia identificada y las barreras detectadas, el farmacéutico diseñó un plan de actuación individualizado e intervino con el paciente proponiéndole soluciones o estrategias para promover un cambio de comportamiento y mejora de la adherencia. Una misma barrera podía ser abordada por una o varias estrategias en combinación, las cuales podían ser estrategias conductuales, educativas y/o técnicas:

- ▶ En caso de **falta de adherencia intencionada**, el farmacéutico intervino con el fin de modificar las creencias erróneas, utilizando estrategias conductuales basadas en las técnicas aprendidas a partir de modelos teóricos de cambio de comportamiento como el modelo de Necesidad Percibida y Preocupaciones¹⁹¹⁻¹⁹³ y el modelo de Creencias en Salud.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶
- ▶ En caso de **falta de adherencia no intencionada**, el farmacéutico intervino con el fin de incrementar la capacidad del paciente, utilizando una combinación de estrategias conductuales, como el modelo de Información-Motivación-Estrategia,^{28,197,198} estrategias educativas y consejo farmacéutico, y estrategias técnicas, como la utilización de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), entre otros.
- ▶ En caso de **falta de adherencia por fallo en la técnica de inhalación**, el farmacéutico intervino con el fin de mejorar el manejo de los medicamentos complejos, utilizando estrategias educativas de forma oral, escrita o audiovisual, relacionadas con la utilización de los inhaladores y la técnica de inhalación correcta.

- ▶ En caso de **falta de adherencia combinada**, el farmacéutico intervino con una combinación de estrategias definidas en ambos tipos de falta de adherencia anteriores.
- ▶ En caso de pacientes **adherentes**, el farmacéutico intervino con diferentes estrategias conductuales y educativas dirigidas a reforzar y mantener el comportamiento de adherencia, su implantación correcta y la persistencia en el tiempo.

Las FIGURAS 8, 9 Y 10 resumen algunas dimensiones que se evalúan en los modelos de cambio de comportamiento utilizados como estrategias conductuales.

La TABLA 4 muestra un listado de las barreras asociadas a la falta de adherencia y las estrategias de intervención que fueron propuestas en el Servicio.

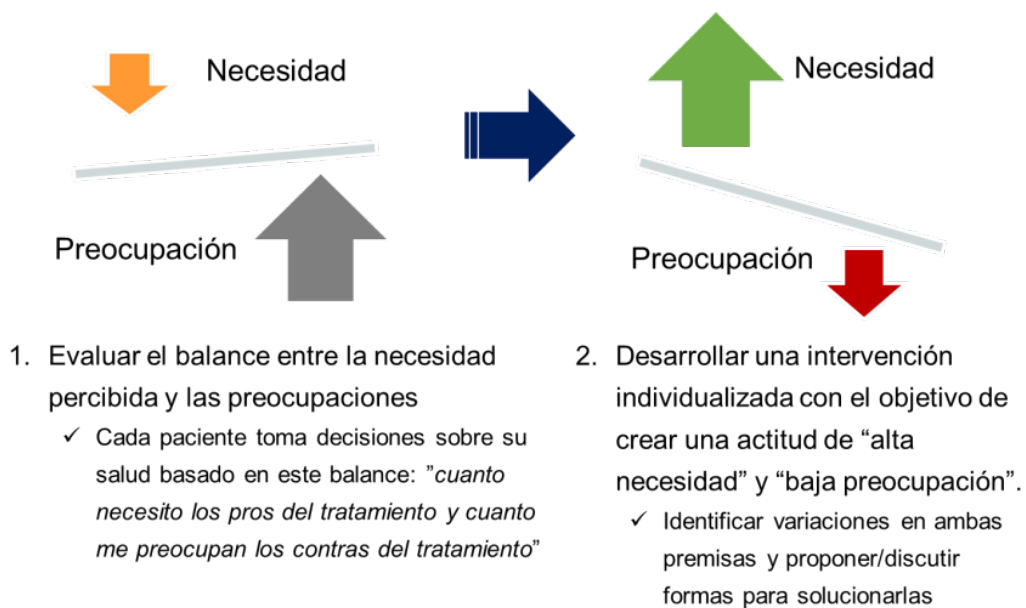


FIGURA 8. BALANCE DE ADHERENCIA SEGÚN EL MODELO DE NECESIDAD PERCIBIDA Y PREOCUPACIONES.



FIGURA 9. DIMENSIONES DE ADHERENCIA SEGÚN EL MODELO DE CREENCIAS EN SALUD

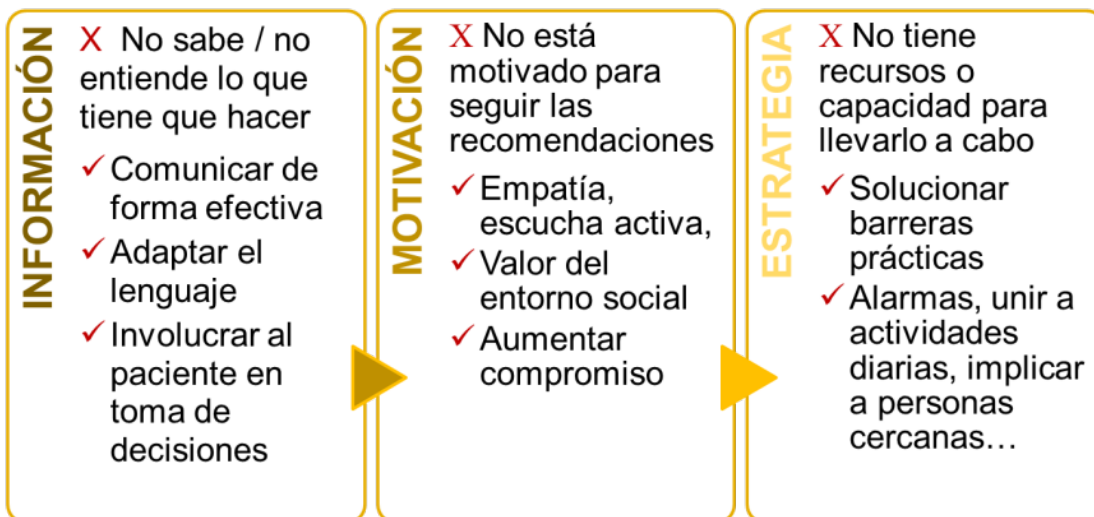


FIGURA 10. PUNTOS CLAVE DEL MODELO DE INFORMACIÓN – MOTIVACIÓN – ESTRATEGIA

TABLA 4. BARRERAS Y ESTRATEGIAS PROPUESTAS SEGÚN EL TIPO DE ADHERENCIA

Falta de adherencia intencionada

Barrera de percepción	Estrategia para modificar barreras
Creencias sobre la enfermedad	Dar información específica sobre el problema de salud y su tratamiento
<p>Creencias sobre los medicamentos</p> <p>Baja percepción de la necesidad de tomar el medicamento, percepción de medicamentos no están siendo efectivos, fallos previos en la terapia farmacológica.</p> <p>Elevada preocupación sobre la toma del medicamento, presencia de efectos adversos, sensación de disminución de calidad de vida al tomar medicamentos, miedo a dependencia, miedo a tomar medicamentos durante un periodo de tiempo prolongado.</p>	<p>Aumentar la necesidad percibida para usar el tratamiento farmacológico: explicar la necesidad de tomar la medicación de forma regular, incrementar la gravedad percibida del problema de salud y la susceptibilidad de empeorar en ausencia de farmacoterapia.</p> <p>Disminuir las preocupaciones derivadas del uso del tratamiento farmacológico: explicar la probabilidad de sufrir efectos secundarios, disminuir la preocupación sobre los mismos y explicar cómo tratarlos y abordarlos si ocurren.</p>
Percepción/ temor social (Miedo a tomar los medicamentos en lugares públicos, de trabajo, entre amigos y familiares)	<p>Motivar la necesidad de tomar los medicamentos a la hora correcta</p> <p>Reconducir creencias en torno a la aceptación social del uso de la medicación.</p>
Ausencia de síntomas (patología asintomática, ausencia de síntomas, mejoría clínica)	<p>Dar información específica sobre problema de salud, resaltando la necesidad de tratamiento aún en ausencia de síntomas</p> <p>Resaltar la importancia de toma de medicamentos para alcanzar objetivos clínicos</p>
Falta de motivación (Depresión, no deseo de tomar medicamentos, falta de percepción de mejoría clínica)	Reforzar en conocimiento sobre el problema de salud, evaluar factores que desmotivan al paciente, resaltar la importancia de tomar los medicamentos para alcanzar los objetivos clínicos
Comunicación paciente - profesional sanitario subóptima (falta de confianza en el profesional sanitario, comunicación inapropiada)	<p>Reforzar el criterio del médico prescriptor</p> <p>Reconducir creencias relación médico -paciente</p>

Falta de adherencia no intencionada

Barrera práctica	Estrategia para aumentar la capacidad
Falta de conocimiento/comprensión (falta de comprensión de la enfermedad y tratamiento, no entendimiento de la prescripción, instrucciones del tratamiento y consecuencia de la no adherencia)	Consejo farmacéutico: Ofrecer información verbal y escrita sobre el problema de salud y medicamentos
Barrera cognitiva (e.j. déficit de atención, velocidad psicomotora o agilidad mental)	Preparar una lista de medicamentos
	Preparar Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD)
Barrera física (e.j. dificultad para tragar, problemas para inspirar, temblor, problemas de movilidad, vista)	Contactar con el médico para cambiar la medicación
	Sugerir/contactar con el médico para prescribir SPD.
	Contacto con familiares para recogida de medicamentos
Complejidad del tratamiento (ej. número de comprimidos/ inhalaciones diarias elevado, horario de dosis complejo, polimedicación)	Preparar una lista de medicamentos
	Preparar SPD
	Contactar con el médico para simplificar el tratamiento
Olvido (olvido, olvido por viajes, vacaciones, cambio de rutina, olvido de recogida de medicamentos)	Establecer una alarma como recordatorio de la medicación
	Instalar una aplicación móvil para la gestión de los medicamentos
	Establecer un sistema de recordatorios desde la farmacia
	Ligar la toma de la medicación con una actividad cotidiana
	Consejo farmacéutico, evaluación de horario de toma de medicamentos
	Alarmas para retirada de medicamentos de la farmacia
Situación familiar (ej. falta de soporte familiar, familiares dependientes)	Reforzar auto cuidado en el uso de medicamentos
	Involucrar familiar en la gestión de la farmacoterapia

Falta de adherencia por fallo en técnica de inhalación (para pacientes con Asma y/o EPOC)

Barrera	Estrategia para abordarla
Uso incorrecto del inhalador	Mostrar el uso correcto del inhalador y cámara de inhalación (cuando aplique) y comprobar su uso correcto por parte del paciente.
	Complementar la información oral entregando una hoja de información escrita sobre el uso de inhaladores o recursos audiovisuales

Estrategias para pacientes adherentes

Estrategia	Descripción de la estrategia para reforzar la adherencia
Educación en adherencia	Explicar el concepto de adherencia y su impacto en la salud y calidad de vida. Revisar y reforzar los comportamientos de adherencia. Información verbal y entrega de información escrita cuando sea necesario
Educación en medicamentos	Mejorar y reforzar el conocimiento de los medicamentos, referente a pautas, cómo tomarlo, manejo de horarios etc. Información verbal y entrega de información escrita cuando sea necesario
Educación en el problema de salud	Mejorar y reforzar el conocimiento de los problemas de salud, referente a síntomas, evolución etc. Información verbal y entrega de información escrita cuando sea necesario
Educación y refuerzo de resultados clínicos	Explicar y revisar los objetivos clínicos de los problemas de salud, parámetros de control, indicadores de efectividad y seguridad, resultados esperados. Información verbal y entrega de información escrita cuando sea necesario
Motivación / Reconocimiento de logros	Refuerzo de comunicación farmacéutico - paciente, reconocimiento de alcance de metas, revisión de objetivos clínicos y de manejo de adherencia, motivación para mantener una buena implementación y persistencia, incremento de autoeficacia percibida Información verbal y entrega de información escrita cuando sea necesario
Resolución de dudas del paciente	Mostrarse disponible para preguntar dudas, crear ambiente de confianza, potenciar la relación farmacéutico – paciente, establecer comunicación con otros profesionales sanitarios

5. Evaluación de la preparación para el cambio de comportamiento del paciente: el farmacéutico, durante la visita de adherencia, evaluó la disposición o actitud del paciente ante la posibilidad de modificar su comportamiento de adherencia, e intervino con diferentes tácticas y estrategias en función de la etapa de cambio identificada, de acuerdo al modelo Transteórico para el cambio¹⁹⁹⁻²⁰¹ (FIGURA 11). Asimismo, durante toda la entrevista, el farmacéutico aplicó los principios y habilidades de comunicación de la Entrevista Motivacional²⁰²⁻²⁰⁴ (FIGURA 12)

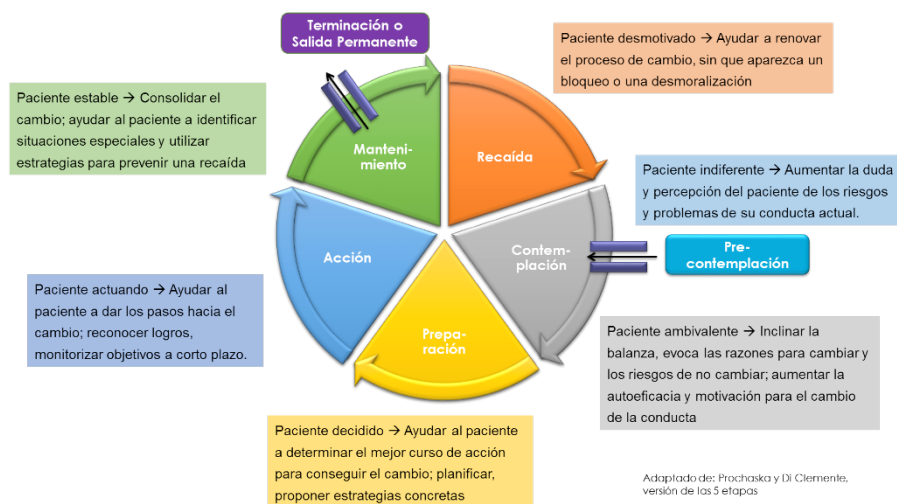


FIGURA 11. ETAPAS DEL MODELO TRANSTEÓRICO PARA EL CAMBIO DE COMPORTAMIENTO

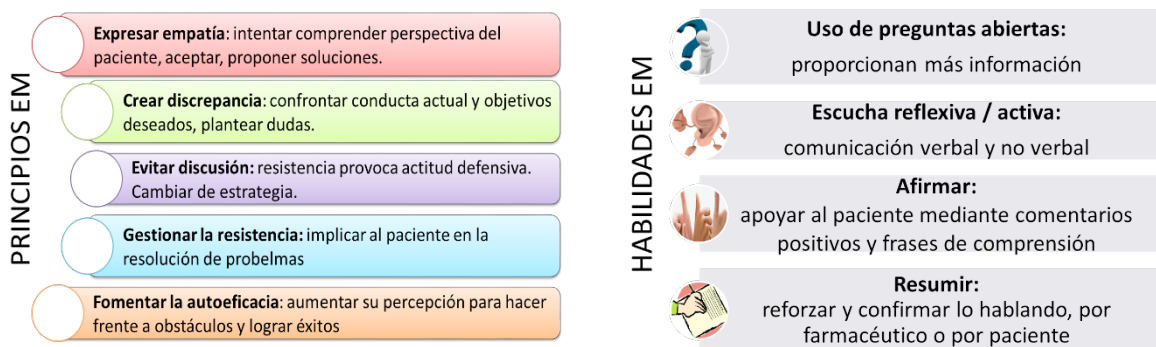


FIGURA 12. PRINCIPIOS Y HABILIDADES DE LA ENTREVISTA MOTIVACIONAL

6. Seguimiento de la adherencia: el farmacéutico, al finalizar la intervención, con el fin de realizar una evaluación continuada de la adherencia y los resultados en salud, propuso al paciente realizar distintas visitas de seguimiento programadas con periodicidad mensual. En ellas, el farmacéutico realizó una nueva evaluación de adherencia, revisión de las estrategias puestas en marcha, detección de nuevas barreras que pudieran aparecer, implementación de nuevas estrategias, seguimiento del control del problema de salud y calidad de vida y refuerzo de la adherencia. (TABLA 5)

TABLA 5. PROPUESTA DE INTERVENCIONES EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO

Intervenciones en visitas de seguimiento
Evaluar de manera continua la adherencia del paciente
Hacer seguimiento del control del problema de salud y calidad de vida
Revisar estrategias acordadas en las visitas previas
Detectar nuevas barreras del paciente
Implementar nuevas estrategias
Reforzar y mantener la adherencia

Grupo control (GC): atención habitual

Los pacientes incluidos en el GC recibieron la atención habitual en su Farmacia Comunitaria. Como parte del estudio, completaron un total de 6 visitas con periodicidad mensual con cada paciente y el farmacéutico registró en su eCRD los datos definidos para este tipo de pacientes.

4.1.5. FORMACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO

Formación inicial y continuada durante el estudio

Cada grupo participante recibió formación relacionada con el estudio de acuerdo a la siguiente programación:

Formación a Formadores Colegiales (FoCo)

Puesto que tienen un papel clave en la facilitación de la prestación del Servicio, los FoCo recibieron formación y apoyo directo por parte del equipo investigador.

Previo al inicio del estudio, los FoCo recibieron formación inicial presencial grupal, con una duración de 2 días (16 horas) en el mes de septiembre de 2017, que abordó los principales aspectos relacionados con sus funciones durante el estudio, el procedimiento del Servicio y formación específica en adherencia, a través de sesiones expositivas, casos prácticos y registro de datos en el eCRD.

Durante todo el estudio, además, los FoCo asistieron a reuniones programadas de formación grupal a distancia por videoconferencia con el equipo investigador, en las que se abordaron temas de formación complementarios, resolución de dudas y seguimiento de la evolución del estudio en cada provincia.

Formación a farmacéuticos titulares

Los farmacéuticos titulares interesados en participar en el estudio asistieron a una sesión informativa presencial en cada provincia (4 horas), llevada a cabo durante el mes de septiembre de 2017, en la que recibieron información sobre las implicaciones y recursos necesarios para su participación. Aquellos farmacéuticos titulares que decidieron participar firmaron un contrato y compromiso de participación con el promotor del estudio. Cada farmacéutico titular seleccionó al/los farmacéuticos/s prestadores del Servicio en su farmacia.

Formación a farmacéuticos prestadores del grupo intervención

Los farmacéuticos prestadores del GI recibieron formación específica en la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica a través de cuatro vías:

- **Formación grupal presencial previa al inicio del estudio:** durante el mes de septiembre de 2017, los farmacéuticos prestadores de cada provincia asistieron a 2 días (10 horas) de formación teórica-práctica impartidas por el equipo investigador y el FoCo, con el fin de

formarse en conocimientos y habilidades para intervenir según el procedimiento de adherencia propuesto. Esta formación incluyó temas relacionados con el protocolo del estudio, formación específica en adherencia y modelos teóricos para cambio de comportamiento de adherencia, mediante exposiciones teóricas, casos prácticos, *role-plays* y visualización de videos docentes.

- ▶ **Formación grupal presencial durante el estudio:** en cada provincia, se impartieron diferentes talleres de refuerzo de la formación impartidos por el FoCo según las necesidades detectadas, en las que se trataron temas clínicos por patologías de estudio, técnicas de reclutamiento, registro en el eCRD y resolución de dudas.
- ▶ **Formación grupal a distancia durante el estudio:** adicionalmente se realizó una sesión extraordinaria de formación grupal a distancia por videoconferencia con el equipo investigador con el fin de mantener la cohesión y motivación del grupo y reforzar la intervención en las visitas de seguimiento.
- ▶ **Formación individual presencial durante el estudio:** cada farmacéutico prestador recibió además formación y seguimiento por parte del FoCo mediante visitas programadas mensuales desarrolladas *in situ* en la farmacia. En estas visitas el FoCo detectó las necesidades específicas de cada farmacia y cada farmacéutico y reforzó la formación con el fin de resolver dudas y afianzar conceptos. Asimismo, los FoCo contactaron con los farmacéuticos para prestar apoyo y ayuda por vía telefónica y correo electrónico.

Formación a farmacéuticos del grupo control

Los farmacéuticos del GC recibieron una formación inicial de 2 horas de duración, centrada exclusivamente en el protocolo de estudio y las implicaciones de su participación, así como la recogida de datos. Los FoCo realizaron visitas de seguimiento a las farmacias durante el estudio, aunque su apoyo se limitó al reclutamiento y registro de datos.

Monitorización del estudio

La monitorización continua del estudio fue desarrollada por el equipo investigador y los FoCo de cada provincia por los siguientes medios:

- ▶ **Monitorización de la adecuación de la intervención de los farmacéuticos según el protocolo del estudio:** el FoCo, durante las visitas programadas a las farmacias, confirmó si la intervención desarrollada en el trabajo de campo se realizaba de acuerdo a como fue

protocolizada. Para ello, el FoCo realizó una evaluación de las intervenciones farmacéutico-paciente a través de *role-plays* de casos prácticos entre el FoCo y el farmacéutico prescriptor, y aportó feedback al farmacéutico en aquellos aspectos que debía mejorar.

- ▶ **Monitorización de la calidad de la recogida de datos:** los FoCo y el equipo investigador tuvieron acceso para la visualización de datos anonimizados en el eCRD de farmacéuticos, lo que permitió la monitorización de forma remota del trabajo del farmacéutico a lo largo del estudio con el fin de asegurar la calidad de los registros. Adicionalmente se realizó de forma mensual y al finalizar el estudio una extracción de la base de datos con el objetivo de detectar y corregir errores en la exportación de datos.
- ▶ **Seguimiento del estudio por el equipo investigador y los FoCo:** el equipo investigador actuó como punto de contacto, apoyo y seguimiento continuo con los FoCo participantes. Los FoCo proporcionaron de forma periódica un informe de la situación actualizada en cada provincia, respondiendo el equipo investigador a cada una de las necesidades detectadas. La comunicación se llevó a cabo a través de reuniones programadas grupales quincenales por videoconferencia, vía telefónica y/o correo electrónico. Asimismo, a mitad de estudio se realizaron auditorías individualizadas de seguimiento con cada FoCo. De igual modo de forma periódica el equipo investigador celebró reuniones internas por videoconferencia, en las que trataron temas relacionados con la evolución del estudio así como toma de decisiones respecto al protocolo, monitorización y desarrollo de informes.

4.1.6. DEFINICIÓN Y CÁLCULO DE VARIABLES

La siguiente **TABLA 6** resume las variables asociadas al impacto económico del Servicio de Adherencia Terapéutica consideradas en este estudio:

TABLA 6. VARIABLES RELACIONADAS CON EL IMPACTO ECONÓMICO

Variable	Definición	Método y frecuencia de medida
Medicamentos utilizados	Listado y suma de todos los medicamentos utilizados por el paciente a lo largo del estudio.	Medida por el farmacéutico en todas las visitas mediante la revisión de la medicación utilizada por el paciente y los registros de dispensación.
Visitas al médico de Atención Primaria	Número de veces (fecha y motivo) que el paciente ha acudido a la consulta del médico de Atención Primaria en los seis meses previos a la medición de esta variable.	Medida por el farmacéutico al inicio y al final del estudio mediante pregunta directa al paciente.
Visitas al médico especialista	Número de veces (fecha y motivo) que el paciente ha acudido a la consulta del médico especialista en los seis meses previos a la medición de esta variable.	Medida por el farmacéutico al inicio y al final del estudio mediante pregunta directa al paciente.
Visitas a urgencias	Número de veces (fecha y motivo) que el paciente ha acudido a los servicios de urgencias en los seis meses previos a la medición de esta variable.	Medida por el farmacéutico al inicio y al final del estudio mediante pregunta directa al paciente.
Ingresos hospitalarios	Número de veces (fecha y motivo) que el paciente ha sido hospitalizado en los seis meses previos a la medición de esta variable.	Medida por el farmacéutico al inicio y al final del estudio mediante pregunta directa al paciente. Este dato fue corroborado posteriormente con el sistema Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) ²⁰⁵
Tiempo del farmacéutico en las visitas de adherencia	Tiempo (en minutos) que invierte el farmacéutico realizando la intervención con los pacientes.	Medida por el farmacéutico en todas las visitas mediante un cronómetro.
Tiempo del farmacéutico en las visitas del FoCo	Tiempo (en minutos) que invierte el farmacéutico en las visitas del FoCo a su farmacia.	Medida por el FoCo en todas las visitas mediante un cronómetro.

Variable	Definición	Método y frecuencia de medida
Tiempo del farmacéutico en la formación inicial	Tiempo (en horas) que invierte el farmacéutico en la formación inicial impartida en su COF.	Medida por el equipo investigador en base al programa del curso de formación previo al trabajo de campo.
Inversión inicial del Servicio en la farmacia	Recursos que deben invertirse para la puesta en práctica del Servicio en la farmacia. Incluye: creación de la zona de atención personalizada, equipamiento, recursos bibliográficos, difusión inicial y otros gastos generales.	Estimada a partir de datos obtenidos en la literatura científica, según los costes de implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en el proyecto conSIGUE ²⁰⁶
Mantenimiento del Servicio en la farmacia	Recursos que deben invertirse para la prestación continuada del Servicio en la farmacia. Incluye: mantenimiento de la zona de atención personalizada, materiales y suscripciones, difusión continuada y otros gastos generales.	Estimada a partir de datos obtenidos en la literatura científica según los costes de implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en el proyecto conSIGUE ²⁰⁶
Calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente	Satisfacción o felicidad del individuo con los dominios de la vida, en la medida en la que afectan o están siendo afectados por la salud, tal como lo percibe el propio paciente.	Medida por el farmacéutico durante las visitas del paciente al inicio, mitad y final del estudio mediante el cuestionario auto administrado EuroQoL-5D-5L (EQ-5D-5L) ¹⁸⁵

Medida y cálculo de los costes

Para la estimación de los costes se han tenido en cuenta dos elementos: la medición de las cantidades de recursos utilizados y la asignación del coste unitario a cada uno de ellos. Los componentes del coste analizados fueron:

Costes asociados a la medicación prescrita

En todas las visitas los farmacéuticos del GC y GI recogieron los datos relacionados con los medicamentos prescritos y las pautas de tratamiento a partir de la información referida por el paciente y los registros electrónicos de dispensación. Para el análisis solamente se contabilizaron los medicamentos prescritos con receta y se seleccionaron aquellos relacionados con las patologías de estudio según la clasificación ATC (grupos C02, C03, C07, C08, C09, R03).¹⁸³

Para el cálculo de los costes asociados a la medicación, se utilizó el PVP de los medicamentos según los precios incluidos en la base de datos de medicamentos BotPlus del CGCOF, actualizados a fecha de abril de 2018, ajustando el precio del envase según la pauta utilizada de cada medicamento por el paciente. Únicamente se contabilizó el coste de la medicación asumido por el Sistema Nacional de Salud según el TSI del paciente y excluyendo la aportación del paciente. Se calculó el coste de medicación al inicio (coste de un mes) y al final del estudio (suma de los costes mensuales durante los seis meses de seguimiento).

Costes asociados a la utilización de recursos sanitarios

Al inicio y al final del estudio los farmacéuticos del GC y GI recogieron los datos relacionados con las visitas a otros profesionales sanitarios (médico de Atención Primaria, médico especialista, urgencias e ingresos hospitalarios) realizadas durante los seis meses previos, a partir de la información referida por el paciente. Se registraron las fechas y motivos de visita para poder identificar y seleccionar aquellas visitas relacionadas con las patologías de estudio.

Para el cálculo de los costes asociados a las visitas al médico de Atención Primaria, médico especialista y urgencias se utilizaron las tarifas designadas por el sistema sanitario de cada comunidad autónoma,²⁰⁷⁻²¹⁰ actualizando los precios para el año 2018. Para el cálculo de los costes asociados a los ingresos hospitalarios se utilizaron los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), un sistema de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital con el coste que representa su asistencia.²⁰⁵ Dada la dificultad de conseguir los GRDs de todos los ingresos registrados, a partir de los GRDs obtenidos, se calculó el coste medio de ingreso por patología de estudio y se asignó a cada uno de los ingresos reportados por los pacientes.

Costes asociados a la intervención

En este apartado se consideraron los principales costes asociados a la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica y por ello únicamente se contabilizaron en el GI.

Los costes asociados al trabajo del farmacéutico se estimaron en función del tiempo empleado por el farmacéutico en las actividades relacionadas con el Servicio de Adherencia Terapéutica. Se aplicó el coste laboral del farmacéutico expresado en euros por tiempo empleado, según el convenio laboral de farmacia,²¹¹ utilizando un coste estimado de 0,239€/min.

Se incluyeron cuatro tipos de costes asociados a la intervención:

- a. Costes asociados al tiempo del farmacéutico en las visitas de adherencia:** los farmacéuticos del GI midieron y registraron el tiempo (expresado en el formato horas:minutos) que emplearon en cada una de las visitas de adherencia con los pacientes, incluyendo el tiempo de entrevista y la recogida de datos. Se calculó el tiempo medio por paciente durante los seis meses para cada farmacéutico, y se multiplicó por el coste laboral del farmacéutico prestador.
- b. Costes asociados al tiempo del farmacéutico en la formación inicial:** considerando la duración total de la formación inicial (10 horas), se multiplicó este tiempo empleado por el farmacéutico por su coste laboral. Únicamente se consideró desde la perspectiva del tiempo del farmacéutico, y no se tuvieron en cuenta otro tipo de costes asociados a la formación como costes de material y profesorado.
- c. Costes asociados al tiempo del farmacéutico en las visitas del Formador Colegial:** los FoCo registraron el tiempo empleado en cada una de las visitas mensuales y adicionales a cada farmacéutico. Se calculó para cada farmacéutico el tiempo total de visitas durante los seis meses y se multiplicó por el coste laboral del farmacéutico prestador.
- d. Costes asociados a la farmacia, incluyendo la inversión inicial y mantenimiento del Servicio:** esta información se obtuvo de un estudio previo publicado en el que se evaluó los costes de la implantación de un Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en Farmacias Comunitarias españolas (proyecto conSIGUE²⁰⁶). Asumiendo que la infraestructura y recursos necesarios para la prestación de ambos servicios es similar, se utilizó esta información ajustando los costes al tiempo de estudio y actualizándolos al año 2018.

Dado que algunas de estas actividades (formación inicial del farmacéutico, visitas del FoCo y cambios en la farmacia) se realizan independientemente del alcance de la prestación y es común para un número alto de pacientes, sus costes pueden considerarse compartidos entre todos los pacientes incluidos en el Servicio. Con el objetivo de imputar el coste proporcional a cada paciente, se estimó el número total de pacientes potenciales que podría beneficiarse de este Servicio a lo largo de seis meses. Esta estimación se realizó basándose en la ratio de población por farmacia, la prevalencia de las enfermedades de estudio en España y la prevalencia de no adherencia estimada para estas patologías, resultando en un número de 375 pacientes potenciales por farmacia en 6 meses. Este dato se utilizó para ajustar los costes asociados a la farmacia, formación inicial del farmacéutico y visitas del FoCo, para posteriormente calcular el “coste por paciente” global.

Medida y cálculo de la utilidad

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) hace referencia al impacto que tiene la salud en la calidad de vida del individuo y se midió a través de la versión española del cuestionario EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L).^{185,212} Este cuestionario, desarrollado por el grupo EuroQol,²¹³ es un instrumento genérico de medición de la CVRS en el que el propio individuo valora su estado de salud a día de hoy. Entre sus elementos,²¹⁴ contiene un sistema descriptivo de preguntas que comprende 5 dimensiones de salud (movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas viene descrita por 5 niveles de gravedad (no tiene problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y problemas extremos). Las puntuaciones obtenidas con las respuestas del paciente conforman un código de 5 dígitos que describen la situación actual de salud del paciente. Una de las ventajas más destacables del EQ-5D-5L es que es un instrumento corto, rápido y sencillo de completar en la práctica diaria.

Los índices de utilidad se obtuvieron a partir de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario EQ-5D-5L. La utilidad es un concepto que combina e integra la cantidad (años de vida ganados) y la calidad de vida relacionada con la salud que le reporta al paciente una determinada intervención sanitaria. La utilidad se refiere al valor que se atribuye a un determinado nivel de salud y suele expresarse en una escala de 0 (muerto) a 1 (salud perfecta), aunque pueden existir valores negativos (estado de salud peor que la muerte), de modo que a medida que la salud mejora o empeora, los índices de utilidad aumentan o disminuyen respectivamente. Para el cálculo de la utilidad, se aplican tablas de equivalencia definidas para cada país; en este estudio se utilizaron las tarifas españolas publicadas asociadas a cada estado de salud.²¹⁵

La unidad de medida de la utilidad son los AVAC (Años de Vida Ajustado por Calidad; en inglés *Quality Adjusted Life Years* o QALYs). Conceptualmente el AVAC combina las ganancias de cantidad y calidad de vida en una única medida, y para su estimación se calculó el área bajo la curva entre la utilidad y el tiempo en ambos grupos de estudio²¹⁶ de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$AVAC = \frac{0,5(U1 + U3) * 3 + 0,5(U3 + U6) * 3}{6}$$

(SIENDO U1: UTILIDAD BASAL; U3: UTILIDAD MES 3; U6: UTILIDAD MES 6)

En este estudio, los pacientes de ambos GC y GI completaron el cuestionario EQ-5D-5L en las visitas de inicio, mitad y final de estudio (situación basal, tres y seis meses). Para el análisis de los datos faltantes en los cuestionarios EQ-5D-5L a los tres y seis meses, se realizaron varias alternativas de análisis, llevado a cabo por un especialista estadístico. Se utilizó una imputación múltiple con ecuaciones encadenadas para asignar los datos en los diferentes momentos del estudio (situación basal, 3 y 6 meses). El modelo de imputación múltiple de datos faltantes incluyó como variables predictivas los índices EQ-5D-5L al inicio y en el seguimiento, la provincia y la enfermedad del estudio. En primer lugar, los datos perdidos se imputaron bajo el supuesto de *missing at random (MAR)*, siendo éste el análisis principal (*base case*). En segundo lugar, se realizó un análisis de casos completos (*complete case*) correspondiente a un escenario en el que los pacientes que completaron todos los seguimientos pueden considerarse representativos de toda la muestra que inicialmente aceptó participar, asumiendo que los datos son *missing completely at random (MCAR)*. Las utilidades mostradas en ambos casos se ajustaron por sexo, provincia y enfermedad. Se implementó un modelo de mezcla de patrones simple, siguiendo el enfoque recomendado por Faria *et al.*²¹⁷

4.1.7. TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Registro de datos de pacientes y datos del estudio

Los farmacéuticos de ambos grupos de estudio recogieron la información relacionada con las variables definidas en las visitas realizadas con los pacientes. La información fue obtenida a través de pregunta directa al paciente (datos sociodemográficos, medicación, utilización de recursos sanitarios), cuestionario aplicado al paciente (calidad de vida) o medida directa de variables (tiempo).

Todos los datos fueron registrados en un Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD), una aplicación informática alojada en Nodofarma propiedad del CGCOF, que fue diseñada con la doble función de (1) servir como guía a los farmacéuticos para seguir el procedimiento y metodología del estudio a través de las diferentes visitas de pacientes, y (2) permitir el registro de todos los datos definidos para cada grupo de estudio.

El acceso al eCRD y a los datos de pacientes fue diferente en función del usuario del mismo. Cada farmacéutico tuvo acceso a su eCRD vía internet, con permisos de lectura y escritura, mediante un inicio de sesión protegido con usuario y contraseña, y visualizaba únicamente los pacientes dados de alta en su farmacia. Cada FoCo tuvo acceso al eCRD de los farmacéuticos de su COF con permiso de lectura para su monitorización, y al eCRD del FoCo con permiso de lectura y

escritura para el registro de sus datos. El equipo investigador tuvo acceso únicamente a aquella información necesaria para el análisis y tratamiento de los datos del proyecto, mediante datos exportados de forma disociada por el CGCOF para su estudio y tratamiento estadístico.

Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad

La evaluación económica realizada en este estudio consistió en un análisis coste-utilidad (ACU) comparando la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica proporcionado desde la Farmacia Comunitaria (GI) respecto a la atención habitual (GC). El estudio siguió la guía CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) para evaluaciones económicas (ANEXO 4)^{218,219}

Las evaluaciones económicas tienen como cometido el análisis comparativo de dos o más acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias. Existen diferentes técnicas de análisis en función de las consecuencias analizadas.²¹⁶ El análisis coste-utilidad es una forma de evaluación económica, similar al análisis coste-efectividad, en el que se comparan dos o más alternativas o programas sanitarios, relacionando el incremento del coste global (medido en unidades monetarias, en nuestro estudio en euros €) con la mejora de los resultados en salud, que en este caso se trata de la utilidad (medida en AVACs). La principal ventaja de este tipo de estudios es que proporciona una medida de resultado final común como es el AVAC, lo que permite comparar diferentes tipos de intervenciones y programas sanitarios entre sí, aunque tengan medidas de efectividad distintas.

TABLA 7. COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Componentes	Análisis coste - utilidad
Intervención	Servicio de Adherencia Terapéutica (grupo intervención,GI)
Comparador	Atención habitual (grupo control, GC)
Resultados	Costes asociados a la medicación prescrita Costes asociados a la utilización de recursos sanitarios Costes asociados a la intervención Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida (AVAC)
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud
Horizonte temporal	6 meses
Software de análisis	Microsoft Excel y STATA 15

La perspectiva del análisis económico define el punto de vista del estudio y los costes y beneficios incluidos. Si bien se ha apuntado hacia la realización de evaluaciones económicas desde una perspectiva social (es decir, incluyendo todos los beneficios y costes resultantes de la aplicación de una intervención frente a sus alternativas desde el punto de vista de la sociedad),²²⁰ en el análisis realizado en este estudio se adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, debido por un lado a que se le considera el principal financiador de los servicios y por otro lado a la dificultad en la identificación y medida de otros costes (como los costes de cuidados informales o la pérdida de productividad laboral). Esta perspectiva resulta adecuada ya que tiene en cuenta los beneficios obtenidos del Servicio frente al principal comparador (en este caso, la atención habitual) así como los costes en que incurriría el Sistema Nacional de Salud al facilitar el acceso o la implantación del Servicio a la población.

El horizonte temporal define el periodo de tiempo durante el cual la intervención presenta costes y efectos relevantes en salud. En este estudio, el horizonte temporal fue de seis meses y por ello, no fue necesario realizar ningún ajuste temporal ni se aplicó tasa de descuento ya que éste fue inferior a un año.

En relación con los resultados medidos, se incluyeron los costes sanitarios directos, es decir, aquellos relacionados con la prestación de servicios sanitarios. Todos los costes se midieron en euros (€) y se actualizaron al año 2018. La medida de la efectividad utilizada fue la utilidad, estimada en AVACs.

Análisis estadístico y económico

Los datos registrados en el eCRD por los farmacéuticos se extrajeron en formato Excel y el análisis fue realizado con STATA 15.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las variables continuas se describieron mediante la media y el error estándar (SE). La comparación de las variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t-student (dos grupos de Farmacias Comunitarias). Las variables categóricas se describieron como recuentos y porcentajes. La comparación de las variables categóricas se llevó a cabo mediante las pruebas de χ^2 o la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrado de Yates cuando fue necesario. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05.

Los resultados del análisis de coste-utilidad se informaron como la Ratio Coste - Utilidad Incremental (RCUI),²¹⁶ expresados en coste por AVAC ganado. Ésta se obtuvo dividiendo la diferencia de los costes totales entre el GI y GC, entre la diferencia de utilidad en AVACs entre ambos grupos, según la siguiente fórmula:

$$\text{RCUI} = \frac{\text{Coste ADH} - \text{Coste GC}}{\text{AVAC ADH} - \text{AVAC GC}}$$

(SIENDO ADH= SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN GRUPO DE INTERVENCIÓN; GC= GRUPO CONTROL)

El coste incremental y los AVAC se calcularon mediante una regresión bivariante. Los AVAC se ajustaron en función del EQ-5D-5L basal para tener en cuenta las diferencias entre los grupos al inicio del estudio. Los costes se ajustaron por el coste inicial, el sexo, la provincia y la enfermedad del estudio. Los coeficientes se combinaron entre los múltiples conjuntos de datos imputados utilizando las reglas de Rubin.²¹⁷ La probabilidad de que la intervención fuera coste-efectiva se calculó asumiendo que los datos tenían una distribución normal bivariante.²²¹

Las evaluaciones económicas incorporan análisis de sensibilidad para poder medir el impacto de las variaciones de algunas variables con mayor incertidumbre en los resultados del estudio, permitiendo detectar si la dirección de los resultados varía sustancialmente al cambiar el valor de ciertos parámetros. Con el objetivo de analizar la incertidumbre del RCUI, se realizó un análisis probabilístico con 1000 réplicas de bootstrap. El resultado se expresó en un plano de coste-efectividad y una curva de aceptabilidad. Se consideró un umbral de coste-efectividad, sugerido para la población española, de 20.000 €/AVAC.²²²

Para evaluar la robustez de los resultados, se realizó el análisis de diferentes escenarios, siguiendo los modelos de datos faltantes descritos anteriormente. El primer modelo (*base case*) utilizó la imputación múltiple asumiendo que los datos perdidos son MAR. En el segundo modelo (*complete case*) se eliminaron todos los pacientes que no completaron un cuestionario de calidad de vida, asumiendo que los datos perdidos son MCAR.

4.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Proyecto se realizó siguiendo los principios éticos que se recogen en la Declaración de Helsinki y asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica ICH/BPC (Conferencia Internacional de Armonización).

Los pacientes fueron informados por el farmacéutico prestador de forma oral y escrita acerca de las implicaciones de participación en el estudio a través de una Hoja de Información al Paciente (ANEXO 2). Todos los pacientes firmaron el documento de Consentimiento Informado (ANEXO 3A) previo a su aceptación de inclusión, y recibieron una copia, pudiendo abandonar

el estudio en cualquier momento retirando así su consentimiento. Además, se solicitó la firma de un documento de consentimiento informado adicional para solicitar los datos de ingreso hospitalario del paciente (GRD) (ANEXO 3B). En todo momento se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resultaron de la actividad de investigación.

El protocolo de estudio fue presentado y aprobado con fecha de 9 de enero de 2017 por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada) y con fecha de 20 de junio de 2017 por el CEI de la Universidad de Granada (358/CEIH/2017) (ANEXO 5A Y 5B).

Asimismo, fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudio Observacional No Postautorización (abreviado No-EPA) a fecha de 13 de noviembre de 2017 (ANEXO 6).

El estudio fue registrado en el *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCTR) con el número de registro ACTRN12618000410257.

4.1.9. FINANCIACIÓN

El estudio estuvo patrocinado y contó con el apoyo económico de Laboratorios Cinfa. El patrocinador no participó ni interfirió en ningún elemento clave del estudio como el diseño, metodología, análisis de datos o resultados. Los farmacéuticos participantes en este proyecto no recibieron compensación económica alguna por su participación en el mismo. El Equipo Investigador declara no tener ningún conflicto de intereses.

4.2. RESULTADOS (OBJETIVO 1)

4.2.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio fase Impacto participaron inicialmente un total de 98 farmacias (GI: 53; GC: 45) y 138 farmacéuticos de las seis provincias participantes, perdiéndose en total 6 farmacias y 7 farmacéuticos durante el trabajo de campo. En promedio cada farmacia reclutó 12,1 pacientes (GI: 11,9; GC: 12,3). (TABLA 8)

El número total de pacientes incluidos al inicio fue de 1.186 pacientes (GI: 633, GC: 553). A lo largo del estudio se perdieron 148 pacientes (12,5%) y finalizaron el estudio 1.038 pacientes. Según la distribución de pacientes por patología de estudio, un 42,3% fueron pacientes con tratamiento para la HTA, 32,5% pacientes con asma y 25,2% pacientes con EPOC. (FIGURA 13)

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE FARMACIAS Y PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO POR GRUPO DE ESTUDIO Y PATOLOGÍA (FASE IMPACTO)

Grupo de estudio	Farmacias	Promedio pacientes / farmacia	Pacientes			
			HTA	Asma	EPOC	Total
Control	45	12,3	219	180	154	553
Intervención	53	11,9	283	205	145	633
Total	98	12,1	502	385	299	1186

Distribución por patología de estudio

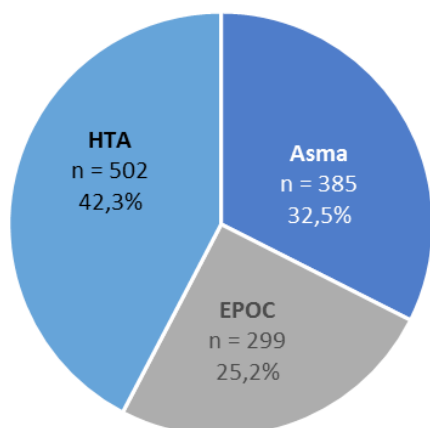


FIGURA 13. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR PATOLOGÍA DE ESTUDIO (FASE IMPACTO)

Los pacientes de ambos grupos de estudio presentaron características similares al inicio del estudio (TABLA 9). La edad media fue de 64 años y un 52,8% fueron mujeres. La mayoría de los pacientes contaban con estudios primarios (38,7%) y más de la mitad estaban jubilados (58,5%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número medio de medicamentos utilizados en el GI y el GC al inicio del estudio, aunque sí en el uso de recursos sanitarios, como el número de visitas al médico de Atención Primaria, médico especialista e ingresos hospitalarios, que fue significativamente mayor en el GI. El análisis posterior contempló el ajuste basal de estas variables.

TABLA 9. CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (N=1186) (FASE IMPACTO)

	Grupo Intervención (n=633)	Grupo Control (n=553)	p valor
Edad; media ± ES	64,0 ± 15,6	64,0 ± 15,4	1,000
Género (mujeres); n (%)	330 (52,1)	296 (53,5)	0,673
Nivel educativo; n (%)			0,471
Sin estudios formales	146 (23,1)	129 (23,3)	
Estudios primarios	258 (40,8)	201 (36,3)	
Estudios secundarios	151 (23,9)	125 (22,6)	
Estudios superiores no universitarios	9 (1,4)	13 (2,4)	
Estudios universitarios	69 (10,9)	85 (15,4)	
Situación laboral; n (%)			0,685
Estudiante	38 (6,0)	32 (5,8)	
Desempleado	62 (9,8)	51 (9,2)	
Trabajador activo	138 (21,8)	137 (24,8)	
Incapacidad laboral	21 (3,3)	13 (2,4)	
Jubilado	374 (59,1)	320 (57,9)	
Medicamentos; media ± ES			
Medicamentos totales	5,68 ± 3,33	5,71 ± 3,49	0,901
Medicamentos para la patología de estudio	1,82 ± 0,93	1,75 ± 0,87	0,196
Recursos sanitarios; n (%)			
Visitas al médico de Atención Primaria	135 (21,3)	146 (26,4)	0,040
Visitas al médico especialista	37 (5,8)	49 (8,9)	0,046
Visitas a urgencias	16 (2,5)	14 (2,5)	0,997
Ingresos hospitalarios	4 (0,6)	12 (2,1)	0,020
Calidad de vida relacionada con la salud; media ± ES			
Índice de utilidad	0,82 ± 0,006	0,80 ± 0,008	0,046
Escala EVA	68,54 ± 0,70	67,90 ± 0,81	0,540

ES: error estándar; EVA: escala visual analógica

4.2.2. COSTES

Costes asociados a la medicación prescrita y utilización de recursos sanitarios

Al inicio del estudio no hubo diferencias significativas en los costes asociados a la medicación y utilización de recursos sanitarios entre el GI y el GC (GI: $72,85 \pm 32,06$ vs GC: $124,00 \pm 30,06$; $p=0,447$).

Al finalizar el estudio, en el GI se observaron costes más altos asociados a la medicación (GI: $228,35 \pm 11,98$ vs GC: $209,52 \pm 10,22$; $p=0,239$) y costes más bajos asociados a los recursos sanitarios comparado con el GC, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

(TABLA 10)

Costes asociados a la intervención

Se realizó una suma de todos los costes asociados a la intervención incluidos en el análisis, expresados como coste por paciente en 6 meses. (TABLA 10)

El tiempo medio empleado por el farmacéutico del GI en la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica fue de $116,28 \pm 42,13$ minutos por paciente durante los 6 meses de estudio ($19,38$ minutos por paciente al mes). Esto supuso un coste de $24,92\text{€} \pm 0,43$ por paciente en 6 meses.

Los costes relacionados con la farmacia se obtuvieron de un estudio previo español en el que se evaluó la implantación de un Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en Farmacia Comunitaria.²⁰⁶ Según este estudio, la inversión inicial necesaria para la puesta en marcha del servicio en la farmacia fue de $2.138,27\text{€}$ amortizable a 5 años, con unos gastos de mantenimiento anuales estimados en $783,66\text{€}$. Ajustando estos costes al periodo de estudio de 6 meses y asignándolo a cada paciente potencial, resultó un coste de $0,57\text{€}$ de inversión inicial y $0,24\text{€}$ de mantenimiento por paciente durante 6 meses.

Por otro lado, 74 farmacéuticos del GI asistieron a la formación inicial de 10 horas de duración. El coste asociado a esta actividad se calculó según el tiempo y el coste laboral del farmacéutico, asignándolo a cada paciente potencial, resultando un coste relacionado con la formación de $0,38\text{€}$ por paciente en 6 meses.

Además, cada farmacéutico del GI recibió visitas mensuales y adicionales por parte del FoCo. El tiempo medio que pasó el FoCo con cada farmacéutico del GI fue de 11 horas por farmacia. Al igual que en el caso anterior, basándonos en el tiempo y coste laboral del farmacéutico y asignándolo a cada paciente potencial, el coste relacionado con las visitas de facilitación resultó en $0,42\text{€}$ por paciente en 6 meses.

Considerando la suma de estos cuatro costes, el coste total asociado a la intervención fue de 27,33€ por paciente en 6 meses.

TABLA 10. COSTES (€) ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN, UTILIZACIÓN DE RECURSOS SANITARIOS E INTERVENCIÓN, POR PACIENTE AL INICIO Y TRAS 6 MESES DE SEGUIMIENTO (MEDIA ± ES) (N=1.186)

	Grupo Intervención (n=633)	Grupo Control (n=553)	p valor
Coste de medicación y recursos sanitarios al inicio del estudio (6 meses previos excepto*)			
Medicación prescrita (* 1 mes previo)	35,46 ± 1,86	33,55 ± 1,63	0,447
Visitas al médico de Atención Primaria	13,36 ± 1,23	16,57 ± 1,25	0,069
Visitas al médico especialista	6,09 ± 1,03	9,27 ± 1,37	0,062
Visitas a urgencias	7,33 ± 1,99	6,42 ± 1,82	0,739
Ingresos hospitalarios	46,06 ± 31,95	91,28 ± 29,52	0,300
Coste total basal	72,85 ± 32,06	124,00 ± 30,06	0,447
Coste de medicación y recursos sanitarios al final del estudio (suma de 6 meses de seguimiento)			
Medicación prescrita	228,35 ± 11,98	209,52 ± 10,22	0,239
Visitas al médico de Atención Primaria	19,99 ± 2,23	23,51 ± 2,39	0,283
Visitas al médico especialista	6,50 ± 1,97	6,57 ± 1,40	0,978
Visitas a urgencias	6,69 ± 1,93	12,01 ± 2,84	0,114
Ingresos hospitalarios	42,07 ± 17,96	64,85 ± 21,02	0,407
Coste total en 6 meses de seguimiento (no ajustado)	321,80 ± 21,24	323,79 ± 24,07	0,239
Coste de Intervención (durante 6 meses de seguimiento)			
Tiempo de prestación del servicio	24,92 ± 0,43	---	
Inversión inicial en la farmacia	0,57	---	
Mantenimiento anual en la farmacia	1,04	---	
Formación inicial del farmacéutico	0,38	---	
Visitas del FoCo a la farmacia	0,42	---	
Coste total de intervención	27,33 ± 0,43	---	

4.2.3. UTILIDAD

Para el cálculo de la utilidad, se utilizaron los datos obtenidos en las puntuaciones de los 5 dominios del cuestionario EQ-5D-5L en los tres puntos de estudio (situación basal, 3 meses y 6 meses). Se realizaron dos alternativas de análisis según el modo de tratamiento de datos faltantes descrito anteriormente en la metodología (TABLA 11).

Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en la media de los índices de utilidad entre ambos grupos de estudio (GI: $0,824 \pm 0,008$ vs GC: $0,811 \pm 0,008$; $p=0,177$). A lo largo del estudio los pacientes de ambos grupos experimentaron una mejora progresiva en su calidad de vida, expresado como un aumento de su utilidad, aunque este incremento fue mayor en los pacientes del GI, siendo casi el doble la diferencia intragrupo entre la situación basal y el mes 6 (GI: $0,06$ vs GC: $0,03$). Al hacer la comparación intergrupo, aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la utilidad a partir del tercer mes, que se mantuvieron hasta el final del estudio con un valor $p=0,000$.

TABLA 11. ÍNDICES DE UTILIDAD SEGÚN LAS PUNTUACIONES AJUSTADAS DE EUROQOL-5D-5L PARA EL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA. GRUPOS CONTROL E INTERVENCIÓN (MEDIA \pm ES)

Alternativas de análisis	Grupo de estudio	Nº de datos faltantes en situación basal	EQ-5D-5L basal	Nº de datos faltantes a los 3 meses	EQ-5D-5L a los 3 meses	Nº de datos faltantes a los 6 meses	EQ-5D-5L a los 6 meses	Diferencia intragrupo situación basal vs mes 6
Sin imputación múltiple	Control	7	$0,811 \pm 0,008$	70	$0,830 \pm 0,005$	78	$0,840 \pm 0,006$	0,029
	Intervención	8	$0,824 \pm 0,008$	90	$0,865 \pm 0,005$	91	$0,884 \pm 0,005$	0,060
	<i>P valor intergrupo</i>		<i>0,177</i>		<i>0,003</i>		<i>0,000</i>	
Con imputación múltiple (base case)	Control	0	$0,804 \pm 0,008$	0	$0,822 \pm 0,005$	0	$0,833 \pm 0,006$	0,029
	Intervención	0	$0,825 \pm 0,007$	0	$0,863 \pm 0,005$	0	$0,881 \pm 0,005$	0,056
	<i>P valor intergrupo</i>		<i>0,051</i>		<i>0,002</i>		<i>0,000</i>	

4.2.4. ANÁLISIS COSTE - UTILIDAD

Se consideraron dos escenarios de análisis dependiendo del modo de tratamiento de datos faltantes, tal como se describe en la metodología. Los resultados se expresaron como ratio coste-utilidad incremental (RCUI) y se representó gráficamente como plano coste-efectividad y curva de aceptabilidad. El análisis se realizó para la muestra completa, independientemente de la patología de estudio. En ambos modelos tanto los costes como los AVAC fueron superiores en el GI respecto al GC (TABLA 12).

En el primer modelo (*base case*) en el que los datos faltantes se consideraron MAR, la diferencia de costes entre el GI y el GC fue de 16,89€ con una diferencia de AVAC de 0,011, resultando una RCUI de 1.494,82€/AVAC, es decir, el Servicio de Adherencia Terapéutica puede aportar beneficios en salud con un coste de casi 1.500€ por AVAC ganado. En el segundo modelo, (*complete case*), se obtuvo una RCUI más alta en torno a 2.000€/AVAC debido a que la diferencia de costes fue mayor y la diferencia de AVAC ligeramente menor que en el anterior modelo.

TABLA 12. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	Costes totales GI	Costes totales GC	Diferencia de costes	AVAC GI	AVAC GC	Diferencia de AVAC	RCUI (€/AVAC)
<i>Base case</i> (imputación MAR)	371,93	355,04	16,89	0,421	0,410	0,011	1.494,82
<i>Complete case</i> (imputación MCAR)	404,32	382,64	21,68	0,424	0,413	0,010	2.086,30

Al representar gráficamente el modelo de análisis *complete case* en el plano coste-efectividad, basado en 1000 replicaciones de bootstrap, se observó que la mayoría de las simulaciones se distribuyeron entre el cuadrante superior derecho e inferior derecho. Este cuadrante corresponde a aquellas tecnologías sanitarias o intervenciones que son más costosas y más efectivas que el comparador (FIGURA 14).

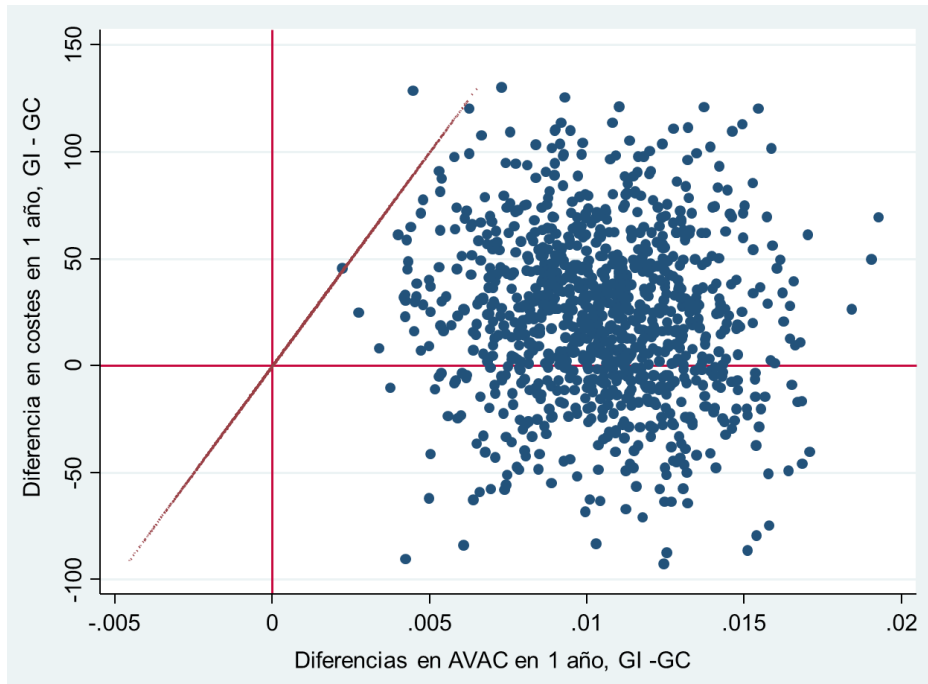


FIGURA 14. PLANO COSTE-EFECTIVIDAD PARA 1000 REPLICACIONES BOOTSTRAPPED (COMPLETE CASE).

Al representar la curva de aceptabilidad mostró que, aceptando un valor umbral de coste-efectividad de 20.000€/AVAC utilizado en la bibliografía española, hay un 99% de probabilidad de que la intervención sea coste-efectiva en ambos modelos de análisis. (FIGURA 15).

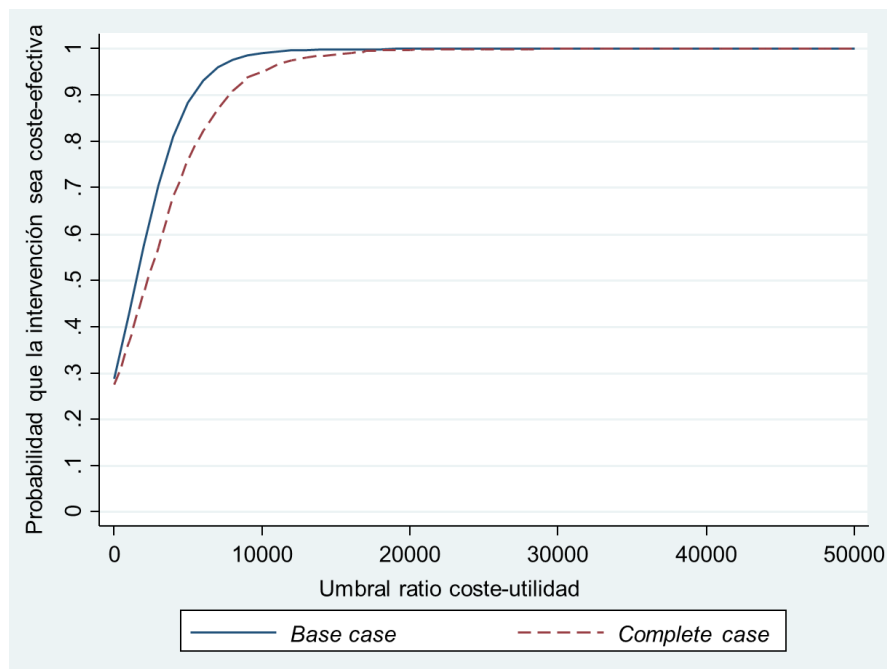


FIGURA 15. CURVA DE ACEPTABILIDAD COSTE-EFECTIVIDAD PARA EL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA.

4.3. DISCUSIÓN (OBJETIVO 1)

Este estudio midió el impacto económico en términos de coste-utilidad de un Servicio de Adherencia Terapéutica protocolizado en el ámbito de la Farmacia Comunitaria. Se suma así a la evidencia sobre las evaluaciones económicas de otros programas en farmacia²²³ y contribuye a llenar el vacío existente en el caso de la Farmacia Comunitaria española.

Desde un punto de vista global, los resultados del estudio han mostrado que el Servicio de Adherencia Terapéutica prestado por los farmacéuticos mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes con unos costes similares entre el GI y el GC. Según la metodología propuesta, se realizó un análisis detallado de los costes y se describió cada uno de los componentes del coste de la intervención, de forma que al estudiar estos costes de manera independiente y comparándolos con otros estudios se advierten hallazgos interesantes.

En primer lugar, se encontró un incremento, aunque no significativo, en el coste relacionado con la medicación en el GI en comparación con el GC tras los seis meses de seguimiento. Esto puede ser indicativo del éxito del Servicio, ya que la propia intervención pretende actuar sobre el proceso de uso de los medicamentos, profundizando en el patrón utilizado por los pacientes del grupo intervención, y promoviendo al paciente a tomar de manera correcta su medicación; es decir, apunta a que el Servicio está funcionando según lo previsto y está produciendo los efectos deseables para los que fue diseñado. Resultados similares han sido descritos por van Boven en dos estudios en pacientes con EPOC,^{224,225} donde se observó un incremento de costes de medicación relacionado con la mayor adherencia de los pacientes tras la intervención farmacéutica, mientras que en otros estudios,^{226,227} en cambio, se reporta el efecto opuesto. Por ejemplo, Khmour *et al*²²⁸ refirieron que los costes en la medicación de rescate se redujeron en el grupo intervención debido a la disminución de las exacerbaciones.

En relación con los recursos sanitarios como las visitas al médico de Atención Primaria, médico especialista, urgencias e ingresos hospitalarios, no se han detectado diferencias significativas en su utilización y costes en este estudio, observándose una ligera reducción no significativa de todos ellos en el grupo intervención. Otros autores^{224,228,229} reportaron resultados parecidos en cuanto a la reducción de la utilización y coste global de todos los recursos sanitarios, aunque los componentes incluidos para la estimación de este parámetro varían entre estudios, como en el estudio de Elliot¹²⁹ en el que se contabilizaron además costes de consultas a enfermería y otros agentes sanitarios. Al igual que otros trabajos,^{224-226,228} en el presente estudio se observó que la mayor reducción en los costes estuvo asociada principalmente a la disminución de los recursos hospitalarios. No obstante, estos resultados contrastan con los descritos en otros dos programas,^{130,227} que informaron de un aumento no significativo de costes asociados a la utilización de recursos sanitarios tras la intervención.

Centrándonos en la propia intervención, el Servicio diseñado ha demostrado ser una herramienta útil y ágil en la práctica de la Farmacia Comunitaria obteniendo buenos resultados clínicos¹⁷⁹ y con un bajo coste de intervención adicional. El coste global de la prestación del Servicio por paciente durante seis meses fue de unos 27,5€ (lo que corresponde a 4,55€ por paciente y mes). En la literatura revisada, el coste de intervención varía mucho entre estudios, en parte debido a las diferencias en el procedimiento de intervención (número y tipo de consultas, formación y materiales aportados, agentes participantes, duración del programa etc.) así como a los diferentes métodos y unidades de cálculo y a los países donde se llevaron a cabo. Así, el coste de intervención de nuestro estudio se sitúa entre los más bajos en un rango de 25€ - 100€, comparado con otros programas como el *NMS*¹²⁹ en el que se incorporó un coste de intervención equivalente a 24,60€ (28,70€) asociado a dos consultas, presencial y telefónica; el programa *MeMO-COPD*²²⁴ en el que resultó un coste medio de 33€ por paciente en doce meses, calculado a partir del tiempo invertido en las consultas inicial o de seguimiento multiplicado por una tasa fija de 50€/h; el *Italian Medicines Use Review (I-MUR)*¹³³ para pacientes con asma cuyo coste de intervención fue de 40€ por paciente, obtenido a partir de datos de la literatura internacional; el programa *CATI*²²⁷ en el que se estimó un coste medio de prestación del programa de intervención completo con dos consultas de 48€ por paciente; o la intervención *PHARMACOP*²²⁵ donde consideraron una tasa de farmacia de 77€, incluyendo un coste fijo de formación y materiales y una tasa por paciente en tres meses de 50€. Otros estudios sin embargo, obtuvieron costes de intervención muy superiores, como el de *Twigg*¹³⁰ debido a que su intervención era más compleja y con una duración anual, o el programa *NMSS*²²⁶ que optó por incluir entre sus costes una tasa fija de 51,50€/actuación para el farmacéutico independientemente del tiempo empleado, algo no previsto en nuestro estudio puesto que aun el Servicio no se encuentra remunerado en España. Una reciente revisión de diferentes estudios relacionados con intervenciones farmacéuticas dirigidas a mejorar la adherencia a la medicación para enfermedades CV determinó que la mediana del coste de la intervención por paciente y año fue de 246\$ en el caso de prevención de enfermedades CV y de 292\$ para el tratamiento de las mismas.²³⁰ Por tanto, a pesar de que en nuestro estudio apostamos por intervenciones intensivas (es decir, 6 visitas presenciales con periodicidad mensual) con el fin de establecer y monitorizar los cambios de comportamiento de adherencia en los pacientes, ha resultado un coste de intervención asumible e inferior a lo descrito en otros estudios.

El análisis de los costes asociados a la intervención ha tenido en cuenta otros indicadores además del coste de las visitas, que no siempre han sido descritos en otros estudios. El tiempo del farmacéutico fue el que contribuyó con la mayor proporción de coste (91,2%), siendo el 8,8% restante atribuido a costes relacionados con la estructura de la farmacia, la formación inicial y el apoyo de los facilitadores del cambio de práctica. Estos resultados son similares a los encontrados por Noain *et al*²⁰⁶ y lleva a

considerar que, como en otros servicios de atención sanitaria, la mayor inversión debe ir dirigida a los recursos humanos, es decir, a los farmacéuticos que prestan el Servicio y su tiempo dedicado a esta tarea. En promedio, el tiempo empleado por cada farmacéutico en el Servicio fue de aproximadamente 20 minutos por paciente y visita mensual, incluyendo la propia entrevista con el paciente y la recogida de datos de investigación, resultando un valor similar y algo inferior a los tiempos medios de consulta encontrados en otros estudios, que fueron de 38 min en el caso de *PHARMACOP*²²⁵ o de una media de 26 min la entrevista inicial y 14 min la entrevista de seguimiento en el programa *MEMO-CO-PD*.²²⁴ Esto además está alineado con el enfoque del protocolo del estudio que se basa en intervenciones breves y complejas, lo que facilita a los farmacéuticos incorporar el Servicio en la farmacia como parte del flujo diario de atención a los pacientes.

Es interesante señalar que en la práctica real se prevé que este tiempo, y por tanto su coste, vaya reduciéndose gradualmente, no solo debido a la simplificación de los sistemas de registro de datos, sino gracias a la experiencia acumulada con la práctica de la intervención. El Servicio de Adherencia Terapéutica es un servicio que, por sus características metodológicas y la naturaleza de las intervenciones basadas en modelos de cambio de conducta, sigue una curva de aprendizaje, es decir, cuantas más veces lo practique el farmacéutico, mejor resultará la prestación del servicio. Las curvas de aprendizaje han sido estudiadas en diversas áreas y se han aplicado específicamente en la educación y las profesiones sanitarias^{83,231,232} donde los recursos son limitados y es necesario una mejor gestión de las organizaciones de salud para obtener ganancias demostrables con menores costes y mayor calidad.²³³ Este concepto explica que existe una relación entre la experiencia acumulada (especialmente importante en las primeras etapas y relacionada con los esfuerzos de aprendizaje, el tiempo empleado ...) y la reducción de costes o la mejora de otros resultados. Aplicado a nuestra intervención, significa que para disminuir el coste del nuevo servicio, es necesario incrementar la experiencia y habilidad de los farmacéuticos, obteniendo mejores efectos tras una práctica repetida, de forma que se complete una curva de aprendizaje, como igualmente observa Tersalvi.²³⁴ Además, se sugiere también que puede aparecer una sinergia de aprendizaje en aquellos farmacéuticos que ya están prestando otros servicios diferentes pero relacionados en su farmacia.²³⁵

A pesar de que los costes de medicación y recursos sanitarios no difirieron significativamente entre ambos grupos de estudio, se observó que el Servicio de Adherencia Terapéutica tuvo un efecto positivo significativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Durante el estudio, la CVRS aumentó en ambos grupos de pacientes, que en el caso del GC pudo deberse a la mayor interacción entre farmacéutico y paciente (efecto Hawthorne²³⁶). Sin embargo, los pacientes del GI experimentaron un incremento mayor, resultando casi el doble respecto al GC al final del estudio, y siendo superior al encontrado en otros estudios tras 12 meses de intervención.^{130,228} Además,

en la comparación intergrupo, esta diferencia significativa se observó a partir del tercer mes y con una tendencia a aumentar a medida que avanza el estudio, similar a lo descrito por otros autores¹³³ aunque en su estudio no encontraron esta significación estadística hasta el sexto mes. Esto sugiere que la intervención farmacéutica parece ser valiosa para añadir bienestar y salud percibida a la población, especialmente en pacientes con condiciones crónicas, debido no sólo al impacto de la intervención sobre la adherencia, sino también a los componentes conductuales de la interacción farmacéutico-paciente, que ayudan a afianzar la confianza entre el profesional sanitario y el paciente, siendo un determinante importante en la promoción de la adherencia.

En los dos subanálisis de coste-utilidad llevados a cabo, la ratio coste-utilidad incremental obtenida mostró que el Servicio estaría ubicado entre los cuadrantes noreste y sureste del plano coste-utilidad, lo que implica un mayor coste y una mayor efectividad que el GC. Es interesante observar que en la literatura se encuentran resultados opuestos en las evaluaciones económicas de otros programas, con algunos estudios que describieron una RCUI dominante^{128,133,225,228} y otros que estimaron de un RCUI superior¹³⁰ al de nuestro estudio, aunque este programa en particular incluía una intervención más compleja sobre el manejo de los medicamentos. Estas diferencias son difíciles de interpretar, pero podrían deberse al uso de intervenciones diferentes, al diseño de la investigación y a las metodologías utilizadas. La citada revisión económica sistemática de intervenciones farmacéuticas enfocadas a mejorar la adherencia en enfermedades CV concluyó que aquellas intervenciones dirigidas a prevenir las enfermedades CV resultaron coste-efectivas, con una mediana estimada de 11.298\$/QALY ganado, y en el caso de intervenciones dirigidas al manejo de las enfermedades CV, el coste de la atención sanitaria evitada supera el coste de la implantación de la intervención.²³⁰

Finalmente, en nuestro estudio, teniendo en cuenta que en el contexto español el umbral de coste-efectividad es de 20.000€/AVAC, la probabilidad de que el Servicio de Adherencia Terapéutica sea coste-efectivo es del 99%, es decir, se confirma la alta eficiencia del mismo. Resultados similares han sido obtenidos en otros programas, con valores de 89%¹²⁸, 95%²²⁸ y 97%¹³⁰ de probabilidad de ser coste-efectivo, mientras que la evaluación económica del programa *CATI*²²⁷ de medicación antihipertensiva presentó una RCUI muy superior y con una probabilidad de 0,36 de ser coste-efectivo con una disposición a pagar de 20.000 €/QALY.

Otros estudios que analizaron el impacto económico de otros servicios farmacéuticos^{223,237-239} encontraron resultados comparables con los de nuestro estudio. Por ejemplo, en España, el análisis coste-utilidad llevado a cabo en el programa conSIGUE, indicó que el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico es coste efectivo, apareciendo como estrategia dominante frente a

la atención habitual.²⁴⁰ Resultados similares han sido descritos específicamente para este servicio enfocado en enfermedades CV.²²³ En el caso del programa *Medication Therapy Management* en HTA, en el que se incluye el abordaje de la adherencia, se estimó una RCUI de 27.407\$/QALY considerando un escenario del 50% de adherencia, y propone que, aumentando la remuneración por visita de inicio o seguimiento o bien fijando una remuneración anual por paciente, sigue siendo coste-efectivo por debajo de los umbrales de referencia de las prestaciones sanitarias.²⁴¹

Aunque no se ha podido evaluar en este estudio, cabe esperar una mejora de la efectividad del Servicio y del impacto clínico a largo plazo, con los consiguientes beneficios económicos. Sin embargo, dado que la evidencia sugiere que la adherencia es un proceso dinámico y está sujeto a cambios, estos beneficios van a depender de realizar la intervención de adherencia de forma continuada en el tiempo. Con el tiempo también se esperaría una mayor capacidad de los farmacéuticos para realizar la intervención, con un potencial para reducir el tiempo de realización de la intervención y sus costes asociados, tal como se describe anteriormente.

Limitaciones y fortalezas del estudio económico

Este estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, se eligió la perspectiva del sistema sanitario, ya que los principales costes sanitarios directos, como la medicación, las visitas a los médicos y las hospitalizaciones, podían recogerse de forma fiable. Utilizar una perspectiva social tal como se recomienda en algunas guías²²⁰ hubiera sido difícil de llevar a cabo con nuestro diseño de investigación debido a la limitación en la disponibilidad de datos.

En relación a la recogida de información, los datos relacionados con las dosis de tratamiento y la utilización de recursos sanitarios se obtuvieron a partir de la información referida por el propio paciente, y no se pudo contrastar con otras fuentes como la historia clínica, aunque esta metodología es utilizada en otros estudios.²²⁴ Por otra parte, las dificultades en relación a las instrucciones de tratamiento, especialmente aquellos patrones irregulares o a demanda, así como las inconsistencias relacionadas con los registros, se han resuelto asumiendo un ajuste en la estimación de los costos mensuales.

Hay que tener en cuenta también que la duración del estudio (6 meses) puede no haber permitido observar los efectos de la adherencia en el tiempo sobre otras variables como el uso de medicamentos o la utilización de recursos sanitarios. Por tanto, es necesario diseñar nuevos estudios de investigación de mayor duración para confirmar los resultados y poder profundizar en las implicaciones económicas para el sistema sanitario.

A pesar de estas limitaciones, vale la pena señalar varias fortalezas, como las características metodológicas y los recursos humanos. El desarrollo del estudio en seis provincias distribuidas por todo el territorio nacional favoreció reclutar y mantener una muestra razonable de pacientes con alta diversidad poblacional y un bajo número de abandonos durante el estudio.

Asimismo, las competencias profesionales de los farmacéuticos que participaron y el papel esencial del facilitador del cambio de práctica han sido decisivos para medir con rigor la fidelidad de la intervención y asegurar la calidad de recogida de datos.

Finalmente, cabe destacar que durante el estudio se observó una muy buena respuesta por parte de las organizaciones farmacéuticas, farmacias e investigadores. El Servicio de Adherencia Terapéutica fue percibido con utilidad por los farmacéuticos que brindan el Servicio y con gratitud por los pacientes que se benefician del mismo.



5. OBJETIVO 2

EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA
EN EL ÁMBITO DE LA FARMACIA COMUNITARIA

5. OBJETIVO 2. EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL ÁMBITO DE LA FARMACIA COMUNITARIA

El estudio de este objetivo se llevó a cabo durante la segunda fase del Proyecto Adherencia-MED *fase Implantación*, tal como se describe a continuación.

5.1. MATERIAL Y MÉTODO (OBJETIVO 2)

5.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO FASE IMPLANTACIÓN

La segunda fase del estudio, denominada *fase Implantación*, se diseñó como un estudio híbrido de efectividad-implantación tipo 3,²⁴² cuyo objetivo fue evaluar la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica, previamente diseñado y evaluado su impacto en la fase anterior, en el ámbito de la Farmacia Comunitaria. Para ello se utilizó como base el programa de implantación denominado "Marco teórico para la Implantación de Servicios en Farmacia" o FISpH¹⁷² (de las siglas en inglés *Framework for the Implementation of Services in Pharmacy*).

Entre los diferentes diseños de estudios de investigación en implantación,²⁴³ los estudios híbridos efectividad - implantación²⁴² son aquellos que combinan elementos de la investigación clínica y de la implantación, adoptando un doble enfoque: buscan evaluar tanto el impacto de una intervención en resultados en salud (efectividad) como la puesta en marcha (implantación) de dicha intervención en la práctica real. De esta forma es posible determinar una implantación adecuada de una intervención junto al impacto positivo de la misma.

5.1.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en Farmacias Comunitarias pertenecientes a los mismos 6 COF participantes en la fase anterior de las provincias de A Coruña, Albacete, Ciudad Real, Guadalajara, Santa Cruz de Tenerife y Soria.

El trabajo de campo se desarrolló a continuación de la *fase Impacto*, entre mayo y octubre de 2018, y tuvo una duración de 6 meses.

5.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y AGENTES PARTICIPANTES

Pacientes

La población de estudio estuvo formada por pacientes habituales de las Farmacias Comunitarias participantes, que cumplían los mismos criterios de selección definidos en la anterior *fase Impacto* (ver el apartado de *Población de estudio* descrito en la metodología del objetivo 1).

Los pacientes incluidos en la *fase Impacto*, procedentes tanto de farmacias del GI como del GC, fueron invitados a continuar durante la *fase Implantación*, si así lo deseaban. Igualmente se promovió el reclutamiento de nuevos pacientes que se incorporaron en esta *fase Implantación*.

Farmacias y farmacéuticos

Las farmacias que habían participado en la *fase Impacto* tanto del GI como del GC fueron invitadas a continuar en la segunda *fase Implantación* del estudio, si así lo deseaban. Adicionalmente, en función de los recursos disponibles, los COF que así lo quisieron abrieron la invitación a nuevas farmacias que quisieran incorporarse a esta *fase Implantación*.

De la misma forma, los farmacéuticos participantes en la *fase Impacto* pudieron continuar y/o rechazar la participación en esta nueva fase, y pudieron incorporarse farmacéuticos nuevos en la *fase Implantación*.

Grupos de pacientes, farmacias y farmacéuticos

A efectos de análisis del estudio, se diferenciaron 3 grupos de pacientes, farmacias y farmacéuticos en función de su procedencia y según la atención recibida previamente: (FIGURA 16)

- ▶ Pacientes, farmacias y/o farmacéuticos procedentes del grupo intervención durante la *fase Impacto*: los pacientes de este grupo habían recibido intervenciones en adherencia en los 6 meses previos, y los farmacéuticos de este grupo habían recibido formación en adherencia y habían realizado la intervención durante los 6 meses del estudio *fase Impacto*.
- ▶ Pacientes, farmacias y/o farmacéuticos procedentes del grupo control durante la *fase Impacto*: los pacientes y farmacéuticos de este grupo habían colaborado anteriormente pero su participación se había limitado a la recogida de datos.
- ▶ Pacientes, farmacias y/o farmacéuticos de nueva incorporación en la *fase Implantación*.

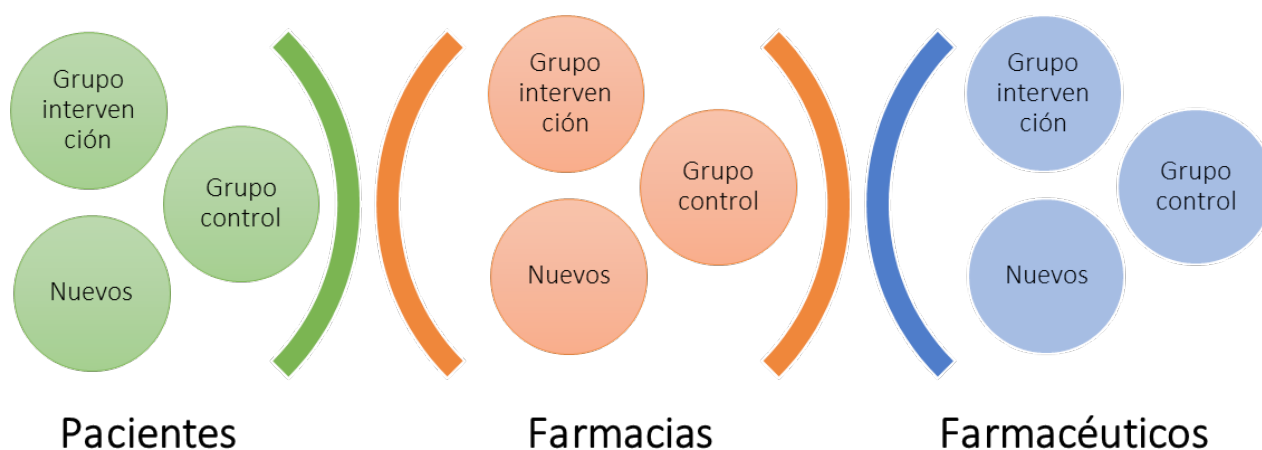


FIGURA 16. GRUPOS DE PACIENTES, FARMACIAS Y FARMACÉUTICOS SEGÚN SU PROCEDENCIA

Hay que señalar que no existe una correspondencia directa entre los grupos de farmacias, grupos de farmacéuticos y grupos de pacientes, ya que hubo pacientes nuevos que fueron reclutados por farmacias participantes en la *fase Impacto* y/o farmacias ya participantes que incorporaron a farmacéuticos nuevos y pacientes nuevos en esta *fase Implantación*.

Formadores Colegiales (FoCo)

Al igual que en la fase anterior, cada COF contó con la participación de un FoCo que fue el mismo que participó en la *fase Impacto*, si bien su papel en la *fase Implantación* adquirió una mayor relevancia.

Su misión estuvo enfocada a actuar como facilitador del cambio de práctica para la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en la Farmacia Comunitaria. Para ello, los FoCo desarrollaron un proceso de facilitación cíclico, continuo e individualizado a cada farmacéutico prestador y Farmacia Comunitaria en función de las necesidades detectadas, basado en las 5 etapas del ciclo "PDSA" (Plan-Do-Study-Act). En concreto, realizaron diferentes funciones y tareas dirigidas al análisis periódico de las farmacias, detección de barreras y facilitadores para la implantación del Servicio, diseño de un plan de intervención individualizado, revisión de los registros en el eCRD, resolución de dudas y motivación de equipo. Con el fin de guiar este proceso y registrar de forma sistemática todo el trabajo realizado, los FoCo utilizaron su propio eCRD del FoCo, en el que registraron su actividad asociada a las visitas a las farmacias así como los factores de implantación identificados y las intervenciones implementadas.

El equipo investigador trabajó estrechamente con los FoCo en todas sus funciones de facilitación, actuando como grupo formador y asesor de forma individual y grupal. Adicionalmente, desde la perspectiva de la investigación, el FoCo actuó como punto de unión entre los farmacéuticos participantes y el equipo investigador, asegurando el cumplimiento del protocolo y trasladando las incidencias surgidas durante el trabajo de campo.

5.1.4. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN DE ESTUDIO

Servicio de Adherencia Terapéutica

Como continuación de la *fase Impacto*, el Servicio de Adherencia Terapéutica prestado fue el mismo en ambas fases.

El reclutamiento se realizó durante los meses de mayo y junio de 2018. Se solicitó a cada farmacia que reclutase un mínimo de 10 pacientes, procurando mantener la proporción de pacientes por patología de estudio: 4 en tratamiento para HTA, 3 para asma y 3 para EPOC. Los pacientes podían proceder de cualquiera de los grupos definidos en el protocolo.

La captación y ofrecimiento del Servicio se realizó de manera informada en el momento de la dispensación: los farmacéuticos explicaron a los pacientes en qué consistía el estudio y su participación mediante información oral y escrita ([ANEXO 7](#)), solicitándoles que firmaran el consentimiento informado ([ANEXO 8](#)) previo a su inclusión en el estudio. También se contó con carteles y trípticos informativos en las farmacias para la difusión del estudio.

El esquema de visitas, incluyendo obligatorias y opcionales que podían coincidir con el periodo de verano, varió dependiendo del grupo al que pertenecía cada paciente, de acuerdo al siguiente cronograma ([FIGURA 17](#)). Igualmente, todos los farmacéuticos pudieron acordar visitas adicionales en cualquier momento con los pacientes según las necesidades identificadas.

Grupos de pacientes	Intervención fase impacto	Octubre 2017 - abril 2018	Intervención fase implantación	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018	Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018
Pacientes intervención	Servicio de Adherencia Terapéutica	6 visitas GI	Servicio de Adherencia Terapéutica	Reclutamiento Visita obligatoria	Reclutamiento Visita opcional	Visita opcional	Visita opcional	Visita opcional	Visita obligatoria Hoja Fin de Estudio
Pacientes control	Atención habitual y recogida de datos	6 visitas GC	Servicio de Adherencia Terapéutica	Reclutamiento Visita obligatoria	Reclutamiento Visita obligatoria	Visita opcional	Visita opcional	Visita obligatoria	Visita obligatoria Hoja Fin de Estudio
Pacientes nuevos	Atención habitual	--	Servicio de Adherencia Terapéutica	Reclutamiento Visita obligatoria	Reclutamiento Visita obligatoria	Visita opcional	Visita opcional	Visita obligatoria	Visita obligatoria Hoja Fin de Estudio

FIGURA 17. CRONOGRAMA DE VISITAS FARMACÉUTICO - PACIENTE SEGÚN LOS GRUPOS DE PACIENTES (FASE IMPLANTACIÓN)

Todos los pacientes, independientemente del grupo al que pertenecían, recibieron un Servicio de Adherencia Terapéutica enfocado a promover un cambio de comportamiento respecto a la toma de sus medicamentos de forma individualizada con el objetivo de mejorar, mantener o reforzar la adherencia terapéutica. Este Servicio siguió el procedimiento previamente diseñado y evaluado en la *fase Impacto*, tal como se describe anteriormente (ver FIGURA 6 y Descripción de la intervención en la metodología del Objetivo 1).

Programa de Implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica

Para la descripción del estudio de implantación, se siguieron las recomendaciones de la guía StaRI (*Standards for Reporting Implementation Studies*)²⁴⁴ (ANEXO 9).

Para desarrollar y evaluar el programa de implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica, se utilizó como base el Marco para la Implantación de Servicios en Farmacia FISpH,¹⁷² con la finalidad de servir de guía práctica para describir, planificar y ejecutar el proceso de implantación.

Este modelo viene definido por 3 elementos (en la parte central) y 5 etapas de implantación (en la parte exterior del esquema) interrelacionados, de forma que en cada una de las etapas se identifican diferentes factores que intervienen en la implantación, se plantean estrategias para actuar sobre ellos y se definen variables para evaluarlas. La siguiente FIGURA 18 resume el modelo

FISpH, tal como ha sido utilizada en el estudio, y a continuación se describen de forma resumida cada uno de sus componentes:

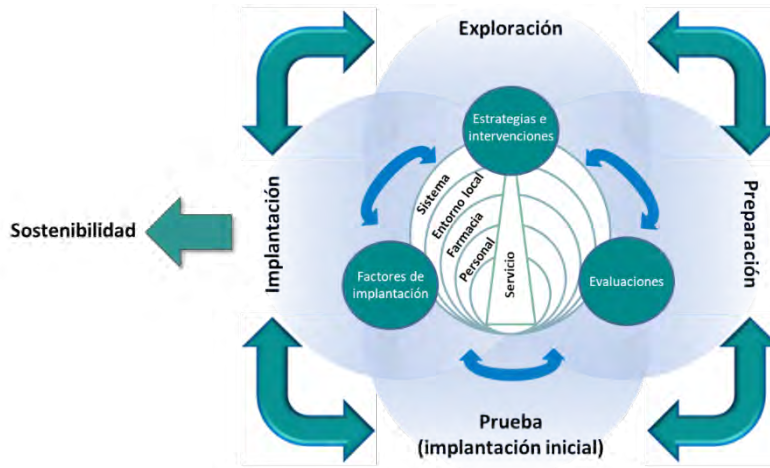


FIGURA 18. MODELO DE IMPLANTACIÓN DE SERVICIOS EN FARMACIA (FISPH)

Etapas del proceso de implantación de Servicios:

El modelo FISpH define 5 etapas de implantación por las que se mueven las farmacias en sentido bidireccional, es decir, cada farmacia puede avanzar o retroceder en su propia implantación. Estas etapas, aplicadas a este estudio, fueron:

1. Etapa de Exploración:

El objetivo de esta etapa fue conocer el sistema y el entorno local de las farmacias en relación a la prestación e implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica y finalmente confirmar las farmacias interesadas en llevarlo a cabo. Se realizaron dos estrategias:

- a. Exploración de farmacias y farmacéuticos titulares:** desde cada COF se hizo un llamamiento a posibles farmacias interesadas en participar en el estudio, invitando inicialmente a aquellas que habían participado en la anterior *fase Impacto*, y en función de los recursos disponibles en cada COF, se abrió la participación a nuevas farmacias. En esta etapa, los farmacéuticos titulares deben realizar una valoración de la adecuación del Servicio para su farmacia y finalmente tomar la decisión de adoptar o rechazar el Servicio. Tras una reunión informativa sobre las características del estudio y su participación voluntaria, aquellos que confirmaron su participación firmaron un contrato con el promotor.

- b. Formación de los Formadores Colegiales:** como parte de la exploración del entorno, se intervino sobre los 6 FoCo de los COF participantes que recibieron formación actualizada en el Servicio de Adherencia Terapéutica y formación complementaria en implantación de Servicios.²⁴⁵

2. Etapa de Preparación:

Una vez inscritas las farmacias participantes, el objetivo de esta etapa fue preparar a las Farmacias Comunitarias y a los farmacéuticos para la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en su contexto particular. Durante esta etapa se asignó el/los farmacéutico/s prestador/es y terminó cuando las farmacias estuvieron preparadas para iniciar la prestación del mismo. Se llevaron a cabo 2 estrategias:

- a. Formación de los farmacéuticos prestadores en la prestación e implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica:** los farmacéuticos asignados como prestadores recibieron formación inicial presencial con el equipo investigador, orientada a promover un cambio de práctica profesional hacia la prestación e implantación de SPFA.
- b. Análisis inicial individualizado de las farmacias y farmacéuticos para la prestación e implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica:** cada FoCo realizó una visita inicial a cada farmacia con el objetivo de realizar una evaluación preliminar en relación con las posibilidades de prestación e implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en esa farmacia. En esta primera visita, el FoCo identificó de manera individualizada la presencia de barreras, facilitadores y causas tanto a nivel de farmacia como de farmacéutico prestador, lo que le sirvió de base para establecer el punto de partida y diseñar un plan de acción en áreas de mejora para la implantación del Servicio.

3. Etapa de Prueba:

En esta etapa, el farmacéutico inició y ensayó la prestación del Servicio a un número limitado de pacientes (fijado en este estudio, en menos de 7 pacientes), con el objetivo de probar y ajustar la implantación del Servicio a su rutina diaria. Se llevaron a cabo las siguientes estrategias:

- a. Facilitación inicial por el FoCo adaptada a cada farmacia:** cada farmacéutico prestador recibió apoyo continuado a través de las visitas in situ del FoCo a las farmacias y otros contactos adicionales que pudieran tener. En estas visitas iniciales el FoCo se centró en aspectos muy prácticos como el reclutamiento, las primeras visitas a los pacientes y el registro de datos, y puso en práctica las estrategias diseñadas para resolver barreras o potenciar facilitadores.

- b. Análisis conjunto entre el FoCo y el farmacéutico prestador:** en esta etapa los farmacéuticos empezaron a probar cómo se ajusta la metodología del Servicio, el flujo de trabajo, la aceptación de los pacientes, etc. en el contexto de su farmacia. El FoCo y farmacéutico prestador realizaron una evaluación conjunta del progreso de la implantación, aportando feedback sobre los cambios propuestos en la farmacia y evaluando las estrategias ya planteadas.
- c. Monitorización inicial por el equipo investigador:** durante los primeros meses de reclutamiento y prueba, el equipo investigador realizó un seguimiento intensivo del trabajo de campo a través del feedback y comunicación con los FoCo, así como mediante la revisión del registro de datos en el eCRD.

4. Etapa de implantación

Una vez que los farmacéuticos lograron incluir en el Servicio al menos a 7 pacientes, pasaron a la etapa de Implantación. En esta etapa el objetivo es alcanzar y mantener la prestación del Servicio de manera continuada al número objetivo de pacientes (en este estudio, fijado en 7 o más pacientes) promoviendo su integración en la rutina de la farmacia. Las estrategias que se llevaron a cabo fueron:

- a. Facilitación continua por el FoCo adaptada a cada farmacia:** cada farmacéutico prestador siguió recibiendo visitas programadas mensuales por parte del FoCo en su farmacia. En estas visitas de seguimiento el FoCo ofreció apoyo a los farmacéuticos en las dudas y dificultades surgidas, evaluó la aparición de nuevas barreras o facilitadores y planteó nuevas estrategias, reforzó la motivación y revisó la calidad de los registros y recogida de datos. Las visitas de julio y agosto, por coincidir con periodo vacacional, se establecieron como optativas a criterio del FoCo y farmacéutico prestador.
- b. Formación complementaria periódica:** los farmacéuticos prestadores pudieron asistir a sesiones periódicas de formación grupal presencial, diseñadas como talleres, que realizaron los FoCo en sus COF, con el objetivo de mantener cohesionado al equipo y actualizar la formación recibida.
- c. Monitorización continua por el equipo investigador:** durante todo el trabajo de campo se realizó una monitorización y seguimiento continuado de las farmacias a través del feedback proporcionado por los FoCo y la revisión de los registros del eCRD.

5. Etapa de sostenibilidad

Es la etapa final del modelo FISpH, cuando el Servicio, previamente integrado en la práctica diaria de la farmacia, es rutinizado e institucionalizado. El objetivo de esta etapa es la continuidad de la prestación del Servicio a lo largo del tiempo, y su rutinización e integración dentro del contexto. En esta etapa tiene especial relevancia la participación de otros elementos del Sistema como el apoyo y remuneración del Servicio para conseguir hacerlo sostenible. En este estudio no se ha podido medir la etapa de sostenibilidad por la ausencia de remuneración y la corta duración del estudio.

Elementos centrales del proceso de implantación de Servicios:

Factores de implantación y dominios:

Los factores de implantación son elementos moderadores de la implantación de Servicios que, según la situación en que se presenten, pueden actuar bien de forma negativa dificultando la implantación, y entonces se les denomina Barreras, o bien de forma positiva facilitando la implantación, y se les nombra como Facilitadores. A su vez, asociado a cada factor de implantación, pueden definirse las Causas, que son aquellos factores que motivan que aparezca una determinada barrera o facilitador. De ahí que exista una alta complejidad de interacciones entre los factores de implantación entre sí, estableciendo complejas redes de interrelación causa-efecto que hace que se entrelacen recíprocamente.²⁴⁶

Para la implantación de Servicios en Farmacia se han descrito y definido 44 factores de implantación,²⁴⁶ agrupados en 5 dominios: 1) Servicio (entre los que se incluyen reclutamiento, complejidad, metodología, registros, tiempo de prestación, adaptabilidad, observabilidad); , 2) Personal de la farmacia (tales como motivación, formación, características personales, creencias, autoeficacia, experiencia previa), 3) Farmacia (relacionado con el flujo de trabajo, cultura, trabajo en equipo, apoyo interno y externo...), 4) Entorno Local (por ejemplo, la relación con los centros de salud, la demografía de una zona, creencias y conocimientos de los pacientes, la red de trabajo), y 5) Sistema (conjunto de organizaciones o individuos externos como las asociaciones profesionales, la administración sanitaria, los colectivos médicos). (FIGURA 19)

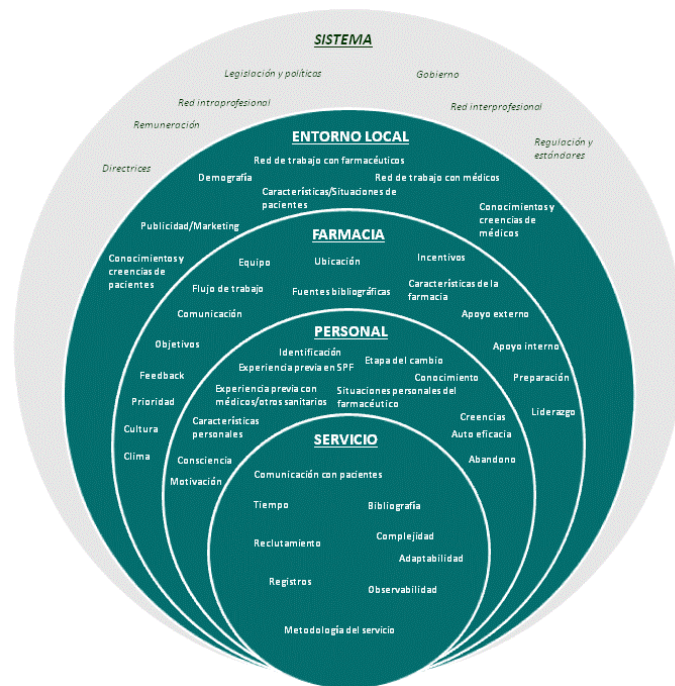


FIGURA 19. FACTORES DE IMPLANTACIÓN AGRUPADOS POR DOMINIOS

Estrategias e intervenciones:

El segundo elemento central del modelo FISpH se refiere a las diferentes actuaciones llevadas a cabo para favorecer el avance en la implantación de SPFA. Estas actuaciones pueden ser diferentes en función del factor de implantación identificado, la etapa de implantación en que se encuentre o el agente que lo lleva a cabo. De forma global, las estrategias pueden ir dirigidas a:

- ▶ Educación y formación de los agentes participantes, es decir, Formadores Colegiales, Farmacéuticos Titulares y Farmacéuticos Prestadores, por ejemplo, mediante sesiones de formación grupales e individuales, proporcionando herramientas y recursos, aportando guías de práctica clínica etc.
- ▶ Análisis individualizado de las necesidades de cada farmacia y cada farmacéutico en diferentes puntos del proceso. Incluye la identificación de barreras, facilitadores y causas asociadas al proceso de implantación.
- ▶ Diseño de un plan de intervención global y desglose en estrategias concretas adaptadas a cada situación. Asimismo, debe analizarse el resultado de las intervenciones de acuerdo a los objetivos planteados.
- ▶ Monitorización de la prestación del Servicio y fidelidad al protocolo. Se debe observar y proporcionar feedback al farmacéutico acerca de la adecuación de su intervención.

- ▶ Evaluación de la integración del Servicio como parte de la rutina diaria de la farmacia.
- ▶ Seguimiento de la evolución de las farmacias a través de las etapas de implantación y feedback continuo para mejorar el avance.
- ▶ Creación de redes de trabajo y comunicación entre los diferentes farmacéuticos prestadores y con otros profesionales sanitarios, promoviendo la presentación y el trabajo en equipo.

Evaluación y variables:

Por último, es necesario evaluar de forma continuada la evolución de la implantación de SPFA en la farmacia, tanto en relación al proceso de implantación como a sus resultados. Los modelos de evaluación proporcionan una estructura que permite medir y analizar variables críticas definidas en varios puntos del proceso.

En este estudio se utilizó un Modelo para la Evaluación de la Implantación de Servicios,¹⁷³ que lo estructura en diferentes niveles como se muestra en la siguiente FIGURA 20. El trabajo presentado en esta tesis doctoral se centra únicamente en (b) el progreso y (c) resultados de implantación.

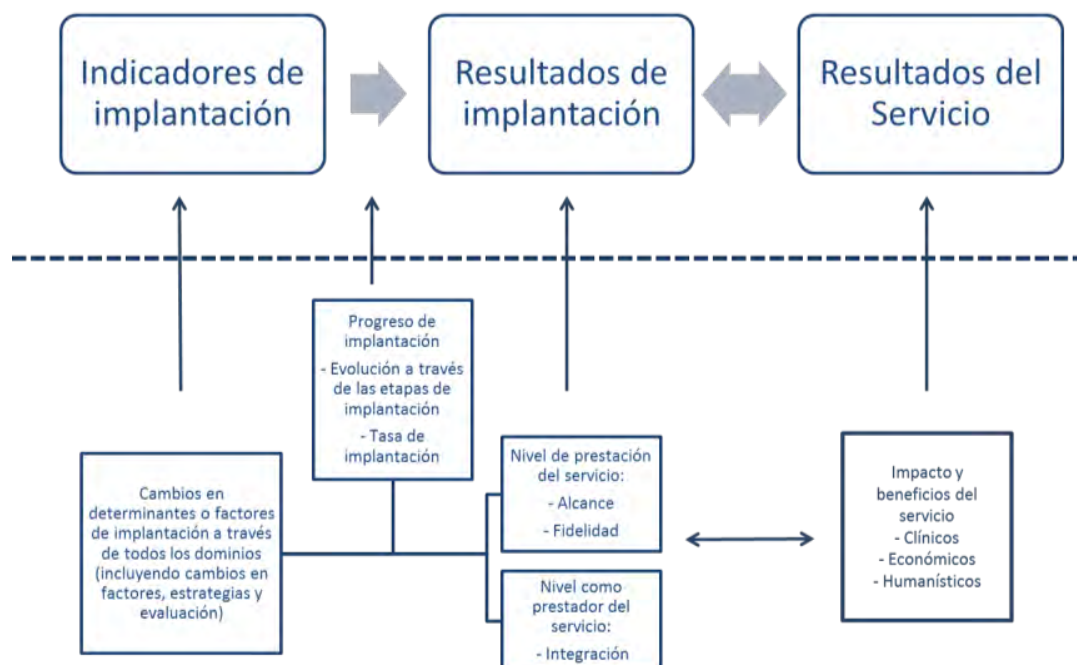


FIGURA 20. MODELO DE EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE SPFA EN FARMACIA

- a. Indicadores del proceso de implantación:** considera todos los factores de implantación identificados (barreras, facilitadores y causas) así como las intervenciones diseñadas y las estrategias propuestas. En este grupo también se incluyen variables del proceso de facilitación relacionadas con el trabajo del FoCo (tiempo empleado, visitas a farmacia etc).
- b. Indicadores del progreso de implantación:** se refiere al avance de las farmacias a través de las diferentes etapas de implantación durante los meses de estudio, así como su tasa o porcentaje de implantación.
- c. Resultados de implantación:** indican el nivel o grado de implantación del servicio, medido a través de tres indicadores: alcance, fidelidad e integración.
- d. Resultados del Servicio:** este modelo incluye además la evaluación del impacto clínico, económico y humanístico del Servicio implantado, según el modelo ECHO.

5.1.5. FORMACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO

Formación inicial y continuada durante el estudio

De forma previa y durante el estudio se impartió formación a los diferentes agentes participantes, siguiendo el mismo esquema de formación que en la *fase Impacto*:

Formación a Formadores Colegiales (FoCo)

Durante la *fase Implantación*, el equipo investigador continuó interviniendo sobre los FoCo que recibieron formación y apoyo directo durante todo el tiempo del estudio.²⁴⁵

Previo al inicio del estudio, durante el mes de abril de 2018, los FoCo de los 6 COF asistieron a una sesión de un día (8 horas) de formación inicial grupal presencial impartida por el equipo investigador, en la que se trataron temas relacionados con el protocolo de la *fase Implantación*, resultados preliminares de la *fase Impacto* y experiencias previas, modelos de implantación de servicios, descripción detallada del proceso de facilitación y cambios realizados en el eCRD. Todo el material fue presentado en formato papel, electrónico y audiovisual, y se combinaron presentaciones teóricas con casos prácticos y registros en el ordenador.

Asimismo, durante el trabajo de campo, se realizaron reuniones programadas grupales por videoconferencia entre el equipo investigador y los FoCo, cuya finalidad era reforzar y complementar la formación previa y resolver dudas y dificultades surgidas durante estos meses.

Formación a farmacéuticos titulares

Cada COF convocó una sesión informativa conjunta presencial dirigida a los farmacéuticos titulares nuevos interesados en participar en la *fase Implantación*. Esta sesión, liderada por el equipo investigador y el FoCo de cada provincia, tuvo una duración de 4 horas y se llevó a cabo durante el mes de abril de 2018. Su contenido se centró en explicar en qué consistía la nueva fase del estudio, así como la importancia de realizar estudios de implantación de SPFA para lograr resultados válidos. Al finalizar, aquellos farmacéuticos titulares que decidieron participar en el estudio firmaron un contrato y compromiso de participación con el promotor del estudio, e indicaron quien o quienes serían los farmacéuticos prestadores del Servicio en su farmacia.

Formación a farmacéuticos prestadores

Los farmacéuticos prestadores recibieron una **formación inicial grupal presencial** llevada a cabo en abril de 2018 en cada COF, impartida por el equipo investigador y el FoCo. Esta formación se estructuró en dos módulos, de acuerdo con el contenido temático y destinatarios:

- ▶ El primer módulo de adherencia tuvo una duración de dos días (10 horas) y en ella se abordaron temas relacionados con el impacto de la no adherencia, el procedimiento del Servicio de Adherencia y la aplicación práctica de modelos de cambio de comportamiento, así como el registro de datos en el eCRD. Se utilizó metodología escrita, audiovisual, role-plays de simulación de casos prácticos y videos docentes. Este módulo estuvo dirigido a farmacéuticos procedentes del grupo control y farmacéuticos de nueva incorporación.
- ▶ El segundo módulo de implantación, de un día de duración (5 horas), estuvo enfocado a la importancia de la implantación de SPFA, su metodología y evaluación, así como la identificación de factores de implantación y estrategias para promover la implantación de SPFA. Estos temas se trabajaron fundamentalmente a través de un taller interactivo de análisis de farmacias y farmacéuticos. A esta sesión de formación asistieron todos los farmacéuticos, incluidos los farmacéuticos procedentes del grupo intervención.

Durante el trabajo de campo, todos los farmacéuticos prestadores, independientemente de su procedencia, recibieron **formación y apoyo individual** complementario a través de las visitas mensuales del FoCo a las farmacias. En estas visitas, el FoCo reforzó la formación recibida dependiendo de las necesidades detectadas y resolvió todas las dudas que pudieron aparecer. El FoCo podía prestar apoyo por otras vías como teléfono, mail, visitas adicionales etc.

Los farmacéuticos prestadores fueron convocados de forma periódica durante el estudio por su FoCo a asistir a **sesiones formativas grupales presenciales** en el COF. El número y temática de estos talleres fueron seleccionados por cada FoCo según las necesidades detectadas.

Monitorización del estudio

El equipo investigador y los FoCo de cada provincia fueron los encargados de llevar a cabo la monitorización y seguimiento del estudio, a través de diversas acciones:

- ▶ **Monitorización de la calidad de la recogida de datos en el eCRD:** para asegurar la calidad de los datos recogidos en el estudio, se monitorizó de forma remota el registro de cada farmacéutico en su eCRD por el FoCo y el Equipo investigador (con diferente perfil de visualización), y se solucionaron posibles incidencias o errores que aparecieron. Además, el FoCo en sus visitas presenciales a las farmacias revisó junto al farmacéutico posibles dudas y dificultades encontradas en este registro. En relación con la base de datos, el equipo investigador revisó, y corrigió en caso necesario, la extracción de datos de forma periódica y al final del estudio.
- ▶ **Seguimiento actualizado de la evolución del estudio en cada provincia por el FoCo:** Los FoCo proporcionaron de forma periódica un informe de la situación actualizada en cada provincia, indicando dudas y dificultades, formación complementaria etc. La comunicación se realizó mediante reuniones programadas quincenales por videoconferencia, vía telefónica y correo electrónico, y auditorías individualizadas de seguimiento.
- ▶ **Contacto y monitorización del estudio por parte del Equipo investigador:** se mantuvo el contacto periódico entre los miembros del Equipo Investigador mediante reuniones programadas por videoconferencia, con el objetivo de conocer la evolución del proyecto, tomar decisiones y llevar a cabo otros trabajos relacionados con el estudio.

5.1.6. DEFINICIÓN Y CÁLCULO DE VARIABLES

Si bien el modelo de evaluación¹⁷³ utilizado contempla varios niveles de indicadores para la implantación, este estudio se ha centrado en las variables correspondientes a los dos niveles descritos, progreso de implantación y resultados de implantación, tal como se indica a continuación:

Progreso de la implantación

El progreso de implantación hace referencia al avance secuencial y estructurado de las farmacias a través de las etapas del modelo de implantación a lo largo del tiempo. Esta evolución se midió por el número de farmacias que se encuentran en cada etapa en cada mes de estudio, y se calculó la tasa de implantación o porcentaje de farmacias en cada etapa de implantación en comparación con el número de farmacias totales que participaron (preparación) a lo largo de todos los meses de estudio.

La unidad de análisis del progreso de implantación es la Farmacia Comunitaria, y según los diferentes grupos definidos en la metodología, se establecieron los criterios para situar a las farmacias en cada etapa: (TABLA 13)

TABLA 13. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROGRESO DE IMPLANTACIÓN

Etapa	Definición	Método de medida		Frecuencia de medida
Exploración	Número de farmacias en la que el farmacéutico titular confirmó su participación en el estudio.	Farmacias procedentes del GI y GC de <i>fase Impacto</i> que continuaron en la <i>fase Implantación</i> .	Farmacias de nueva incorporación en la fase Implantación.	Previo al inicio del estudio y a la formación inicial.
Preparación	Número de farmacias en la que los farmacéuticos prestadores completaron la formación inicial necesaria para la prestación del Servicio.	Farmacias cuyos farmacéuticos del GI completaron el módulo de implantación.	Farmacias cuyos farmacéuticos del GC y/o farmacéuticos nuevos completaron todos los módulos de la formación inicial.	Previo al inicio del estudio y tras la formación inicial.
Prueba	Número de farmacias que reclutaron y prestaron el Servicio a un número limitado de pacientes.	Farmacias que reclutaron y prestaron el Servicio a < 7 pacientes.		Todos los meses de estudio
Implantación	Número de farmacias que reclutaron y completaron el Servicio al número objetivo de pacientes.	Farmacias que reclutaron y mantuvieron hasta el final del periodo de seguimiento a ≥ 7 pacientes.		Todos los meses de estudio

Resultados de la implantación

Los resultados de la implantación se definen como los efectos de una acción deliberada y dirigida para implantar nuevos tratamientos, prácticas y servicios.^{152,247} Según el modelo de evaluación de la implantación utilizado, el grado o nivel de implantación del Servicio se midió a través de 3 resultados: (TABLA 14)

TABLA 14. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS RESULTADOS DE IMPLANTACIÓN

Variable	Definición	Método de medida	Frecuencia de medida
Alcance	Número de pacientes que reciben el Servicio de Adherencia Terapéutica en cada mes del programa de implantación desde la primera visita a la farmacia.	Medido a partir del número de pacientes incluidos en el Servicio de Adherencia Terapéutica y registrados en el eCRD.	Todos los meses de estudio
Fidelidad al Servicio	Grado en el que la prestación del Servicio de Adherencia Terapéutica se realiza cubriendo los componentes críticos del mismo, es decir, la intervención se realiza de acuerdo a como fue protocolizada.	Medido a partir del “Checklist de Fidelidad al Servicio”, valorado y completado por el FoCo mediante role-play con el farmacéutico prestador (ANEXO 10).	Mes 1, 3 y 6
Integración del Servicio	Grado de incorporación del Servicio de Adherencia Terapéutica a la rutina de trabajo habitual de la Farmacia Comunitaria.	Medido a partir del “Cuestionario de Integración del Servicio” autocompletado por el farmacéutico titular (ANEXO 11).	Mes 1, 3 y 6

Alcance del Servicio de Adherencia Terapéutica a los pacientes

El alcance se refiere a la cantidad de pacientes que están recibiendo el Servicio y es indicativo del nivel global de prestación del Servicio. Se consideró un alcance objetivo de 7 pacientes por farmacia para alcanzar la fase de Implantación.

La unidad de análisis del alcance fueron los pacientes incluidos, y esta información se obtuvo del registro electrónico en el eCRD. El resultado se analizó en función de los tres grupos de pacientes definidos (pacientes procedentes del grupo intervención, pacientes procedentes del grupo control y pacientes nuevos) durante todos los meses del estudio.

Fidelidad al Servicio de Adherencia Terapéutica por el farmacéutico prestador

La fidelidad al Servicio de Adherencia se midió de forma específica en cada farmacéutico prestador a través de medidas válidas como la observación directa de la interacción farmacéutico - paciente,²⁴⁷ valorando si su intervención se ajustaba a lo definido en el protocolo. Para ello, el FoCo realizó un role-play con cada farmacéutico prestador simulando una intervención con un paciente en una visita de adherencia. Podían utilizar casos prácticos propuestos o algún caso propio de pacientes de la farmacia.

En base a esta interacción, el FoCo evaluó los principales puntos críticos de la intervención a través de un checklist de valoración y comprobación de los componentes principales de la intervención, formado por 15 ítems (ANEXO 10), puntuando cada ítem en una escala Likert desde 1 (fidelidad muy baja) a 5 (fidelidad muy alta). Para el análisis de este indicador, se agruparon los ítems del checklist por componentes de la intervención en 6 grupos: Inicio de la entrevista (ítems 1, 2 y 3), intervención común (ítems 4, 11, 12 y 13), paciente adherente (ítem 5), paciente no adherente intencionado (ítem 6 y 7), paciente no adherente no intencionado (ítems 8, 9 y 10) y final de la entrevista (ítem 14).

La unidad de análisis de la fidelidad al Servicio fue el farmacéutico prestador y su medida se realizó al inicio, mitad y final del estudio. Dado que el tiempo y la práctica continuada de la intervención afecta a la fidelidad al Servicio, se analizaron los datos teniendo en cuenta los tres grupos de farmacéuticos definidos en la metodología (farmacéuticos procedentes del grupo intervención, farmacéuticos procedentes del grupo control y farmacéuticos nuevos).

Integración del Servicio de Adherencia Terapéutica en la Farmacia Comunitaria

La integración se midió de forma específica en cada Farmacia Comunitaria participante mediante una serie de indicadores agrupados en cuatro dimensiones: rutinización, trabajo en equipo, recursos disponibles y evaluación.

Para ello, se solicitó a cada farmacéutico titular que completase el Cuestionario de Integración del Servicio (ANEXO 11) formado por 15 ítems en el que el farmacéutico indicó su grado de acuerdo con ellos variando entre 1 (nada de acuerdo) a 5 (completamente de acuerdo). Para el análisis de este indicador, se agruparon los ítems del cuestionario en los 4 dominios anteriormente indicados: rutinización (ítems 1, 5, 8 y 9), trabajo en equipo (ítems 11, 12 y 13), recursos (ítems 20, 21, 26, 27 y 28) y evaluación (ítems 31, 32 y 33).

La unidad de análisis de la integración del Servicio fue la Farmacia Comunitaria y se midió al inicio, mitad y final del estudio. Dado que el grado de integración puede verse afectado por el tiempo

y forma en que se lleva realizando el Servicio en la farmacia, se analizaron los datos teniendo en cuenta los diferentes grupos de farmacias comunitaria definidos en la metodología (farmacias procedentes del grupo intervención, farmacias procedentes del grupo control y farmacias nuevas).

5.1.7. TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Registro de datos de pacientes y datos del estudio

El equipo investigador, los FoCo y/o farmacéuticos recogieron la información relacionada con las variables definidas de acuerdo a los tiempos acordados en el protocolo. La información de esta *fase Implantación* fue obtenida a partir de los registros electrónicos en los eCRD de los farmacéuticos y FoCo (progreso, alcance), y los cuestionarios completados por los FoCo (fidelidad) o farmacéuticos (integración) enviados posteriormente al equipo investigador.

El Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD), tanto de farmacéuticos como de FoCo, fue la misma aplicación informática empleada en la fase anterior. Igualmente, los permisos de acceso al eCRD y a los datos fueron diferentes en función del usuario del mismo, tal como se describe en el apartado correspondiente de la metodología para el Objetivo 1.

Análisis estadístico

Una vez terminado el trabajo de campo, los datos recogidos en el eCRD fueron extraídos y analizados en el programa Excel. Para realizar la descripción de las características de la muestra se obtuvieron tablas y medidas de frecuencia (porcentajes) para las variables cualitativas y medidas de posición (media aritmética y desviación estándar) para las variables cuantitativas.

5.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Proyecto se llevó a cabo siguiendo los principios éticos que se recogen en la Declaración de Helsinki y asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica ICH/BPC (Conferencia Internacional de Armonización).

Los pacientes recibieron toda la información sobre el estudio y las implicaciones de su participación a través del farmacéutico prestador de forma oral y escrita mediante la Hoja de Información al Paciente (ANEXO 7). Se confirmó en todos los pacientes la firma del documento de

Consentimiento Informado (ANEXO 8) previo a su aceptación de inclusión, y recibieron una copia, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento retirando así su consentimiento. En todo momento se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resultaron de la actividad de investigación.

El protocolo de estudio fue presentado y aprobado con fecha de 9 de abril de 2018 por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada) (ANEXO 12). Asimismo, se solicitó y recibió la clasificación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudio Observacional No Postautorización (abreviado No-EPA) con resolución definitiva el 16 de marzo de 2018 (ANEXO 13).

5.1.9. FINANCIACIÓN

Al igual que la anterior fase, el estudio estuvo patrocinado y contó con el apoyo económico de Laboratorios Cinfa. El patrocinador no tuvo participación ni intervino en ningún paso del estudio como el diseño, metodología, análisis de datos o resultados. Los farmacéuticos participantes en este proyecto actuaron voluntariamente y no recibieron compensación económica alguna por su participación en el mismo. El Equipo Investigador declara no tener ningún conflicto de intereses.

5.2. RESULTADOS (OBJETIVO 2)

5.2.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio *fase Implantación* participaron inicialmente un total de 90 farmacias y 127 farmacéuticos pertenecientes a las seis provincias participantes. Durante el trabajo de campo se perdieron 6 farmacias y 9 farmacéuticos. Según la distribución por grupos de farmacias definida en la metodología, 43 farmacias procedían del grupo intervención de la *fase Impacto*, seguido de 33 farmacias procedentes del grupo control y 14 farmacias de nueva incorporación. Solamente se incorporaron nuevas farmacias en las provincias de Albacete, S.C. Tenerife y Soria. Cada farmacia reclutó de media $9,36 \pm 1,63$ pacientes.

El número total de pacientes incluidos al inicio fue de 850 pacientes, de los cuales 440 fueron pacientes nuevos, 219 procedían del grupo intervención, y 191 procedían del grupo control. A lo largo del estudio se perdieron 70 pacientes (8,24%) y finalizaron 780 pacientes. (TABLA 15)

TABLA 15. DISTRIBUCIÓN DE FARMACIAS, FARMACÉUTICOS Y PACIENTES AL INICIO DEL ESTUDIO POR GRUPO DE ESTUDIO Y PATOLOGÍA (FASE IMPLANTACIÓN)

Grupos definidos*	Farmacias	Farmacéuticos	Pacientes			
			HTA	Asma	EPOC	Total
Procedentes del grupo intervención	33	51	120	49	50	219
Procedentes del grupo control	43	43	78	60	53	191
Nueva inclusión	14	33	238	118	84	440
Total	90	127	436	227	187	850

*Debe recordarse que no existe una correspondencia directa entre los grupos de farmacias, grupos de farmacéuticos y grupos de pacientes, ya que existen pacientes nuevos que pueden haber sido reclutados por farmacias participantes en la *fase Impacto*.

Las características basales de los pacientes fueron similares a la anterior *fase Impacto*. La edad media fue de $64,9 \pm 14,4$ años, el 55,1% fueron mujeres y más de la mitad (56,8%) estaban jubilados. Se mantuvo la misma proporción de pacientes por patología de estudio, con un 51,3% pacientes con HTA, 26,7% pacientes con asma y 22% pacientes con EPOC. (FIGURA 21)

Distribución por patología de estudio

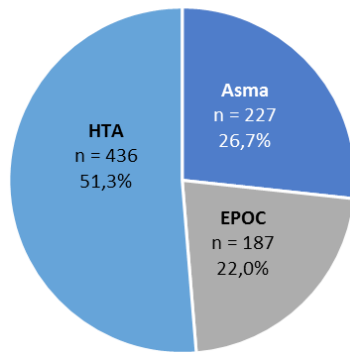


FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR PATOLOGÍA DE ESTUDIO (FASE IMPLANTACIÓN)

5.2.2. PROGRESO DE LA IMPLANTACIÓN

El progreso se midió por el número de farmacias que se encuentran en cada etapa definida en el modelo FISpH en cada mes de estudio, y por la tasa de implantación, es decir, el número de farmacias en cada etapa en comparación con el número total de farmacias participantes (preparación). La **FIGURA 22** muestra el número de farmacias en cada etapa y mes de estudio.

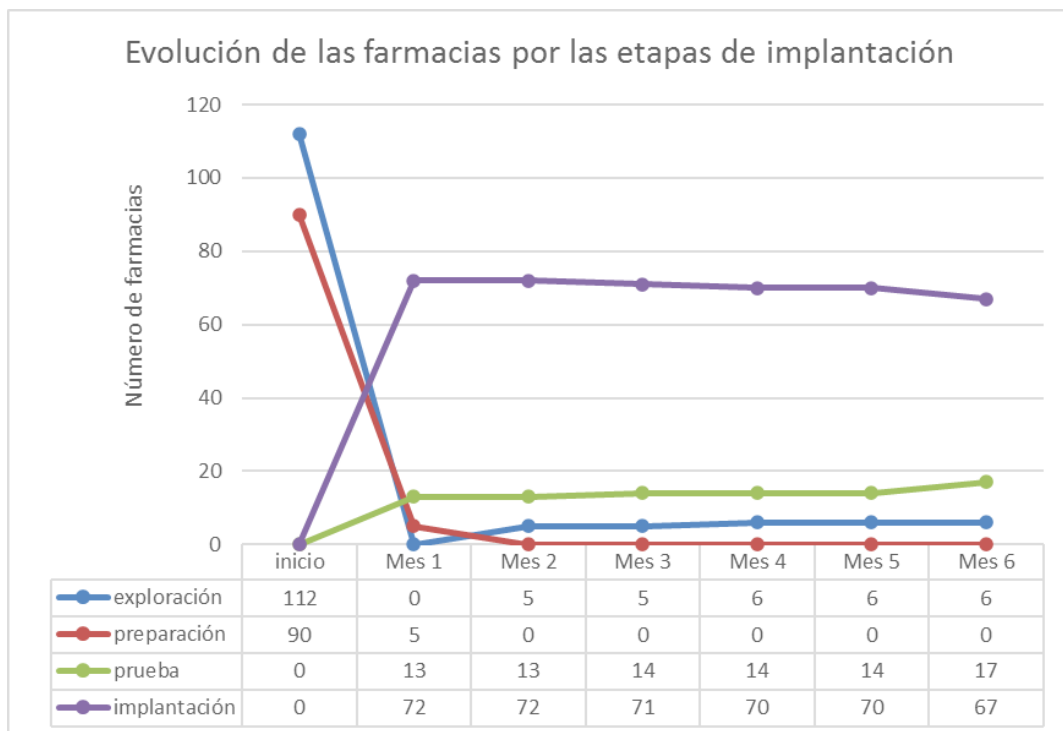


FIGURA 22. PROGRESO DE IMPLANTACIÓN: EVOLUCIÓN DE LAS FARMACIAS POR LAS ETAPAS DE IMPLANTACIÓN

La etapa de Exploración incluyó a las farmacias interesadas en prestar el Servicio. Desde los seis COF se ofreció participar a las 98 farmacias incluidas en la *fase Impacto*, de las cuales 76 decidieron continuar durante la *fase Implantación*. Además, en tres COF se abrió la participación en el estudio a otras farmacias de la provincia, de las cuales aceptaron 14 farmacias nuevas. En total 112 farmacias (98 procedentes de la *fase Impacto* y 14 nuevas) se situaron inicialmente en la etapa de Exploración. Posteriormente se incorporaron a esta etapa las farmacias que se dieron de baja en los meses 2 y 4, resultando un total 6 farmacias perdidas (6,6%).

Previo al inicio del estudio, los 127 farmacéuticos prestadores de 90 farmacias asistieron y completaron la formación inicial, localizándose estas farmacias en la etapa de Preparación. En el primer mes, 5 farmacias (5,5%) se mantuvieron en esta etapa de Preparación y no avanzaron en la implantación del Servicio, dándose de baja a partir del segundo mes.

La etapa de Prueba comenzó cuando la farmacia inició la prestación del servicio a un número limitado de pacientes (entre 1 y 6 pacientes). En el mes 1, 13 de las 90 farmacias (14,4%) se situaron en esta etapa, aumentando hasta 17 farmacias (18,8%) al final del estudio como consecuencia de la disminución de pacientes en algunas farmacias. Puesto que el reclutamiento estuvo limitado a los dos primeros meses, las farmacias no pudieron incluir más pacientes a partir de ese momento.

Ya en el primer mes, 72 farmacias (80%) alcanzaron la etapa de Implantación, definida por prestar el servicio a ≥ 7 pacientes. A lo largo de los meses de estudio, este número se redujo ligeramente debido fundamentalmente a pérdidas de pacientes o farmacias, manteniéndose 67 farmacias (74,4%) al final del estudio.

5.2.3. ALCANCE DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

El alcance del Servicio indica la cantidad de pacientes que están recibiendo el Servicio y se analizó en función de los tres grupos de pacientes definidos (pacientes procedentes del grupo intervención de la *fase Impacto*, pacientes procedentes del grupo control, pacientes nuevos).

La **TABLA 16 Y FIGURA 23** muestra la evolución del alcance obtenido en la *fase Implantación*. Inicialmente 874 pacientes fueron dados de alta en la plataforma de registro, de los cuales 24 (2,8%) no llegaron a iniciarlo ni realizaron ninguna visita de adherencia. Se incluyeron en el estudio 850 pacientes, y gradualmente a lo largo de los seis meses se perdieron un total de 70

pacientes (8,2%), debido a la falta de seguimiento de los pacientes o a que no se cumplió el esquema de visitas obligatorias definidas en el protocolo. Analizando las pérdidas de pacientes, el 75,7% de los pacientes perdidos pertenecieron al grupo de pacientes nuevos y esta pérdida ocurrió mayoritariamente en la segunda visita (48,6%). Finalizaron el estudio 780 pacientes, es decir, un alto porcentaje de pacientes (91,8%) se mantuvieron en el Servicio durante los 6 meses de seguimiento.

TABLA 16. ALCANCE DE LA PRESTACIÓN DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA (FASE IMPLANTACIÓN).

Grupos de pacientes definidos	Pacientes dados de alta	Pacientes que no iniciaron el estudio	Pacientes incluidos en el Servicio (V1)	Total pacientes perdidos durante el estudio	Pacientes que finalizaron el estudio (V6)
Pacientes procedentes del grupo intervención	227	8	219	8	211
Pacientes procedentes del grupo control	201	10	191	9	182
Pacientes nuevos	446	6	440	53	387
TOTAL PACIENTES	874	24	850	70	780

V1: visita mes 1 (inicio estudio); V6: visita mes 6 (final del estudio)

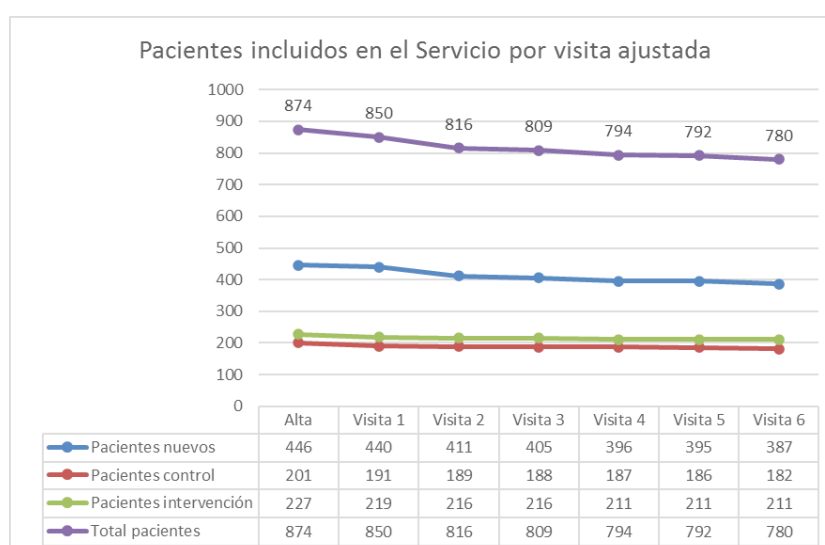


FIGURA 23. ALCANCE DE LA PRESTACIÓN DEL SERVICIO POR GRUPO DE PACIENTES Y VISITA DE ESTUDIO

Dado que 90 farmacias fueron preparadas para iniciar el Servicio y que se estimó un alcance objetivo de 7 pacientes por farmacia para alcanzar la fase de Implantación, el alcance total esperado fue de 630 pacientes en total. Teniendo en cuenta los 780 pacientes que finalizaron el estudio, este alcance fue superado durante todos los meses del estudio.

5.2.4. FIDELIDAD AL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La fidelidad al Servicio valora si la intervención se ajusta a lo definido en el procedimiento, y se midió específicamente en cada grupo de farmacéuticos prestadores (FP) por el FoCo a través del checklist descrito en la metodología.

En total participaron 127 farmacéuticos en el estudio de implantación (con una media de 1,41 farmacéuticos por farmacia), de los cuales 51 fueron FP procedentes del grupo intervención de la *fase Impacto*, 43 FP procedentes del grupo control y 33 FP nuevos en la *fase Implantación*. Los FoCo completaron 360 checklist de valoración de la fidelidad al Servicio, con una pérdida de 21 cuestionarios en total (5,8%). (TABLA 17)

TABLA 17. CUMPLIMENTACIÓN DE CHECKLIST DE FIDELIDAD AL SERVICIO POR TIPO DE FARMACÉUTICO Y MES DE ESTUDIO

TIPO DE FP	N*	Mes 1		Mes 3		Mes 6		Total	
		n	pérdidas	n	pérdidas	n	pérdidas	n	pérdidas
		FP procedentes del grupo intervención	51	48	3	46	5	49	2
FP procedentes del grupo control	43	42	1	38	5	40	3	120	9
FP nuevos	33	33		33		31	2	97	2
TOTAL FP	127	123	4 (3,3%)	117	10 (8,6%)	120	7 (5,8%)	360	21 (5,8%)

*N= número de farmacéuticos; n = número de cuestionarios

La puntuación media global obtenida durante los 6 meses de estudio fue de $4,07 \pm 0,35$ puntos sobre 5 puntos, lo que mostró que los farmacéuticos alcanzaron una elevada fidelidad al Servicio. Según el tipo de farmacéutico prestador, la mayor fidelidad fue alcanzada por los FP procedentes del grupo intervención, con una diferencia de 0,70 puntos respecto a los FP nuevos y 0,45 puntos respecto a los FP procedentes del grupo control. (TABLA 18 Y FIGURA 25)

TABLA 18. FIDELIDAD AL SERVICIO GLOBAL Y POR TIPO DE FARMACÉUTICO.

TIPO DE FP	N*	n*	Media	DE
FP procedentes del grupo intervención	51	143	4,45	0,70
FP procedentes del grupo control	43	120	4,00	0,80
FP nuevos	33	97	3,77	0,96
TOTAL FP	127	360	4,07	0,35

*N= número de farmacéuticos; n = número de cuestionarios

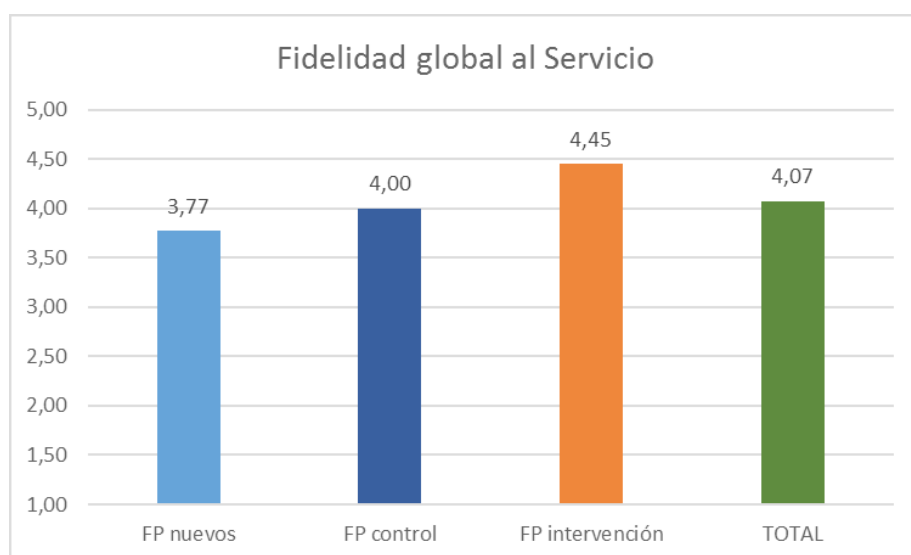


FIGURA 24. FIDELIDAD AL SERVICIO GLOBAL Y POR TIPO DE FARMACÉUTICO.

Analizando la evolución de la fidelidad a lo largo de los meses de estudio, se observó que todos los grupos de farmacéuticos incrementaron su fidelidad desde el inicio hasta el final del estudio, siendo el aumento mayor en los primeros meses. La diferencia global entre mes 1 y 6 fue de 1,45 puntos en el caso de FP nuevos, 1,06 puntos en el caso de FP procedentes del grupo control y 0,46 puntos en el caso de FP procedentes del grupo intervención. (TABLA 19 Y FIGURA 25)

TABLA 19. FIDELIDAD AL SERVICIO POR MES Y TIPO DE FARMACÉUTICO.

MES DE ESTUDIO	Mes 1			Mes 3			Mes 6		
	TIPO FP	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media
FP procedentes del grupo intervención	48	4,25	0,90	46	4,37	0,63	49	4,71	0,42
FP procedentes del grupo control	42	3,42	0,79	38	4,13	0,64	40	4,48	0,56
FP nuevos	33	2,96	0,57	33	3,99	0,81	31	4,41	0,82
TOTAL FP	123	3,54	0,66	117	4,16	0,19	120	4,53	0,16

n = número de cuestionarios

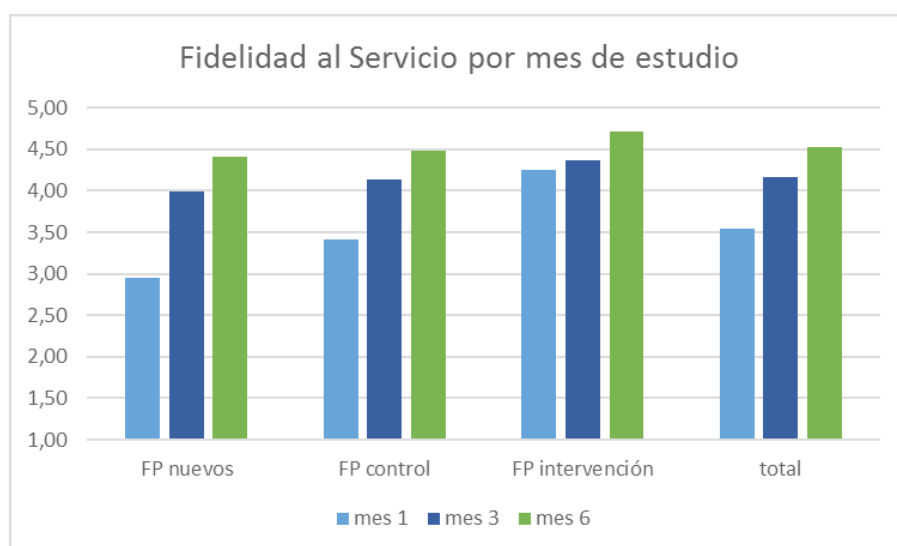


FIGURA 25. FIDELIDAD AL SERVICIO POR MES Y TIPO DE FARMACÉUTICO.

Con el fin de identificar variaciones en la fidelidad según los elementos de la intervención agrupados y descritos en la metodología, se observó que el componente mejor valorado fue el inicio de la entrevista (en la que se incluyó la acogida y evaluación de la entrevista) y los peores valorados fueron la intervención común (donde se aplicaba la Entrevista Motivacional) y el final de la entrevista (concertar una cita posterior). (TABLA 20 Y FIGURA 26)

TABLA 20. FIDELIDAD AL SERVICIO POR COMPONENTE Y TIPO DE FARMACÉUTICO.

COMPONENTE DE LA INTERVENCIÓN	Inicio entrevista (Q1, Q2, Q3)			Intervención común (Q4, Q11, Q12, Q13)			Adherente (Q5)		
	Tipo de FP	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media
FP procedentes del grupo intervención	143	4,5	0,76	142	4,37	0,71	121	4,67	0,55
FP procedentes del grupo control	120	4,31	0,67	119	3,81	0,91	95	4,11	1,01
FP nuevos	97	3,92	0,95	97	3,63	1,06	90	3,79	1,12
TOTAL FP	360	4,24	0,30	358	3,94	0,39	306	4,19	0,45

n = número de cuestionarios

COMPONENTE DE LA INTERVENCIÓN	No adherencia intencionada (Q6,Q7)			No adherencia no intencionada (Q8, Q9, Q10)			Final entrevista (Q14)		
	Tipo de FP	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media
FP procedentes del grupo intervención	108	4,64	0,62	110	4,7	0,58	95	4,19	0,93
FP procedentes del grupo control	92	3,88	0,96	88	3,98	0,99	82	3,83	1,03
FP nuevos	88	3,77	1,03	90	3,83	1,02	82	3,77	1,15
TOTAL FP	288	4,10	0,47	288	4,17	0,47	259	3,93	0,23

n = número de cuestionarios

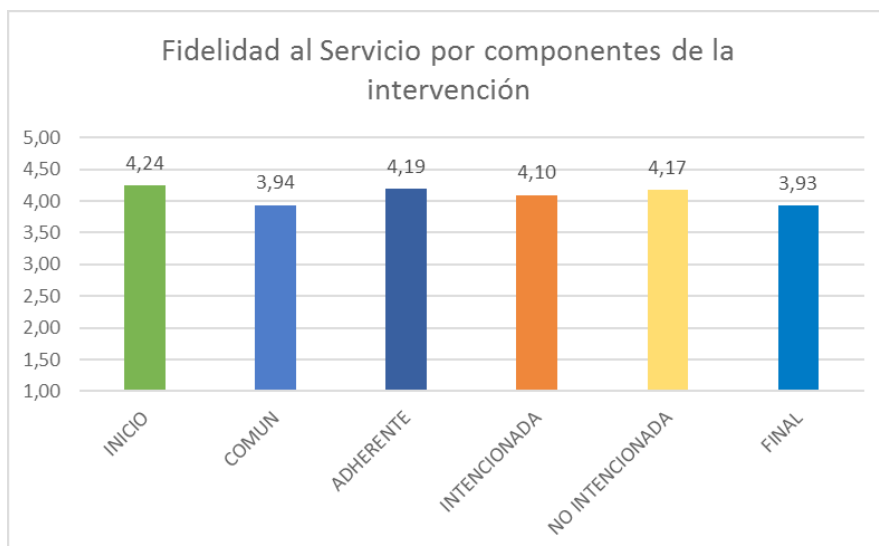


FIGURA 26. FIDELIDAD AL SERVICIO POR COMPONENTE DE LA INTERVENCIÓN

5.2.5. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN LA FARMACIA

La integración del Servicio indica el grado de incorporación del Servicio a la rutina de trabajo de la farmacia y se midió específicamente en cada grupo de Farmacia Comunitaria (FC) participante basándose en la opinión del farmacéutico titular responsable del Servicio y de la farmacia.

En total, los farmacéuticos titulares de las 90 farmacias (43 FC procedentes del grupo intervención, 33 FC procedentes del grupo control y 14 FC nuevas) completaron un total de 258 cuestionarios de integración, con una pérdida de 12 cuestionarios en total (4,65%). (TABLA 21)

TABLA 21. CUMPLIMENTACIÓN DE CUESTIONARIOS DE INTEGRACIÓN DEL SERVICIO POR TIPO DE FARMACIA Y MES DE ESTUDIO.

TIPO DE FC	N*	Mes 1		Mes 3		Mes 6		Total	
		n	pérdidas	n	pérdidas	n	pérdidas	n	pérdidas
FC procedentes del grupo intervención	43	43	0	39	4	39	4	121	8
FC procedentes del grupo control	33	3	0	32	1	32	1	97	2
FC nuevas	14	14	0	13	1	13	1	40	2
TOTAL FC	90	90	0 (0%)	84	6 (7,14%)	84	6 (7,14%)	258	12 (4,65%)

N = número de farmacia; n = número de cuestionarios.

La puntuación media global fue de $3,72 \pm 0,01$ puntos sobre 5 puntos, lo que indica una integración moderada del Servicio en las farmacias. La puntuación fue muy similar en todos los tipos de farmacias. (TABLA 22 Y FIGURA 27)

TABLA 22. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO GLOBAL Y POR TIPO DE FARMACIA.

TIPO DE FARMACIA	N	n	Media	DE
FC procedentes del grupo intervención	43	121	3,74	0,69
FC procedentes del grupo control	33	97	3,74	0,74
FC nuevas	14	40	3,72	0,51
TOTAL FC	90	258	3,72	0,03

N = número de farmacia; n = número de cuestionarios.

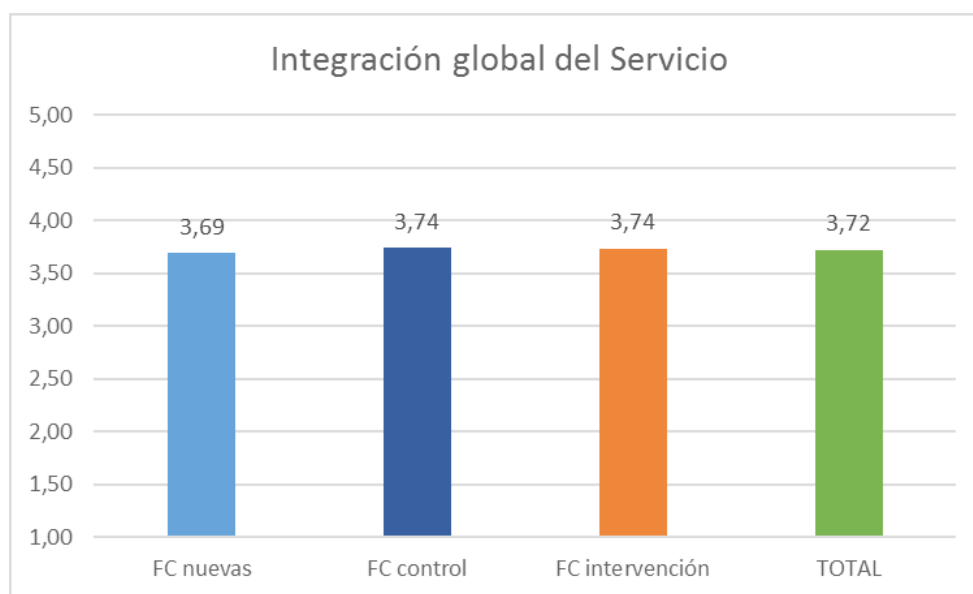


FIGURA 27. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO GLOBAL Y POR TIPO DE FARMACIA

Analizando la evolución de la integración del Servicio a lo largo de los meses, se observa un incremento del grado de integración con el tiempo, ligeramente superior en las FC procedentes del grupo control, con un aumento global de 0,24 puntos en los 6 meses del estudio. En todos los grupos, la puntuación se mantuvo por debajo de 4 puntos. (TABLA 23 Y FIGURA 28)

TABLA 23. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO POR MES Y TIPO DE FARMACIA.

MES DE ESTUDIO	Mes 1			Mes 3			Mes 6		
Tipo de Farmacia	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE
FC procedentes del grupo intervención	43	3,60	0,66	39	3,83	0,76	39	3,79	0,63
FC procedentes del grupo control	33	3,51	0,81	32	3,77	0,66	32	3,95	0,71
FC nuevas	14	3,61	0,51	13	3,77	0,62	13	3,69	0,40
TOTAL FC	90	3,57	0,06	84	3,79	0,03	84	3,81	0,13

n = número de cuestionarios

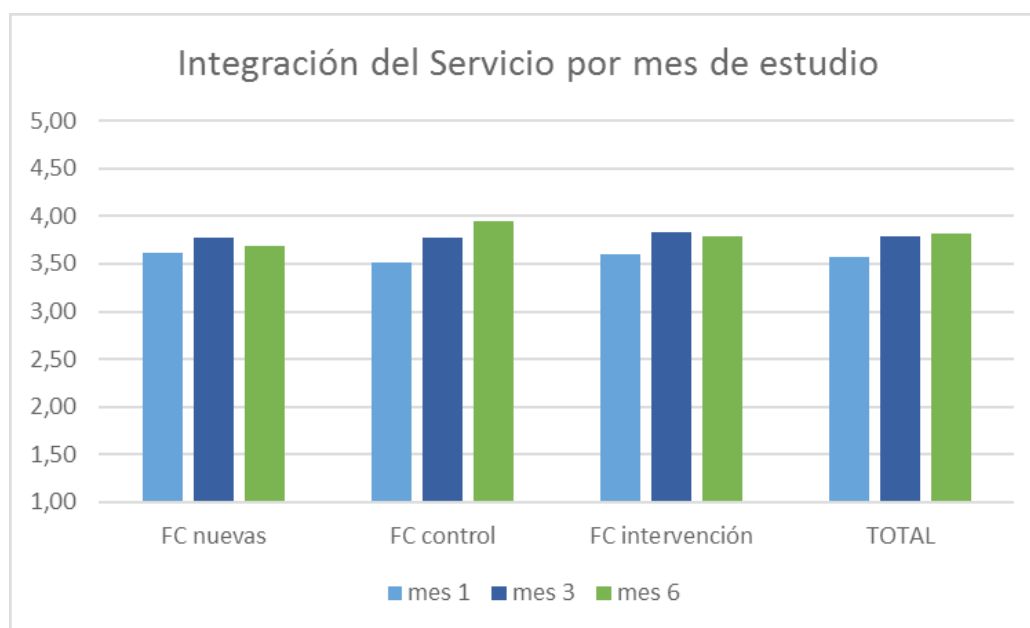


FIGURA 28. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO POR MES Y TIPO DE FARMACIA.

Por último, con el objetivo de analizar de forma independiente las diferentes dimensiones de la integración, se observó que el dominio mejor valorado fue *Recursos* con 4,45 puntos y el peor valorado *Trabajo en equipo* con 3,16 puntos. (TABLA 24 Y FIGURA 29)

TABLA 24. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO POR DOMINIO Y TIPO DE FARMACIA.

DOMINIO	RUTINIZACIÓN (Q1,5,8,9)			TRABAJO EN EQUIPO (Q11, 12 y 13)		
	Tipo farmacias	n	Media	DE	n	Media
FC procedentes del grupo intervención	121	3,23	0,92	120	3,32	1,15
FC procedentes del grupo control	97	3,34	0,99	94	3,08	1,19
FC nuevas	40	3,22	0,70	39	3,08	1,30
TOTAL FC	258	3,26	0,07	253	3,16	0,14

n = número de cuestionarios

DOMINIO	RECURSOS (Q20, 21, 26, 27 y 28)			EVALUACIÓN (Q31, 32 y 33)		
	Tipo farmacias	n	Media	DE	n	Media
FC procedentes del grupo intervención	121	4,51	0,67	121	3,53	1,03
FC procedentes del grupo control	97	4,39	0,84	97	3,78	1,06
FC nuevas	40	4,43	0,49	40	3,63	0,77
TOTAL FC	258	4,44	0,06	258	3,64	0,13

n = número de cuestionarios

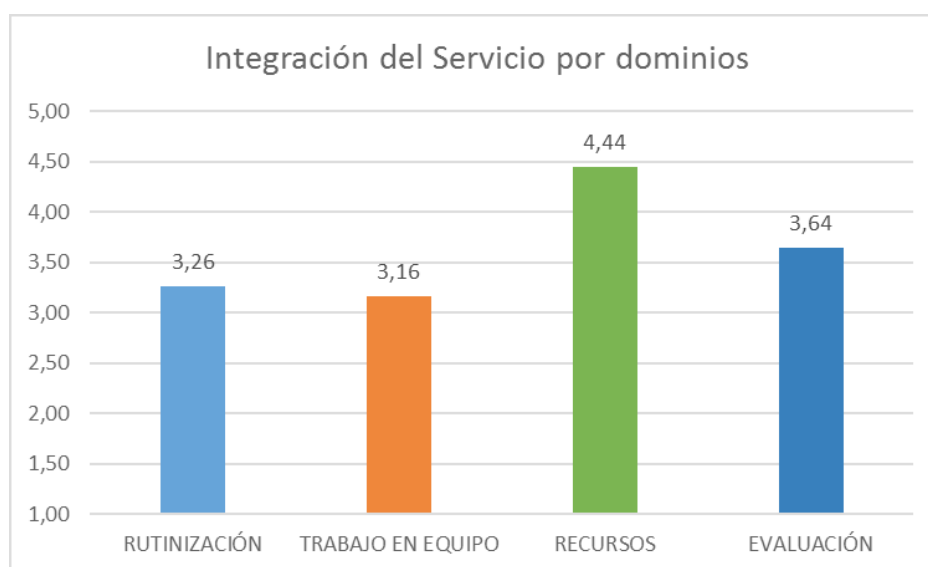


FIGURA 29. INTEGRACIÓN DEL SERVICIO POR DOMINIO Y TIPO DE FARMACIA.

5.3. DISCUSIÓN (OBJETIVO 2)

Una de las principales características de este estudio *fase Implantación* ha sido la utilización de un programa de implantación estructurado y específico de Servicios en farmacia, basado en el modelo teórico FISpH¹⁷² combinado con un modelo de evaluación del mismo¹⁷³. Ambos modelos, ya utilizados en otros programas anteriormente,²⁴⁸⁻²⁵¹ proporcionan un procedimiento para analizar y evaluar la implantación del programa de manera holística a través de diferentes indicadores. El presente trabajo se centra en describir los resultados de implantación y la evolución de las farmacias por las etapas de implantación del citado modelo.

El progreso de la implantación permite conocer y analizar el avance de las farmacias a través de las diferentes etapas de implantación. Su interés radica en identificar cómo se mueven las farmacias tanto a nivel individual (la propia evolución en el tiempo) como a nivel grupal (el número de farmacias que se encuentran en una misma etapa) y permite detectar áreas de mejora o situaciones de estancamiento de las farmacias.

Desde un punto de vista global, aproximadamente el 75% de las farmacias que comenzaron en la etapa de Preparación lograron alcanzar y permanecer en la etapa de Implantación al final del estudio. Este resultado, es decir, las farmacias que se mantienen en la etapa de Implantación durante todos los meses del estudio, es un buen indicador de la efectividad del programa de implantación propuesto, el cual indica que, aplicando las estrategias de implantación adecuadas a cada etapa, se posibilita a las farmacias un avance adecuado y viable en el tiempo. Este porcentaje es superior a lo encontrado en otros estudios, por ejemplo, si lo comparamos con la implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico²⁵⁰ en el que el 55% de las farmacias alcanzaron la etapa de Implantación tras 12 meses de estudio, aunque por su metodología y procedimiento, es un servicio más amplio y complejo. Otro estudio realizado en Suiza²⁵¹ reportó que solamente un 22% de las farmacias participantes en un programa interprofesional para pacientes con diabetes tipo 2 alcanzaron una implantación completa, considerando que se alcanzaba ésta con la inclusión de diez pacientes. Estas diferencias pueden sugerir que la implantación de intervenciones en la farmacia resulta más fácil de alcanzar con servicios más sencillos y focalizados, si bien hay que tener en cuenta las diferentes definiciones y criterios que se aplican en cada uno de los programas.

Por otra parte, si lo consideramos desde la perspectiva de los farmacéuticos, se puede afirmar que 3 de cada 4 farmacias con farmacéuticos formados lograron prestar el servicio a 7 o más pacientes durante 6 meses. Este dato es interesante y esperanzador, y sugiere varios factores a nivel de prestador que entran en juego a la hora de lograr con éxito una implantación completa del Servicio. Un farmacéutico formado, motivado y apoyado tiene una alta probabilidad de llevar a cabo

la prestación del Servicio a un número objetivo de pacientes y mantenerlo en el tiempo.^{157,158} Otros estudios apoyan estas razones de los farmacéuticos para adoptar el servicio, como la alta motivación, sentirlo como una oportunidad para añadir valor al paciente y al farmacéutico, o potenciar el contacto con otros profesionales.²⁴⁹ Sería interesante analizar si una remuneración del Servicio impulsaría a los farmacéuticos a incluir y prestar el Servicio a un número mayor de pacientes .

Analizando la temporalidad, se observó que ya en los dos primeros meses del estudio, 72 farmacias (80%) alcanzaron la etapa de implantación, lo que indica que un gran número de farmacias tuvieron facilidad para incluir pacientes en poco tiempo. Existen variaciones en los estudios según el tiempo que se tarda en alcanzar esta etapa. Un estudio en Australia²⁴⁸ en el que se estudió la implantación de un servicio farmacéutico para pacientes con asma utilizando el mismo modelo FISpH, encontró que la etapa de implantación, definida por la inclusión de 10 pacientes en el servicio, no se alcanzó hasta el tercer mes y en un número reducido de farmacias (10%). En el caso de una farmacia española que prestó el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico durante 18 meses, reporta que su implantación completa ocurrió tras doce meses.²⁵² Estas diferencias, como se ha mencionado anteriormente, deben analizarse individualmente ya que se ve influidas por diferentes factores como por ejemplo la definición de criterios para situarse en la etapa de implantación o el tiempo necesario para alcanzar la implantación completa de un Servicio. Sin embargo, tal como se describe en otros estudios,^{249,251} observar estas variaciones entre farmacias dentro de un programa permite identificar y diferenciar aquellas que son más rápidas en lograr la implantación ("*early adopters*") de otras farmacias que necesitan más tiempo para alcanzar esta etapa, y por tanto, esto ayuda a proveer y dirigir intervenciones según las necesidades específicas. En el presente estudio, este impulso inicial estuvo desencadenado fundamentalmente por la cercanía de la formación inicial y el apoyo intensivo del FoCo al inicio del estudio, por lo que se puede afirmar que las intervenciones tempranas son esenciales para estimular a los farmacéuticos prestadores a incluir pacientes de forma rápida.

En total 6 farmacias se dieron de baja durante el estudio, debido probablemente a aspectos relacionados con los pacientes, como la falta de interés, la no inclusión o la pérdida del seguimiento, y/o a dificultades propias de las farmacias, como la falta de tiempo para las visitas y el registro, o la baja prioridad al servicio, razones ya descritas en otros estudios.^{249,251} Al final del estudio, del resto de farmacias que iniciaron en Preparación pero no alcanzaron la implantación completa, casi un 19% de las farmacias se situaron en la etapa de Prueba, prolongando las adaptaciones iniciales o familiarización con el procedimiento, propio de esta etapa. Puesto que 13 de estas farmacias no avanzaron de esta etapa desde el primer mes, habría que considerar si un periodo de reclutamiento mayor les hubiera permitido alcanzar la etapa de Implantación, tal como se plantean otros estudios,²⁵⁰ o si quizás fuese necesario un apoyo más intensivo por parte de los FoCo para lograr superar las barreras presentes al

inicio de la implantación. Igualmente es probable que un llamamiento más extenso a las farmacias de cada provincia hubiera propiciado el posicionamiento inicial de más farmacias interesadas en la etapa de Exploración, favoreciendo una tasa de participación mayor.²⁵¹

A pesar de que en este estudio no pudo evaluarse la etapa de sostenibilidad, otros estudios^{249,251} han encontrado una buena disposición inicial a mantener la prestación del Servicio, fundamentalmente relacionado con la satisfacción del farmacéutico con el mismo, aunque reportan que para ello se requiere adaptar los recursos técnicos y económicos y aumentar el apoyo recibido para su prestación continuada. En esta etapa estarían aquellas farmacias que logran integrar el Servicio lo suficiente como para superar las dificultades de financiación y/o adaptarse a otros cambios necesarios.²⁵³ Una revisión publicada en 2020 ha descrito varios factores que afectan a la sostenibilidad y que pueden estructurarse en tres dominios, social, ambiental y económico.²⁵⁴

El presente trabajo, por otro lado, se ha centrado en el estudio de los resultados de la implantación como indicadores del éxito del proceso de implantación. Ya en 2011, Proctor *et al*²⁴⁷ realizaron una conceptualización y taxonomía de los resultados de implantación; sin embargo existe heterogeneidad en los indicadores e instrumentos de medida validados que permitan realizar comparaciones en términos de calidad de la implantación.^{255,256} Recientemente un estudio²⁵⁷ ha realizado un primer intento de identificar, adaptar y validar un cuestionario autocompletado de resultados de implantación (*Implementation Outcomes Questionnaire*, IOQ) para evaluar la prestación de Servicios enfocados a la optimización de la medicación, incluyendo una herramienta de medida de la fidelidad.²⁵⁸

El alcance es una medida de la participación de los pacientes que reciben o están afectados por una intervención²⁵⁹ y es importante para asegurar la universalidad de la prestación de un servicio en la población.²⁵⁰ Esta medida permite detectar variaciones y dificultades en la implantación de un Servicio, por ejemplo en relación a la capacidad de los farmacéuticos de atender a un determinado número de pacientes o las características de la población atendida, de modo que un bajo alcance puede indicar que el servicio solamente está llegando a una pequeña parte de población e inferior a la definida como objetivo. Un estudio que evaluó la implantación de un servicio farmacéutico dentro de un programa de atención domiciliaria multidisciplinar encontró que, aunque los farmacéuticos querían visitar a todos los pacientes, no se logró una adopción completa debido a factores como la falta de formación o falta de tiempo para realizar el servicio.²⁶⁰

En el presente estudio, 850 pacientes fueron incluidos al inicio, de los cuales 780 pacientes recibieron y finalizaron completamente los 6 meses de seguimiento del estudio. Es importante resaltar el cambio cualitativo y cuantitativo que supone la diferencia entre reclutar a los pacientes e iniciar el

Servicio con una visita de adherencia, y mantenerlos en el Servicio de forma continuada en el tiempo durante seis meses. La permanencia de los pacientes en el Servicio y la continuidad en la prestación del propio Servicio por el farmacéutico requiere, por un lado, de un mayor compromiso y seguimiento por parte de ambos, paciente y farmacéutico, y por otro lado, apoya que la implantación del Servicio está siendo efectiva. Por ello, aunque se había solicitado un reclutamiento de diez pacientes por farmacia, se consideró 7 o más pacientes mantenidos en el tiempo para la definición de la etapa de implantación. Este número fue fijado como mínimo teniendo en cuenta las características de prestación del Servicio así como los cambios necesarios en la organización y el flujo de trabajo. Teniendo en cuenta las 84 farmacias y los 780 pacientes que finalizaron el estudio, supuso una media estimada de 9,3 pacientes por farmacia, superando el número objetivo de 7 pacientes definido para la etapa de Implantación. Estas estimaciones indican que el criterio definido no es demasiado alto en términos de dificultad de reclutamiento, siendo el rango entre 7 y 10 pacientes un número estimado alcanzable de prestación del servicio, como se ha visto en otros estudios.²⁴⁸

Aunque en este estudio no se pudo medir, otros estudios de implantación de Servicios en farmacia reflejan tasas de aceptación en torno a 50 - 60%,^{249,251,252} por lo que es de esperar cifras similares en nuestro estudio. Entre los motivos de rechazo, se encuentran que los pacientes no creen que necesiten el servicio, la falta de tiempo o cierta extrañeza ante el nuevo rol del farmacéutico.^{249,251} En relación a las pérdidas de pacientes durante el tiempo de seguimiento, en total 70 pacientes abandonaron el estudio, un bajo porcentaje (8,2%) que sugiere que los pacientes percibieron beneficios del Servicio y esto les llevó a asistir asiduamente a las visitas acordadas. La mayoría de los pacientes que se perdieron pertenecieron al grupo de pacientes nuevos y ocurrió entre la visita 1 y 2. Por ello, se puede concluir que, si bien existe una barrera en el momento del ofrecimiento del Servicio, una vez incluidos, los pacientes que conocen el Servicio y lo reciben al menos en dos visitas es más probable que continúen en el mismo durante más tiempo.

La variabilidad en la implantación frecuentemente viene referida a variaciones en la prestación del Servicio entre diferentes prestadores y en diferentes entornos, por ejemplo, porque los farmacéuticos actúen según su propia iniciativa y no ajustándose al procedimiento propuesto. Estas diferencias son fuente de heterogeneidad que impacta negativamente en los resultados del Servicio.²⁵⁸ Una estrategia para reducir esta variabilidad es medir la fidelidad al Servicio, es decir, el grado en que los farmacéuticos realizaron la intervención de acuerdo a como está diseñada de una manera protocolizada y sistemática. Se han descrito marcos teóricos en relación a este resultado y la necesidad de poder medirlo.^{261,262} La evaluación de la fidelidad a la implantación es importante porque afecta a la relación entre la intervención y sus resultados, de forma que una baja fidelidad puede resultar en pérdida de efectividad del programa, y esto explica por qué unas intervenciones parece que funcionan y otras no.²⁶³

En este estudio esta variable se midió por observación directa del FoCo durante un role-play con cada farmacéutico, de forma que el FoCo valoró en un checklist el grado en el que el farmacéutico se ajustó al procedimiento definido en cada uno de los ítems o componentes críticos del Servicio. De forma global, los farmacéuticos prestadores mostraron tener una alta fidelidad al Servicio, con una media de 4 puntos sobre 5, algo similar a lo encontrado en otros estudios.^{250,264} Esta alta puntuación sugiere uniformidad en la prestación del Servicio y puede atribuirse a dos características del programa de implantación: por un lado, la formación recibida que capacita a los farmacéuticos a adquirir los conocimientos y habilidades necesarios y llevarlo a la práctica, y por otro lado, la labor continua de los FoCo como apoyo externo encargado de asegurar la calidad del Servicio en cada visita a las farmacias a través de formación complementaria y feedback. De manera conjunta, ambas estrategias favorecen una mayor fidelidad al Servicio. Estos factores facilitadores de la fidelidad han sido identificados en otro estudio.²⁶⁴

La fidelidad al Servicio aumenta con la práctica continuada de la intervención y el feedback aportado por el FoCo. Así, analizando la fidelidad en función de los grupos de farmacéuticos, se observó una mayor fidelidad en los farmacéuticos procedentes del grupo intervención, que ya llevaban prestando el Servicio durante los 6 meses previos de la *fase Impacto*, y menor en los farmacéuticos nuevos que no conocían la metodología del Servicio. Otros estudios^{249,252} han descrito, además, relacionándolo con el componente de duración del concepto de fidelidad, que el tiempo de intervención se reduce al adquirir una mayor experiencia en la prestación del servicio.

Estos resultados apoyan asimismo la fidelidad analizada por mes de estudio. Se observó que a medida que avanzaba el tiempo del estudio, la fidelidad mejoró en todos los grupos de farmacéuticos, siendo el aumento más marcado en los primeros 3 meses. Esto coincide con el estudio realizado por Blanchard que encontró que la fidelidad a la intervención se incrementaba significativamente a lo largo de un año en tres de los cinco dominios considerados como esenciales (recopilación y el análisis de la información, aplicación del plan de cuidados, y seguimiento y la monitorización).²⁶⁰ Por tanto, se puede afirmar que para alcanzar una fidelidad adecuada la intervención debe ser realizada de manera continuada durante al menos 6-12 meses, y que es importante que el aprendizaje y práctica de la intervención se inicie lo más pronto posible tras recibir la formación. Por ello, las estrategias para potenciar la fidelidad deben ser dinámicas, y en este sentido, Livet *et al*²⁵⁷ afirman que en las fases iniciales se debe determinar cuál es el grado de fidelidad, y a medio-largo plazo monitorizar, mantener o confirmar que se mantiene este nivel de fidelidad y el servicio se ejecuta según lo previsto.

Al agrupar los componentes de la intervención y valorar la fidelidad por separado, se puede determinar las áreas fuertes y débiles de la intervención desde la perspectiva práctica de los farmacéuticos. Los aspectos comunes de la intervención fueron los peor valorados, en los que se incluye la indagación de barreras del paciente, la evaluación de la etapa de preparación para el cambio y la aplicación de la entrevista motivacional, lo que indica que debe hacerse especial énfasis en estos puntos críticos de la intervención y deben ser reforzados. Asimismo, la parte final de la entrevista obtuvo una puntuación baja por la dificultad de los farmacéuticos a la hora de fijar una fecha para la próxima visita. Este aspecto es clave teniendo en cuenta que la planificación de citas es fundamental en la implantación de un Servicio cuando el número de pacientes en el Servicio es alto y debe ser integrado en el flujo normal de actividad de la farmacia. Por otro lado, el componente mejor valorado fue el inicio de la visita en que se incluyó la acogida, un aspecto importante para favorecer la relación de confianza con el paciente, y la evaluación de la adherencia, como punto de partida para la intervención posterior. Toda esta información puede ser utilizada a nivel individual con cada prestador para reforzar los puntos débiles y reajustar la implantación desde una perspectiva constructiva y no punitiva,²⁵⁷ a nivel formativo como indicador de la calidad de la formación y a nivel del FoCo para analizar su labor continuada.

Otro aspecto a destacar en relación a la fidelidad al protocolo es que debe recordarse que se tratan de intervenciones complejas breves, en las que supone un reto para los farmacéuticos aplicar de una forma integrada varias estrategias técnicas, educativas y conductuales en un breve espacio de tiempo. Debido a esta complejidad, es interesante considerar la fidelidad desde un punto de vista dinámico, esto es, focalizarse en desarrollar criterios únicos que se relacionen con los puntos críticos en los que se debe lograr la máxima fidelidad, e identificar aquellos otros componentes en los que se puede adaptar la intervención. Conocer cómo estas modificaciones afectan a los resultados de la intervención puede ayudar a mejorar la viabilidad futura de la aplicación de la intervención, tal como describen en su estudio Schinckus *et al*²⁶⁵ que defienden los potenciales efectos positivo de algunas adaptaciones en los resultados del programa. Por tanto, uno de los mayores desafíos planteados es resolver la tensión entre la fidelidad al protocolo de un programa y la adaptación al entorno local.²⁶⁶

Por último, la integración del Servicio es el resultado de implantación medido a nivel de farmacia. Incorpora dos aspectos complementarios, uno enfocado al ajuste entre la intervención y el prestador (farmacéutico), es decir, el grado en que la intervención llega a formar parte de las actividades diarias de éste en la farmacia, y otro dirigido al ajuste entre la intervención y la organización (farmacia), como la capacidad de la farmacia de apoyar y permitir la prestación del servicio y su mejora continua).²⁵⁷ Es esencial que el Servicio cuente con el apoyo del farmacéutico titular para que el equipo de la farmacia adopte el Servicio y pueda disponer de recursos y tiempo para llevarlo a cabo.²⁵¹

En el presente estudio, los farmacéuticos titulares fueron los encargados de auto-valorar el grado de integración del Servicio dentro de la rutina diaria de su farmacia. De forma global, se observó al final del estudio una integración media de 3,7 puntos sobre 5, con muy poca variación entre los tres grupos de farmacia y con un aumento leve con el tiempo del estudio. Este resultado, interpretado como una integración moderada del Servicio, muestra que sí es posible la incorporación del SPFA dentro de la rutina de la farmacia, aunque parece que 6 meses no es tiempo suficiente para alcanzar una adecuada integración del mismo en la farmacia. Así, la integración se presenta como un proceso lento y complejo, tal como concluye otro estudio en el que se evaluó la integración del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en farmacias españolas y encontró un resultado similar a los 12 meses.²⁵⁰

Analizando los diferentes dominios de la Integración, los farmacéuticos titulares valoraron con una mejor puntuación los "Recursos disponibles" para la prestación del Servicio, entre los que se incluye la aplicación del eCRD con documentación accesible para la prestación del Servicio y el material aportado por los FoCo. Este dominio también se presentó como el mejor puntuado en el anterior estudio citado.²⁵⁰ En cambio, el dominio "Trabajo en equipo" fue el peor valorado en nuestro estudio, lo que sugiere que se debe trabajar en mejorar las relaciones interpersonales dentro del equipo de la farmacia. En este sentido, el estudio de Bawab²⁵¹ señaló, como parte de la integración, que un 77% de las farmacias definieron el papel de cada miembro del equipo en la prestación del servicio, principalmente mediante acuerdo verbal. Así, cabe esperar que la integración del Servicio sea más efectiva si se cuenta con un equipo de trabajo que lo apoye y permita repartir tareas o distribuir el flujo de trabajo. Por otro lado, en algunas farmacias rurales y/o pequeñas solamente hay un farmacéutico encargado de todas las actividades, por lo que sería una buena oportunidad para favorecer la creación de redes de trabajo y establecer el contacto con otros farmacéuticos prestadores y/o con otros profesionales sanitarios.

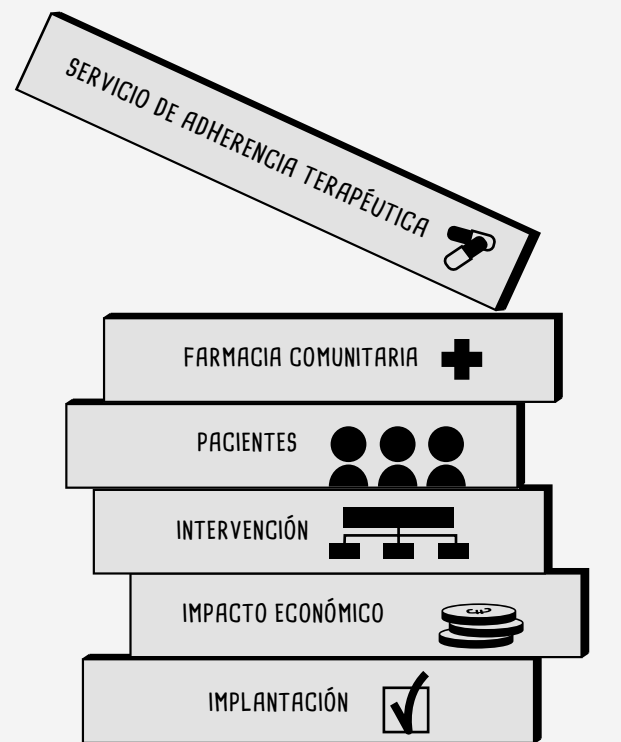
Perspectivas futuras tras la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica

Los resultados obtenidos en el presente estudio, en términos de progreso de implantación, alcance, fidelidad e integración, confirman que el Servicio de Adherencia Terapéutica ha sido implantado en la mayoría de las Farmacias Comunitarias participantes. Una vez demostrada su eficiencia coste-utilidad y su implantación, el siguiente paso iría dirigido a evaluar su sostenibilidad en el tiempo. Crespo-González *et al*¹⁴⁸ definieron la sostenibilidad en servicios farmacéuticos como "la fase en la que el servicio, previamente integrado durante la fase de implantación, se rutiniza e institucionaliza a lo largo del tiempo para conseguir y mantener los resultados esperados del servicio". Esta definición identifica dos conceptos clave, la rutinización y la institucionalización, y

combina, por un lado, la consolidación y uso continuado del nuevo servicio dentro de la farmacia, y por otro lado, la obtención de resultados a largo plazo. Para ello, basándose en la experiencia adquirida, surge una mejora continua del procedimiento, estrategias y componentes del servicio, y una adaptación gradual y contextualización del servicio en la farmacia. La misma autora propone en otro artículo un marco teórico para evaluar la sostenibilidad de servicios farmacéuticos.²⁵⁴ No obstante, alcanzar esta sostenibilidad no es fácil,²⁶⁰ y para ello es preciso examinar el tiempo necesario para llevar a cabo el Servicio, evaluar los resultados obtenidos con las intervenciones y lograr una remuneración adecuada para mantener estas actividades de forma continuada.²⁶⁷

Por otro lado, hay que señalar que este Servicio no está diseñado para limitarse a un subgrupo de población específico, sino que, gracias a la utilización de varios modelos de cambio de comportamiento de forma combinada, permite adaptar la intervención independientemente de la enfermedad o tratamiento. Por tanto, su implantación y generalización está dirigida a cualquier tipo de pacientes o patologías de estudio, siendo especialmente interesante la aplicación en pacientes con tratamientos crónicos o inicios de tratamiento.

Otra posible dirección futura iría encaminada a estudiar la integración del Servicio de Adherencia Terapéutica como parte de iniciativas multidisciplinares de abordaje de la adherencia. El presente trabajo ha querido poner de relieve el valor de la Farmacia Comunitaria como un elemento clave de intervención sobre la adherencia en el ámbito de la Atención Primaria y un recurso beneficioso que debe integrarse con las acciones de otros profesionales sanitarios y del Sistema Nacional de Salud, tal como lo refieren otros autores.²⁶⁸⁻²⁷¹ La práctica colaborativa²⁷² entre el farmacéutico comunitario y otros profesionales de salud permite compartir información y trabajar conjuntamente en beneficio de los resultados en salud de los pacientes,²⁷³ incluyendo el proceso de uso de los medicamentos y su adherencia.²⁷⁴ Sin embargo, para el diseño de este tipo de intervenciones es importante identificar y contar con la participación de todos los agentes relacionados con el fin de optimizar la planificación, fomentar la aceptabilidad de todas las partes y la integración de nuevos programas sanitarios.^{275,276}



6. CONCLUSIONES

Como respuesta al trabajo presentado en esta tesis doctoral, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- 1.** La presente tesis doctoral aporta evidencia acerca de que el Servicio de Adherencia Terapéutica diseñado y estudiado es una iniciativa coste-efectiva y con alta probabilidad de implantación en las Farmacias Comunitarias españolas. Se presenta como un Servicio de primer orden para incluir dentro la cartera de SPFA de Farmacia Comunitaria y un recurso valioso en el abordaje de la adherencia para el Sistema Nacional de Salud. La sostenibilidad y mantenimiento en el tiempo, así como su integración dentro del ámbito de la Atención Primaria, son temas interesantes que podrían abordarse en nuevas líneas de investigación futuras.
- 2.** El Servicio de Adherencia Terapéutica, diseñado y protocolizado, prestado desde la Farmacia Comunitaria, ha demostrado un impacto económico positivo, obteniendo una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas, y diferencias no significativas en los costes, en comparación con la atención habitual.
 - 2.1.** No se identificaron diferencias significativas en los costes asociados a la medicación y a los recursos sanitarios tras la intervención del farmacéutico comparado con la atención habitual. Se apreció a un ligero aumento no significativo de los costes relacionados con la medicación y una ligera reducción no significativa de los costes relacionados con los recursos sanitarios en los seis meses del estudio. Los costes asociados a la intervención se situaron en torno a 27,5€ por paciente en seis meses, siendo el 90% de este coste asociado al tiempo empleado y el coste laboral del farmacéutico.
 - 2.2.** El Servicio prestado mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, observándose un incremento de la utilidad desde el tercer mes y con tendencia a aumentar con el tiempo.
 - 2.3.** Según el análisis de coste-utilidad realizado, el Servicio de Adherencia Terapéutica ha mostrado ser más costoso y más efectivo que la atención habitual tras los seis meses del estudio, con una probabilidad del 99% de ser coste-efectivo respecto al umbral español aceptado. Por ello, puede afirmarse que este Servicio es coste-efectivo.

- 2.4.** Futuras investigaciones pueden ir dirigidas a ampliar la evaluación económica del Servicio desde una perspectiva social y analizar las posibles opciones sobre la remuneración del Servicio para respaldar la sostenibilidad y continuidad del mismo.
- 3.** El Servicio de Adherencia Terapéutica ha demostrado que puede ser implantado satisfactoriamente en el ámbito de la Farmacia Comunitaria. El programa de implantación utilizado consiguió alcanzar sus objetivos en los seis meses de estudio.
- 3.1.** De acuerdo al progreso de implantación, casi el 75% de las farmacias que se prepararon para prestar el Servicio lograron alcanzar y mantener una implantación completa, prestando el Servicio a 7 o más pacientes, durante todo el tiempo del estudio.
- 3.2.** Los resultados de implantación mostraron que el Servicio fue prestado a un número elevado de pacientes, superando el alcance objetivo de la prestación propuesta. El Servicio se prestó con una alta fidelidad a la intervención, que aumentó cuanto mayor era el tiempo y práctica del Servicio por el farmacéutico. Asimismo, tras seis meses de estudio, la integración del Servicio en la farmacia fue moderada, lo que mostró que sí es posible la incorporación del SPFA dentro de la rutina de la farmacia, aunque parece que seis meses no era tiempo suficiente para alcanzar una integración completa del mismo en la farmacia.
- 3.3.** Este estudio de implantación abre las puertas a futuras perspectivas, orientadas hacia la valoración de la sostenibilidad del Servicio en el tiempo, y la integración del Servicio farmacéutico dentro de programas y equipos multidisciplinares con el fin de manejar la adherencia de los pacientes de forma integral.



7. ANEXOS

ANEXO 1. PLANTILLA DE LA LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA DESCRIPCIÓN Y LA REPLICACIÓN DE INTERVENCIONES (TIDIER)¹⁹⁰



The TIDieR Checklist*

(Template for Intervention Description and Replication)

Información que debe incluirse al describir una intervención y la localización en el texto

Nº ítem	Ítem	Dónde está localizado	
		Texto original	Página, tabla y/o figura
NOMBRE ABREVIADO			
1.	Presente el nombre de la intervención o una frase que la describa	Servicio de Adherencia Terapéutica. Servicio enfocado a mejorar, mantener o reforzar la adherencia terapéutica de los pacientes desde la Farmacia Comunitaria.	Página 70 Sección 4.1.4 Descripción de la intervención de estudio
POR QUÉ			
2.	Describa el fundamento, el marco teórico, o el propósito de los componentes esenciales de la intervención	Para lograr una intervención efectiva, es necesario aplicar una combinación de diferentes estrategias adaptadas a las barreras específicas que se presentan en cada paciente. Las intervenciones multicomponentes se han propuesto como una estrategia específica para mejorar la adherencia y lograr resultados que podrían ser clínicos y coste-efectivos. El Servicio diseñado consistió en una intervención breve compleja basada en la utilización de una combinación de estrategias técnicas, educativas y conductuales.	Página 46 Sección 1.2 Intervenciones efectivas sobre la adherencia terapéutica. Página 70 Sección 4.1.4 Descripción de la intervención de estudio. Grupo Intervención.

Nº ítem	Ítem	Dónde está localizado	
		Texto original	Página, tabla y/o figura
QUÉ			
3.	<p>Materiales: describa cualquier material físico o informativo empleado en la intervención, incluyendo el proporcionado a los participantes, el utilizado para aplicar la intervención o el empleado para formar a los encargados de aplicar la intervención.</p> <p>Informe sobre dónde se puede acceder a los materiales (por ejemplo, apéndice en línea, URL)</p>	<p>Durante la visita de adherencia con el paciente, el farmacéutico aplicaba estrategias conductuales basadas en cinco modelos de cambio de comportamiento: Modelo de Creencias en Salud, Modelo de Necesidad percibida y Preocupaciones, Modelo de Información - Motivación - Estrategia, Modelo Transteórico para el cambio y la Entrevista Motivacional.</p> <p>Además, podía usar en combinación con las anteriores, otras estrategias educativas y técnicas, como consejo farmacéutico, sistemas de dosificación individualizados y educación en la técnica de inhalación.</p> <p>Como parte de la intervención, los pacientes también podían recibir hojas informativas personalizadas, notas sobre la técnica de inhalación u otros materiales que, a criterio del farmacéutico, potenciaban la adherencia a la medicación.</p> <p>Como apoyo al ofrecimiento, los farmacéuticos prestadores disponían de carteles y folletos informativos sobre el Servicio para exponerlos en su farmacia.</p> <p>Los farmacéuticos de ambos grupos completaron un Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD), que era específica de cada grupo (eCRD intervención y eCRD de control)</p>	<p>Página 74 - 81</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio</p> <p>Figuras 8, 9, 10, 11 y 12.</p> <p>Página 69</p> <p>Reclutamiento y ofrecimiento del Servicio</p> <p>Página 90</p> <p>Sección 4.1.7</p> <p>Registro de datos de pacientes y datos del estudio</p>
4.	<p>Procedimientos: describa los procedimientos, actividades y procesos utilizados en la intervención, y cualquier actividad de facilitación o soporte.</p>	<p>El Servicio fue prestado siguiendo un procedimiento de seis pasos, cuyos elementos clave fueron:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación de la adherencia del paciente a su tratamiento farmacológico, mediante el cuestionario de adherencia de 4 ítems y la evaluación de la técnica de inhalación. 2. Clasificación de la adherencia del paciente según sea adherente vs no adherente, clasificando la falta de adherencia en 3 tipos: intencionada, no intencionada, combinada. 3. Exploración de las barreras para la falta de adherencia del paciente (prácticas o perceptuales). 4. Diseño de estrategias específicas dirigidas a la situación de adherencia identificada. 5. Evaluación de la preparación para el cambio de comportamiento del paciente 6. Seguimiento de la adherencia del paciente a lo largo del tiempo. <p>Los pacientes incluidos en el GC recibieron la atención habitual en su Farmacia Comunitaria.</p>	<p>Página 70 - 81</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio</p> <p>Figura 6 y 7.</p> <p>Tablas 1 a 5.</p>

Nº ítem	Ítem	Dónde está localizado	
		Texto original	Página, tabla y/o figura

QUIÉN REALIZA LA INTERVENCIÓN

5.	<p>Describa la experiencia, formación y entrenamiento específico de cada perfil profesional que realice la intervención (por ejemplo, psicólogo o asistente de enfermería).</p>	<p>El Servicio fue llevado a cabo entre el farmacéutico comunitario y el paciente durante las visitas en la farmacia.</p> <p>El farmacéutico prestador asignado al GI recibió formación inicial antes del inicio del estudio, destinada a garantizar las competencias del farmacéutico, el procedimiento y las habilidades de intervención para mejorar la adherencia a la medicación. Esta formación duró 15 horas e incluyó clases magistrales, role-plays, casos prácticos, vídeos de pacientes simulados y prácticas de registro electrónico.</p> <p>Además, los farmacéuticos del GI recibieron apoyo a través de visitas in situ del FoCo en la farmacia durante el estudio. Estas visitas consistieron en formación continua, apoyo a la prestación del Servicio y seguimiento del control de calidad.</p> <p>Los farmacéuticos asignados al GC no recibieron ninguna formación o facilitación relacionada con la intervención sobre la adherencia, sólo apoyo en la captación y recogida de datos.</p>	<p>Páginas 82 - 84</p> <p>Sección 4.1.5</p> <p>Formación y monitorización del estudio</p>
----	---	--	---

CÓMO

6.	<p>Describa la forma de realizar la intervención (por ejemplo, presencial o por otro medio, como por Internet o teléfono), y si la intervención se efectuó de forma individual o grupal.</p>	<p>El Servicio de Adherencia Terapéutica fue prestado a través de visitas presenciales entre el farmacéutico comunitario y cada paciente de forma individual.</p>	<p>Página 70</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio</p>
----	--	---	--

DÓNDE

7.	<p>Describa el lugar donde se realiza la intervención, incluyendo cualquier infraestructura necesaria o característica relevante.</p>	<p>La intervención se llevó a cabo en una zona de atención personalizada (ZAP), independiente y confidencial situada dentro de la farmacia.</p>	<p>Página 70</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio</p>
----	---	---	--

Nº ítem	Ítem	Dónde está localizado	
		Texto original	Página, tabla y/o figura
CUÁNDO Y CUÁNTO			
8.	Describa el número de veces que se realizó la intervención y durante cuánto tiempo, indicando el número de sesiones, la cronología, la duración y la intensidad o dosis.	<p>Los pacientes acudieron a la farmacia y concertaron visitas con los farmacéuticos, de acuerdo con el cronograma previsto.</p> <p>La frecuencia de las visitas fue mensual y se realizaron durante 6 meses, por lo que cada paciente recibió 6 visitas.</p> <p>El farmacéutico registró la duración de cada visita, que podía variar en función de las necesidades específicas de los pacientes.</p>	<p>Página 70</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio.</p> <p>Figura 6.</p>
ADAPTACIONES			
9.	Si la intervención se planificó para ser personalizada, con ajustes o adaptada, entonces describa qué, por qué, cuándo y cómo.	<p>La intervención fue diseñada para ser personalizada según las características, el tipo de falta de adherencia y las necesidades de cada paciente.</p> <p>Se previó que las primeras visitas tuvieran una duración mayor ya que el farmacéutico necesitaba profundizar en las barreras específicas del paciente y seleccionar la mejor estrategia. En las visitas de seguimiento, el farmacéutico se centró en revisar las intervenciones anteriores y adaptar las nuevas estrategias en función de las barreras identificadas, por lo que fueron más cortas. Asimismo, el Servicio de Adherencia Terapéutica sigue una curva de aprendizaje, es decir, cuantas más veces lo practique el farmacéutico, mejor funcionará la prestación del Servicio y puede realizarlo en menor tiempo.</p>	<p>Página 70</p> <p>Sección 4.1.4</p> <p>Descripción de la intervención de estudio.</p> <p>Página 104</p> <p>Sección 4.3</p> <p>Discusión</p>
MODIFICACIONES			
10.	Si se modificó la intervención en el curso del estudio, describa los cambios (qué, por qué, cuándo y cómo).	N/A	N/A

Nº ítem	Ítem	Dónde está localizado	
		Texto original	Página, tabla y/o figura
CÓMO DE BIEN			
11.	Planificado: si se evaluó el cumplimiento o la fidelidad a la intervención, describa cómo y por quién, y si se utilizaron estrategias para mantener o mejorar el cumplimiento, descríbalas.	<p>La fidelidad al protocolo del estudio, es decir, valorar el grado en que la intervención desarrollada en el trabajo de campo se realiza de acuerdo a como fue protocolizado, se planeó que fuese evaluada por el FoCo durante las visitas a las farmacias al inicio, mitad y final del estudio.</p> <p>Para ello, el FoCo debía realizar un role-play con cada farmacéutico prestador simulando una intervención con un paciente en una visita de adherencia. En base a esta interacción, el FoCo evaluaba los principales puntos críticos de la intervención, a través de un checklist de valoración y comprobación de los componentes principales de la intervención.</p> <p>En función de los puntos o necesidades detectadas, el FoCo proporcionaba al farmacéutico un refuerzo de formación de forma individualizada.</p>	Página 83 - 84 Sección 4.1.5. Formación y monitorización del estudio
12.	Observado: si se evaluó el cumplimiento o la fidelidad a la intervención, describa en qué medida la intervención se llevó a cabo según lo planeado.	<p>La fidelidad del farmacéutico al protocolo de intervención se monitorizó durante las visitas del FoCo a las farmacias mediante una lista de verificación de los puntos clave del Servicio, tal como se había planeado.</p> <p>El FoCo, utilizando el documento de valoración de la fidelidad, realizó una evaluación de las intervenciones farmacéutico-paciente a través de role-plays de casos prácticos, y aportó feedback al farmacéutico en aquellos aspectos que debía mejorar.</p> <p>La puntuación media global de la fidelidad fue de 4,07 ±0,35 puntos en una escala de 1 (muy baja) a 5 (muy alta). Los farmacéuticos prestadores mostraron una alta fidelidad al servicio, es decir, el PCF observó que prestaban el Servicio de acuerdo a cómo estaba protocolizado.</p>	Página 83 - 84 Sección 4.1.5. Formación y monitorización del estudio

ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (FASE IMPACTO)

Hoja de información al paciente

Nos dirigimos a Vd. para informarle sobre el **proyecto de investigación "AdherenciaMED: Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria"** (en adelante el PROYECTO), aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada) y que llevará a cabo la Universidad de Granada y como Promotor el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (en adelante, el CONSEJO), con domicilio social en C/ Villanueva 11, 7ª planta, 28001 Madrid y contando con la participación como investigadores/colaboradores de farmacéuticos de oficinas de farmacia y, entre otros, contamos con la participación de D/Dª en su calidad de..... de la farmacia sita en

El PROYECTO tiene como **objetivo y finalidad** evaluar el diseño y los resultados del servicio de adherencia terapéutica que le prestará su farmacéutico y que está centrado en mejorar el cumplimiento de su tratamiento para diferentes enfermedades crónicas como pueden ser hipertensión arterial, asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, también conocida como EPOC.

En dicho PROYECTO podrán **participar voluntariamente aquellos ciudadanos** que así lo estimen y que se comprometan a:

1. Entrevistarse al menos una vez al mes con el farmacéutico investigador (previa cita).
2. Llevar en la primera cita (30 minutos), todos los medicamentos que utiliza y contestar a algunas preguntas sobre ellos y sobre su estado de salud. Si Vd. es hipertenso, el farmacéutico le medirá su tensión arterial.

Como resultado de esta primera cita, el farmacéutico puede decidir recomendarle el uso de un Sistema Personalizado de Dosificación (SPD), un pastillero semanal donde está organizada toda la medicación que Vd. utiliza. Este pastillero se le facilitará gratuitamente durante la realización del PROYECTO.

3. Responder a las preguntas que el farmacéutico le plantee en citas sucesivas (menos de 30 minutos) sobre cambios en el estado de salud y medicamentos.
4. Facilitar sus datos personales como nombre, dos apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI, nivel de estudios, situación laboral, tratamientos farmacológicos, problemas de salud, medida de la presión arterial, valoración del estado del asma o EPOC, visitas al centro de salud, urgencias o ingresos hospitalarios. En concreto, en caso de hospitalización anterior a su participación en el PROYECTO o durante la participación del mismo, facilitar el coste por GRD (Grupos Relacionados con el Diagnóstico) correspondiente o, en caso de no disponer del mismo, autorizar al hospital para facilitar la citada información al CONSEJO otorgando a tal efecto la correspondiente autorización.

Su participación en el PROYECTO le permitirá **mejorar la información sobre todos los medicamentos que utiliza**, aclarar algunas dudas que se le puedan plantear y conocer la importancia de la adherencia al tratamiento que le ha sido prescrito. Su participación en el PROYECTO **no presenta riesgos** para Vd.

Para participar en el PROYECTO se le informa de forma inequívoca y precisa que **es imprescindible que Vd. facilite al CONSEJO**, como único destinatario de los mismos, **los datos de carácter personal** que se le recaban a través del formulario de consentimiento informado. Si Vd. no facilita dichos datos no podrá participar en el PROYECTO.

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal - Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre y Real Decreto de desarrollo 1720/2007, de 21 de diciembre, así como cualquier otra normativa que pueda resultar de aplicación, si Vd. quiere participar en el PROYECTO se le informa que **debe consentir expresamente** la inclusión de sus datos personales de: nombre, dos apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI, nivel de estudios, situación laboral, tratamientos farmacológicos, problemas de salud, medida de la presión arterial, valoración del estado del asma o EPOC, visitas al centro de salud, urgencias o ingresos hospitalarios, así como los resultantes de la participación en el PROYECTO, en un fichero de datos de carácter personal de la responsabilidad del CONSEJO.

El **destinatario de sus datos personales es exclusivamente el CONSEJO**. Los farmacéuticos de las oficinas de farmacia participantes en el PROYECTO, como investigadores del mismo y encargados del CONSEJO en el tratamiento de sus datos, así como los **Colegios Oficiales de Farmacéuticos** participantes en el PROYECTO como encargados del tratamiento, accederán e incorporarán en un sistema de registro securizado con nivel alto de seguridad del CONSEJO los datos que le son recabados y mantendrán la plena confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

El **acceso a sus datos de carácter personal** queda restringido al CONSEJO y a los investigadores del PROYECTO como encargados del tratamiento de los mismos, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Vd. puede **ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad de sus datos**, dirigiéndose personalmente por escrito a la farmacia o al CONSEJO acompañando fotocopia de su DNI o documento acreditativo de su personalidad, a la siguiente dirección de e-mail congral@redfarma.org, o por correo ordinario a la c/ Villanueva 11, 7ª planta 28001 Madrid.....

ANEXO 3A. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FASE IMPACTO)

Formulario de consentimiento informado

D/Dª(nombre y dos apellidos), mayor de edad, con DNI núm....., y con domicilio en, mediante el presente documento DECLARA haber sido informado de la posibilidad de participar en el **proyecto "AdherenciaMED: Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria"** (en adelante, el PROYECTO), cuya finalidad es evaluar el diseño y los resultados del servicio de adherencia terapéutica que le prestará su farmacéutico y que está centrado en mejorar el cumplimiento de su tratamiento para la hipertensión arterial, asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, también conocida como EPOC.

Asimismo declara conocer los procedimientos necesarios para su participación en el PROYECTO y que con carácter previo a la firma del presente consentimiento ha leído la información sobre el mismo que le ha sido entregada y que ha podido realizar preguntas y solicitar información sobre el PROYECTO al farmacéutico/investigador D., de la farmaciasita en.....

También ha sido informado de que puede retirarse del PROYECTO, en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin repercusión en los cuidados médicos y farmacoterapéuticos.

El/la abajo firmante manifiesta expresamente que de manera libre y voluntaria desea participar en el PROYECTO y a tal efecto otorga su consentimiento explícito y DECLARA que:

1. De conformidad con la vigente normativa en materia de protección de datos de carácter personal, CONSIENTE expresamente la inclusión y el tratamiento de sus datos de carácter personal de: nombre, dos apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI, nivel de estudios, situación laboral, tratamientos farmacológicos, problemas de salud, medida de la presión arterial, valoración del estado del asma o EPOC, visitas al centro de salud, urgencias o ingresos hospitalarios, así como los resultantes de la participación en el PROYECTO, en un fichero de la responsabilidad del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos debidamente inscrito ante la Agencia Española de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo se compromete en caso de hospitalización anterior a su participación en el PROYECTO o durante la participación del mismo, a facilitar el coste por GRD (Grupos Relacionados con el Diagnóstico) correspondiente o, en caso de no disponer del mismo, se compromete a autorizar al hospital para facilitar la citada información al CONSEJO, otorgando a tal efecto la correspondiente autorización.
2. Ha sido informado de forma precisa e inequívoca y, autoriza expresamente para la recogida de sus datos al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a través del farmacéutico/investigador D./Dª de la farmacia, en su calidad de encargado del tratamiento de dichos datos, así como los Colegios Oficiales de Farmacéuticos participantes en el PROYECTO como encargados del tratamiento, cuyo acceso se realizará manteniendo las garantías de confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

Del mismo modo, DECLARA haber sido informado de forma inequívoca y precisa de que los datos de carácter personal que se le recaban para su participación en el PROYECTO son facultativos, si bien de no facilitarse no podrá participar en el mismo. Ha sido informado de que su consentimiento que otorga es revocable en cualquier momento, de forma gratuita y de que podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad de sus datos, de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente en materia de protección de datos, dirigiéndose por escrito y acompañando fotocopia de su DNI a la farmacia, o al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a la siguiente dirección de e-mail congral@redfarma.org, o por correo ordinario a la c/ Villanueva 11, 7ª planta 28001 Madrid.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos le ha informado expresamente de que es el Responsable del tratamiento de los datos que se recaban a través del presente formulario y el único destinatario de los mismos y de que sus datos no van a ser transferidos a ningún otro destinatario. Asimismo ha sido informado de que el plazo durante el cual se tratarán y se conservarán los datos de carácter personal recabados en el presente consentimiento será de 2 años.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente consentimiento informado en....., a.....de.....de

(Doble copia: para el paciente y el CGCOF)

Fdo. D/Dª.....

ANEXO 3B. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SOLICITAR DATOS DE INGRESO HOSPITALARIO DEL PACIENTE (FASE IMPACTO)

Documento de consentimiento informado para solicitar datos de ingreso hospitalario del paciente

D/Dª(nombre y dos apellidos), mayor de edad, con DNI núm., DECLARA que se encuentra participando en el proyecto **“AdherenciaMED: Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria”** (en adelante, el PROYECTO), Código del PROYECTO: CGF- AdheMED-2016 v3.0, cuyo promotor es el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Que dentro del PROYECTO y para el cumplimiento de su objeto se requiere conocer sus datos de hospitalización referidos al coste por GRD (Grupos Relacionados con el Diagnóstico) del paciente que ha referido haber sido hospitalizado durantedías, por lo que mediante el presente documento, AUTORIZA EXPRESAMENTE al Hospital, para que comunique dichos datos al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, a través del D.con DNI nº, del Colegio Oficial de Farmacéuticos de, facultado para ello como encargado de tratamiento de los datos de carácter personal del fichero de la titularidad del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Y para que surta efecto, firmo el presente consentimiento expreso en a de de

(Triple copia: para el hospital, para el paciente y para el CGCOF)

Fdo. D/Dª.....

ANEXO 4. ESTÁNDARES CONSOLIDADOS DE REPORTE DE EVALUACIONES ECONÓMICAS SANITARIAS (CHEERS)²¹⁹

CHEERS 2022 Checklist

(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)

Información que debe incluirse al describir una evaluación económica y localización en el texto

Sección / tópico	Ítem	Guía para la elaboración del reporte	Reportado en página, sección, tabla y/o figura
Título			
Título	1	Identifique el estudio como una evaluación económica y especifique las intervenciones que están siendo comparadas.	Página 65 Sección 4. Objetivo 1. Evaluación del impacto económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica prestado desde la Farmacia Comunitaria en comparación con la atención habitual
Resumen			
Resumen	2	Incluya un resumen estructurado destacando el contexto, los métodos principales, los resultados y los análisis alternativos.	Páginas 26 - 28 Resumen. Objetivo 1.
Introducción			
Antecedentes y objetivos	3	Describa el contexto del estudio, la pregunta de estudio y su relevancia práctica para la toma de decisiones en políticas o en la práctica clínica.	Páginas 41 - 42 Sección 1. Introducción. Evaluación del impacto económico de la falta de adherencia Páginas 56 - 58 Sección 2. Justificación. Contexto y enfoque de la tesis doctoral
Métodos			
Plan de análisis de la evaluación económica	4	Indique si se desarrolló un plan de análisis de la evaluación económica y dónde se encuentra disponible.	Páginas 91 - 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad Tabla 7.

Sección / tópico	Ítem	Guía para la elaboración del reporte	Reportado en página, sección, tabla y/o figura
Población de estudio	5	Describa las características de la población del estudio (como el rango etario, las características demográficas, socioeconómicas o clínicas)	Páginas 66 - 67 Sección 4.1.3 Población de estudio: pacientes
Contexto y lugar	6	Proporcione información contextual relevante que pueda influir en los hallazgos	Página 66 Sección 4.1.2 Ámbito de estudio
Comparadores	7	Describa las intervenciones o estrategias que están siendo comparadas y por qué se eligieron	Páginas 70 - 81 Sección 4.1.4 Descripción de la intervención de estudio. Grupo intervención. Grupo control
Perspectiva	8	Indique la/s perspectiva/s adoptada/s por el estudio y por qué se eligió o eligieron	Página 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad Tabla 7.
Horizonte temporal	9	Indique el horizonte temporal del estudio y por qué es apropiado	Páginas 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad Tabla 7.
Tasa de descuento	10	Reporte la/s tasa/s de descuento y el motivo para elegirla/s	Página 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad
Selección de los desenlaces sanitarios	11	Describa qué desenlaces se utilizaron como medida/s de beneficio/s y daño/s	Páginas 91 - 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad Tabla 7.
Medición de los desenlaces sanitarios	12	Describa cómo fueron medidos los desenlaces utilizados para representar beneficio/s y daño/s.	Páginas 89 - 90 Sección 4.1.6 Definición y cálculo de variables. Medida y cálculo de la utilidad. Tabla 6.

Sección / tópico	Ítem	Guía para la elaboración del reporte	Reportado en página, sección, tabla y/o figura
Valoración de los desenlaces sanitarios	13	Describa la población y los métodos utilizados para medir y valorar los desenlaces sanitarios	Páginas 89 - 90 Sección 4.1.6 Definición y cálculo de variables. Medida y cálculo de la utilidad. Tabla 6.
Medición y valoración de recursos y costos	14	Describa cómo se midieron los recursos sanitarios y se valoraron los costos.	Páginas 86 - 88 Sección 4.1.6 Definición y cálculo de variables. Medida y cálculo de los costes. Tabla 6.
Moneda, fecha de los precios, y conversión	15	Reporte las fechas de la estimación de la cantidad de recursos y los costos unitarios, así como la moneda y año de conversión	Página 92 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad
Justificación y descripción del modelo	16	En caso de usar un modelo de decisión, descríballo en detalle y justifique su elección. Reporte si el modelo está disponible públicamente y dónde se puede acceder	N/A
Análisis y supuestos	17	Describa todos los métodos utilizados para analizar o transformar datos estadísticamente; los métodos de extrapolación, y las aproximaciones para validar cualquier modelo utilizado.	Páginas 91 - 93 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad. Análisis estadístico
Caracterización de la heterogeneidad	18	Describa todos los métodos utilizados para estimar cómo los resultados del estudio varían entre subgrupos.	Páginas 91 - 93 Sección 4.1.7 Descripción de la evaluación económica: Análisis coste-utilidad
Caracterización de los efectos distribucionales	19	Describa cómo se distribuyen los impactos entre diferentes individuos, o los ajustes realizados para reflejar poblaciones prioritarias	N/A
Caracterización de la incertidumbre	20	Describa los métodos utilizados para caracterizar las fuentes de incertidumbre en el análisis.	Página 93 Sección 4.1.7 Análisis coste-utilidad

Sección / tópico	Ítem	Guía para la elaboración del reporte	Reportado en página, sección, tabla y/o figura
Abordaje para la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otras partes interesadas	21	Describa cualquier estrategia utilizada para involucrar a los pacientes o a los destinatarios de los servicios, al público en general, a la comunidad, o las partes interesadas (por ejemplo, médicos o pagadores) en el diseño del estudio	N/A
Resultados			
Parámetros del estudio	22	Informe los detalles de todos los parámetros utilizados (por ejemplo, valores, rangos, referencias), incluyendo la incertidumbre o los supuestos distribucionales.	Páginas 97 - 99 Sección 4.2.2 Costes. Sección 4.2.3 Utilidad Tablas 10 y 11.
Resumen de los resultados principales	23	Informe los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, y resúmalos en el indicador o la medida global más apropiados.	Páginas 97 - 101 Sección 4.2.2 Costes. Sección 4.2.3 Utilidad Sección 4.2.4 Análisis coste - utilidad Tablas 10, 11 y 12. Figuras 14 y 15.
Efecto de la incertidumbre	24	Describa cómo la incertidumbre sobre los juicios analíticos, los parámetros o las proyecciones afectan los hallazgos. Si corresponde, informe el efecto de la elección de la tasa de descuento y el horizonte temporal.	Páginas 100 - 101 Sección 4.2.4 Análisis coste – utilidad Tabla 12. Figuras 14 y 15.
Efecto de la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otros actores	25	Reporte sobre cualquier influencia o cambio que la participación de pacientes o destinatarios de los servicios, el público, la comunidad u otros actores haya tenido en el enfoque o los hallazgos del estudio.	N/A

Sección / tópico	Ítem	Guía para la elaboración del reporte	Reportado en página, sección, tabla y/o figura
Discusión			
Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimiento actual	26	Reporte los hallazgos principales del estudio, las limitaciones, así como las consideraciones éticas o de equidad que no se hayan incorporado, y cómo los mismos podrían afectar a los pacientes, las políticas o la práctica.	Páginas 102 - 107 Sección 4.3. Discusión. Limitaciones y fortalezas del estudio económico
Otra información relevante			
Fuente de financiamiento	27	Describa cómo se financió el estudio y cualquier rol del financiador en la identificación, el diseño, la realización, y el reporte del mismo	Página 94 Sección 4.1.9 Financiación
Conflictos de interés	28	Reporte los conflictos de interés de los autores, de acuerdo con los requisitos de la revista científica o del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE)	Página 94 Sección 4.1.9 Financiación

ANEXO 5A. DICTAMEN ÚNICO DE APROBACIÓN DEL CEI – GRANADA (FASE IMPACTO)

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª. Juan Morales Arcas como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Proyecto AdherenciaMED -Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria ,(AdherenciaMED)
Protocolo, Versión: v4
HIP, Versión: v4
CI, Versión: v4

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en GRANADA a 09/01/2017

D/Dª. Juan Morales Arcas, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	67c98ea6b9e6615f7f8f7b644f953bfc90e69b5	Fecha	09/01/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/xhtml/ayuda/verificarfirmaDocumento.iface/code/67c98ea6b9e6615f7f8f7b644f953bfc90e69b5	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 22/12/2016 y recogida en acta 11/2016 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Proyecto AdherenciaMED -Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria ,(AdherenciaMED)
Protocolo, Versión: v4
HIP, Versión: v4
CI, Versión: v4

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/Dª. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/Dª. Francisco Manuel Luque Martínez

Secretario/a

D/Dª. Juan Morales Arcas

Vocales

D/Dª. JUAN ROMERO COTELO

D/Dª. Joaquina Martínez Galán

D/Dª. Jesús Martínez Tapias

D/Dª. Juan Ramón Delgado Pérez

D/Dª. Berta Gorlat Sánchez

D/Dª. José Dario Sánchez López

D/Dª. José Cabeza Barrera

D/Dª. Enrique Lopez Cordoba

D/Dª. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN

D/Dª. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA

D/Dª. AURORA BUENO CAVANILLAS

D/Dª. Paloma Muñoz de Rueda

D/Dª. Manuel Gálvez Ibáñez

D/Dª. Esther Espinola García

D/Dª. Juan de Dios Luna del Castillo

D/Dª. Pilar Guijosa Campos

D/Dª. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en GRANADA a 09/01/2017



Código Seguro De Verificación:	67c98ea6b9e6615f7f8f7b644f953bfc90e69b5	Fecha	09/01/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/code/67c98ea6b9e6615f7f8f7b644f953bfc90e69b5	Página	2/2





DON JUAN MORALES ARCAS, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA,

CERTIFICA

Que este comité ha evaluado la propuesta del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para realizar el estudio de investigación titulado:

TITULO DEL ESTUDIO: Proyecto AdherenciaMED- Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria, (AdherenciaMED)

PROTOCOLO, Versión: CGF-AdheMED-2017 v 5.0

HIP, Versión: v 5.0

CI, Versión: v 5.0

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos del proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Lo que firmo en Granada a 20/10/2017,

ANEXO 5B. INFORME FAVORABLE DEL CEI – UNIVERSIDAD DE GRANADA (FASE IMPACTO)



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, visto el informe preceptivo emitido por la Presidenta del Comité en Investigación Humana, tras la valoración colegiada del Comité en sesión plenaria, en el que se hace constar que la investigación propuesta respeta los principios establecidos en la legislación internacional y nacional en el ámbito de la biomedicina, la biotecnología y la bioética, así como los derechos derivados de la protección de datos de carácter personal,

Emite un Informe Favorable en relación a la investigación titulada: 'PROYECTO ADHERENCIAMED – DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UN SERVICIO PROFESIONAL DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA DESDE EL ÁMBITO DE LA FARMACIA COMUNITARIA' que dirige D./Dña. FERNANDO MARTINEZ MARTINEZ, con NIF 25.914.146-T, quedando registrada con el nº: 358/CEIH/2017.

Granada, a 20 de Junio de 2017.

EL PRESIDENTE
Fdo: Enrique Herrera Viedma



EL SECRETARIO
Fdo: Fernando Cornet Sánchez del Águila

ANEXO 6. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR LA AEMPS (FASE IMPACTO)



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a MARÍA VICTORIA GARCÍA CÁRDENAS
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN
ATENCIÓN FARMACÉUTICA
UNIDAD DE POSGRADO
CAMPUS DE CARTUJA, S/N
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
18071 - GRANADA

Fecha: 13/11/2017

REFERENCIA: ESTUDIO CGF-AdheMED-2017 v 5.0

ASUNTO: CORRECCIÓN DE CLASIFICACIÓN. NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Proyecto AdherenciaMED: Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria"



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 15669 / RG 25615
Fecha: 14/11/2017 12:22:38

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 13/11/2017

Localizador: 4DZRC79213

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MARÍA VICTORIA GARCÍA CARDENAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **11 de enero de 2017**, por D^a **MARÍA VICTORIA GARCÍA CÁRDENAS**, para la clasificación del estudio titulado "**Proyecto AdherenciaMED: Diseño y evaluación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria**", y cuyo promotor es Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 13/11/2017

Localizador: 40ZRC79213

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 13 de noviembre de 2017

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


 **agencia española de medicamentos y productos sanitarios**
Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

ANEXO 7. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (FASE IMPLANTACIÓN)

Hoja de información al paciente

Nos dirigimos a Vd. para informarle sobre el **proyecto de investigación "Proyecto AdherenciaMED Fase 2 – Programa para la implantación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria"** (en adelante el PROYECTO), aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Granada (CEI-Granada) y que llevará a cabo la Universidad de Granada y como Promotor el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (en adelante, el CONSEJO), con domicilio social en C/ Villanueva 11, 7ª planta, 28001 Madrid y contando con la participación como investigadores/colaboradores de farmacéuticos de oficinas de farmacia y, entre otros, contamos con la participación de D/Dª en su calidad de..... de la farmacia sita en

El PROYECTO tiene como **objetivo y finalidad** desarrollar y evaluar un programa de implantación del servicio de adherencia terapéutica que le prestará su farmacéutico y que está centrado en mejorar el cumplimiento de su tratamiento para diferentes enfermedades crónicas como pueden ser hipertensión arterial, asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, también conocida como EPOC.

En dicho PROYECTO podrán **participar voluntariamente aquellos ciudadanos** que así lo estimen y que se comprometan a:

1. Entrevistarse con el farmacéutico investigador al menos dos veces (si participó en la fase de AdherenciaMED impacto grupo intervención) o al menos cuatro veces (si no participó en AdherenciaMED impacto grupo intervención) durante el periodo de estudio (previa cita).

2. Llevar en la primera cita (30 minutos), todos los medicamentos que utiliza y contestar a algunas preguntas sobre ellos y sobre su estado de salud. Si Vd. es hipertenso, el farmacéutico le medirá su tensión arterial.

Como resultado de esta primera cita, el farmacéutico puede decidir recomendarle el uso de un Sistema Personalizado de Dosificación (SPD), un pastillero semanal donde está organizada toda la medicación que Vd. utiliza. Este pastillero se le facilitará gratuitamente durante la realización del PROYECTO.

3. Responder a las preguntas que el farmacéutico le plantee en citas sucesivas (menos de 30 minutos) sobre cambios en el estado de salud y medicamentos.
4. Facilitar sus datos personales como nombre, dos apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI, nivel de estudios, situación laboral, tratamientos farmacológicos, problemas de salud, medida de la presión arterial, valoración del estado del asma o EPOC, visitas al centro de salud, urgencias o ingresos hospitalarios.

Su participación en el PROYECTO le permitirá **mejorar la información sobre todos los medicamentos que utiliza**, aclarar algunas dudas que se le puedan plantear y conocer la importancia de la adherencia al tratamiento que le ha sido prescrito. Su participación en el PROYECTO **no presenta riesgos** para Vd. Para participar en el PROYECTO se le informa que **los datos de carácter personal** que se le recaban a través del formulario de consentimiento informado serán tratados acordes las finalidades descritas y usted puede consultar como tratamos sus datos personales en el reverso de este documento.

Epígrafe	Información Básica Protección de Datos
Responsable	CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS.
Finalidad	Gestión de la petición del usuario de participar en el Proyecto de Investigación AdherenciaMED Fase 2 – Programa para la implantación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria (en adelante PROYECTO)
Legitimación	Consentimiento del interesado
Destinatarios	Oficinas de Farmacia participantes en el PROYECTO. Colegios Oficiales de Farmacéuticos participantes en el PROYECTO. Administraciones y organismos públicos para el cumplimiento de obligaciones directamente exigibles a CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS.
Derechos	Acceder, Rectificar y Suprimir los Datos, así como otros derechos, como se explica en la Información Adicional.
Información adicional	Puede consultar la información adicional y detallada sobre Protección de Datos a continuación.

Información Adicional Protección Datos
<p>¿Quién es el Responsable del tratamiento de sus datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identidad: CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. - C.I.F: Q2866018A - Dirección postal: C/ Villanueva nº 11- 7ª planta, 28001 Madrid - Correo electrónico : congral@redfarma.org - Teléfono: (+34) 914 31 25 60 - Delegado de Protección de Datos: Previsión Sanitaria Servicios Y Consultoría, S.L.U. - Contacto DPD: dpoprotecciondatos@redfarma.org
<p>¿Con qué finalidad tratamos sus datos personales?</p> <ul style="list-style-type: none"> - CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS trata la información facilitada por el Usuario con el fin de atender su solicitud de participación en el Proyecto de Investigación AdherenciaMED <i>Fase 2 – Programa para la implantación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria.</i> <p>¿Por cuánto tiempo conservaremos sus datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con carácter general, los datos personales proporcionados se conservarán durante dos años.
<p>¿Cuál es la legitimación para el tratamiento de sus datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - La base legal para el tratamiento de los datos es la legitimación por consentimiento del Usuario.
<p>¿A qué destinatarios se comunicarán sus datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los farmacéuticos de las oficinas de farmacia participantes en el PROYECTO, como investigadores del mismo y encargados del tratamiento del CONSEJO, así como los Colegios Oficiales de Farmacéuticos participantes en el PROYECTO como encargados del tratamiento, accederán e incorporarán en un sistema de registro securizado con nivel alto de seguridad del CONSEJO los datos que le son recabados y mantendrán la plena confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente. - Así mismo, los datos podrán ser cedidos a administraciones y organismos públicos para el cumplimiento de obligaciones directamente exigibles a CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS.
<p>¿Cuáles son sus derechos cuando nos facilita sus datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Derecho de acceso: Usted tendrá derecho a obtener confirmación de si se están tratando o no datos personales que le conciernen. - Derecho de rectificación: Usted tendrá derecho a obtener la rectificación de los datos personales inexactos que le conciernan o incompletos. - Derecho de supresión: Usted tendrá derecho a obtener la supresión de los datos personales que le conciernan cuando los datos personales ya no sean necesarios en relación con los fines para los que fueron recogidos o tratados de otro modo. - Derecho de limitación: Usted podrá solicitar la limitación del tratamiento de sus datos personales, en cuyo caso únicamente los conservaremos para el ejercicio o la defensa de reclamaciones. - Derecho de retirar el consentimiento: Usted tendrá derecho a retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello afecte a la licitud del tratamiento basado en el consentimiento antes de su retirada. - Derecho de oposición: Usted tendrá derecho a oponerse al tratamiento de sus datos. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS dejará de tratar los datos, salvo por motivos legítimos imperiosos, o el ejercicio o la defensa de posibles reclamaciones. - Derecho a la portabilidad de sus datos: Usted puede solicitarnos que sus datos personales automatizados sean cedidos o transferidos a cualquier otra empresa que nos indique en un formato estructurado, inteligible y automatizado. - Los interesados pueden ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación, oposición y portabilidad de los datos dirigiéndose por escrito al CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS indicando el derecho a ejercer y adjuntando copia de DNI a través de la siguiente dirección postal: C/ Villanueva nº 11- 7ª planta, 28001 Madrid o a través del correo electrónico congral@redfarma.org <p>Los interesados tienen derecho a reclamar ante la Autoridad de Control y solicitar la tutela de derechos que no hayan sido debidamente atendidos a la Agencia Española de Protección de datos a través de la sede electrónica de su portal web (www.agpd.es), o bien mediante escrito dirigido a su dirección postal (C/Jorge Juan, 6, 28001-Madrid).</p>

ANEXO 8. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FASE IMPLANTACIÓN)

Formulario de consentimiento informado

D/Dª(nombre y dos apellidos), mayor de edad, con DNI núm....., y con domicilio en , mediante el presente documento DECLARA haber sido informado de la posibilidad de participar en el proyecto **"Proyecto AdherenciaMED Fase 2 – Programa para la implantación de un servicio profesional de adherencia terapéutica desde el ámbito de la farmacia comunitaria"** (en adelante, el PROYECTO), cuya finalidad es desarrollar y evaluar un programa de implantación del servicio de adherencia terapéutica que le prestará su farmacéutico y que está centrado en mejorar el cumplimiento de su tratamiento para la hipertensión arterial, asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, también conocida como EPOC.

Asimismo declara conocer los procedimientos necesarios para su participación en el PROYECTO y que con carácter previo a la firma del presente consentimiento ha leído la información sobre el mismo que le ha sido entregada y que ha podido realizar preguntas y solicitar información sobre el PROYECTO al farmacéutico/investigador D., de la farmaciasita en

También ha sido informado de que puede retirarse del PROYECTO, en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones y sin repercusión en los cuidados médicos y farmacoterapéuticos. El/la abajo firmante manifiesta expresamente que de manera libre y voluntaria desea participar en el PROYECTO y a tal efecto otorga su consentimiento explícito y DECLARA que:

1. De conformidad con la vigente normativa en materia de protección de datos de carácter personal, CONSIENTE expresamente la inclusión y el tratamiento de sus datos de carácter personal de: nombre y apellidos, sexo, fecha de nacimiento, DNI, nivel de estudios, situación laboral, tratamientos farmacológicos, problemas de salud, medida de la presión arterial, valoración del estado del asma o EPOC, visitas al centro de salud, urgencias o ingresos hospitalarios, así como los resultantes de la participación en el PROYECTO, en un fichero de la responsabilidad del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
2. Ha sido informado de forma precisa e inequívoca y, autoriza expresamente para la recogida de sus datos al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a través del farmacéutico/investigador D./Dª de la farmacia , en su calidad de encargado del tratamiento de dichos datos, así como los Colegios Oficiales de Farmacéuticos participantes en el PROYECTO como encargados del tratamiento, cuyo acceso se realizará manteniendo las garantías de confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.
3. Ha sido informado de que en caso de haber participado con anterioridad en la fase 1 del Proyecto, autoriza expresamente al farmacéutico/investigador al acceso a los datos suministrados en la fase 1 con la finalidad de que puedan ser utilizados en la fase 2 del PROYECTO.

Del mismo modo, DECLARA haber sido informado de forma inequívoca y precisa de que los datos de carácter personal que se le recaban para su participación en el PROYECTO son facultativos, si bien de no facilitarse no podrá participar en el mismo. Ha sido informado de que su consentimiento que otorga es revocable en cualquier momento, de forma gratuita y de que podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad de sus datos, de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente en materia de protección de datos, dirigiéndose por escrito y acompañando fotocopia de su DNI a la farmacia , o al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a la siguiente dirección de e-mail congrial@redfarma.org, o por correo ordinario a la c/ Villanueva 11, 7ª planta 28001 Madrid.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos le ha informado expresamente de que es el Responsable del tratamiento de los datos que se recaban a través del presente formulario. Asimismo ha sido informado de que el plazo durante el cual se tratarán y se conservarán los datos de carácter personal recabados en el presente consentimiento será de 2 años.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente consentimiento informado en....., a.....de.....de 2018.

(Doble copia: para el paciente y el CGCOF)

Fdo. D/Dª.....

ANEXO 9. STANDARDS FOR REPORTING IMPLEMENTATION STUDIES (STARI)²⁴⁴



Standards for Reporting Implementation Studies: the StaRI checklist for completion

Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention
		“Implementation strategy” refers to how the intervention was implemented		“Intervention” refers to the healthcare or public health intervention that is being implemented.
Title and abstract				
Title	1	Página 111 Sección 5. Objetivo 2		Identification as an implementation study, and description of the methodology in the title and/or keywords
Abstract	2	Páginas 28 - 31 Resumen. Objetivo 2		Identification as an implementation study, including a description of the implementation strategy to be tested, the evidence-based intervention being implemented, and defining the key implementation and health outcomes.
Introduction				
Introduction	3	Páginas 35 - 45 Sección 1.1 Importancia de la adherencia terapéutica en el contexto actual		Description of the problem, challenge or deficiency in healthcare or public health that the intervention being implemented aims to address.

Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention	
Rationale	4	Páginas 48 - 51 Sección 1.2 Implantación de Servicios en la Farmacia Comunitaria	The scientific background and rationale for the implementation strategy (including any underpinning theory/framework/model, how it is expected to achieve its effects and any pilot work).	Páginas 46 - 48 Sección 1.2 Abordaje de la adherencia terapéutica desde la Farmacia Comunitaria	The scientific background and rationale for the intervention being implemented (including evidence about its effectiveness and how it is expected to achieve its effects).
Aims and objectives	5	Página 61 Sección 3. Objetivos	The aims of the study, differentiating between implementation objectives and any intervention objectives.		
Methods: description					
Design	6	Página 111 Sección 5.1.1 Diseño del estudio	The design and key features of the evaluation, (cross referencing to any appropriate methodology reporting standards) and any changes to study protocol, with reasons		
Context	7	Página 111 Sección 5.1.2 Ámbito de estudio	The context in which the intervention was implemented. (Consider social, economic, policy, healthcare, organisational barriers and facilitators that might influence implementation elsewhere).		
Targeted 'sites'	8	Páginas 112 – 114 Sección 5.1.3 Agentes participantes. Farmacias y farmacéuticos. Formadores Colegiales	The characteristics of the targeted 'site(s)' (e.g locations/personnel/resources etc.) for implementation and any eligibility criteria.	Página 112 Sección 5.1.3 Población de estudio. Pacientes.	The population targeted by the intervention and any eligibility criteria.
Description	9	Página 115 – 122 Sección 5.1.4 Programa de implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica	A description of the implementation strategy	Página 114 – 115 Sección 5.1.4 Servicio de Adherencia Terapéutica	A description of the intervention
Sub-groups	10	Páginas 112 - 113 Sección 5.1.3 Grupos de pacientes, farmacias y farmacéuticos	Any sub-groups recruited for additional research tasks, and/or nested studies are described		

Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention	
Methods: evaluation					
Outcomes	11	Página 124 – 128 Sección 5.1.5 Definición y cálculo de variables	Defined pre-specified primary and other outcome(s) of the implementation strategy, and how they were assessed. Document any pre-determined targets	N/A (ver informe Adherencia MED implantación)	Defined pre-specified primary and other outcome(s) of the intervention (if assessed), and how they were assessed. Document any pre-determined targets
Process evaluation	12	Página 121 – 122 Sección 5.1.4 Evaluación y variables	Process evaluation objectives and outcomes related to the mechanism by which the strategy is expected to work		
Economic evaluation	13	N/A	Methods for resource use, costs, economic outcomes and analysis for the implementation strategy	N/A	Methods for resource use, costs, economic outcomes and analysis for the intervention
Sample size	14	Página 112 – 114 Sección 5.1.3 Población de estudio y agentes participantes	Rationale for sample sizes (including sample size calculations, budgetary constraints, practical considerations, data saturation, as appropriate)		
Analysis	15	Página 128 Sección 5.1.7 Tratamiento y análisis de datos	Methods of analysis (with reasons for that choice)		
Sub-group analyses	16	Página 112 – 114 Sección 5.1.3 Grupos de pacientes, farmacias y farmacéuticos	Any a priori sub-group analyses (e.g. between different sites in a multicentre study, different clinical or demographic populations), and sub-groups recruited to specific nested research tasks		

Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention	
Results					
Characteristics	17	Página 130 Sección 5.2.1 Caracterización de la muestra	Proportion recruited and characteristics of the recipient population for the implementation strategy	Página 130 Sección 5.2.1 Caracterización de la muestra	Proportion recruited and characteristics (if appropriate) of the recipient population for the intervention
Outcomes	18	Página 131 - 141 Sección 5.2.2 Progreso de implantación. Sección 5.2.3 Alcance. Sección 5.2.4 Fidelidad Sección 5.2.5 Integración	Primary and other outcome(s) of the implementation strategy	N/A (Ver informe Adherencia MED implantación)	Primary and other outcome(s) of the Intervention (if assessed)
Process outcomes	19	Página 124 Sección 5.1.5 Monitorización del estudio	Process data related to the implementation strategy mapped to the mechanism by which the strategy is expected to work		
Economic evaluation	20	N/A	Resource use, costs, economic outcomes and analysis for the implementation strategy	N/A	Resource use, costs, economic outcomes and analysis for the intervention
Sub-group analyses	21	Página 131 - 141 Sección 5.2.2 Progreso de implantación. Sección 5.2.3 Alcance. Sección 5.2.4 Fidelidad Sección 5.2.5 Integración	Representativeness and outcomes of subgroups including those recruited to specific research tasks		
Fidelity/ adaptation	22	Página 124 Sección 5.1.5 Monitorización del estudio	Fidelity to implementation strategy as planned and adaptation to suit context and preferences	Página 134 – 138 Sección 5.2.4 Fidelidad	Fidelity to delivering the core components of intervention (where measured)

Checklist item	Reported on page #	Implementation Strategy	Reported on page #	Intervention
Contextual changes	23	N/A		Contextual changes (if any) which may have affected outcomes
Harms	24	N/A		All important harms or unintended effects in each group
Discussion				
Structured discussion	25	Páginas 142 – 148 Sección 5.3 Discusión		Summary of findings, strengths and limitations, comparisons with other studies, conclusions and implications
Implications	26	Páginas 148 -149 Sección 5.3 Perspectivas futuras	Páginas 148 -149 Sección 5.3 Perspectivas futuras	Discussion of policy, practice and/or research implications of the intervention (specifically including sustainability)
General				
Statements	27	Página 128 - 129 Sección 5.1.8 Consideraciones éticas Sección 5.1.9 Financiación		Include statement(s) on regulatory approvals (including, as appropriate, ethical approval, confidential use of routine data, governance approval), trial/study registration (availability of protocol), funding and conflicts of interest

ANEXO 11. CUESTIONARIO DE INTEGRACIÓN DEL SERVICIO EN LA FARMACIA

CUESTIONARIO DE INTEGRACIÓN DEL SERVICIO

Nota para el farmacéutico: Como parte del proyecto de investigación AdherenciaMED estamos muy interesados en conocer su opinión sobre la implantación del Servicio de Adherencia Terapéutica en su farmacia y, es por ello que hemos desarrollado una serie de cuestionarios para poder evaluarla. La información que se obtenga será utilizada por los investigadores para poder mejorar el proceso de implantación en el futuro y también repercutirá en su farmacia.

Concretamente, esta escala de Integración del Servicio tiene como objetivo medir el grado en que el nuevo Servicio se ha integrado o forma parte de la práctica diaria o cotidiana. Para completar el cuestionario, por favor, indique su grado de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones. Tenga en cuenta el grado de acuerdo puede variar de 1 a 5, siendo 1 para nada de acuerdo y 5 completamente de acuerdo.

	[1] Para nada	[2]	[3]	[4]	[5] Completa- mente
1 El nuevo Servicio forma parte de nuestro trabajo habitual.					
5 El Servicio ha provocado cambios en la anterior rutina de trabajo de la farmacia de forma permanente.					
8 Todos asumimos la prestación del Servicio, como parte de nuestro trabajo habitual.					
9 Hemos adaptado nuestros antiguos hábitos de trabajo para prestar el Servicio.					
11 Si no realizo el Servicio, o colaboro en él, de forma apropiada, mis compañeros me lo dirán.					
12 El personal de la farmacia involucrado en el Servicio vigila los errores que puedan producirse durante la prestación del mismo.					
13 El personal de la farmacia involucrado en el Servicio, plantea posibles problemas que surgen durante el mismo.					
En los ítems siguientes la palabra “DOCUMENTACION” se refiere a:					
<ul style="list-style-type: none"> • Fuentes bibliográficas. Ejemplos: guías de práctica clínica, recursos web, artículos de revista, libros, folletos de información al paciente y/o base de datos <ul style="list-style-type: none"> • La documentación necesaria para realizar o registrar la información recogida durante el Servicio. (Ejemplos: protocolos de actuación, hojas de recogida de datos, cualquier otro tipo de sistema de registro, o documentos sobre aspectos relacionados con la organización de la farmacia) • Otro tipo de documentos. (Ejemplos: guías de usuarios de los dispositivos, manejo de dispositivos o test de diagnóstico o, guías para el mantenimiento de los dispositivos) 					
20 Se dispone de las fuentes bibliográficas apropiadas para realizar el Servicio.					
21 La DOCUMENTACIÓN del Servicio está almacenada en un lugar conocido y accesible de la farmacia.					
En los ítems siguientes los “recursos materiales” se refieren a todos aquellos materiales necesarios para prestar el nuevo Servicio, tales como dispositivos o productos sanitarios (tensiómetros, etc.), analíticas, hoja de prescripción del paciente, informes médicos u otros.					
26 Tenemos recursos materiales siempre disponibles.					
27 Los recursos materiales están siempre en su lugar.					
28 Los recursos materiales están localizables cuando son necesarios.					
31 El funcionamiento del Servicio es evaluado periódicamente.					
32 Seleccionamos objetivos para mejorar el Servicio.					
33 Analizamos si hemos alcanzado los objetivos de mejora planteados.					

ANEXO 12. DICTAMEN ÚNICO DE APROBACIÓN DEL CEI-GRANADA (FASE IMPLANTACIÓN)

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Proyecto AdherenciaMED Fase 2 Programa para la implantación de un Servicio profesional de Adherencia Terapéutica desde el ámbito de la Farmacia Comunitaria , (AdherenciaMED Implantación)
Protocolo, Versión: 1.0
HIP, Versión: 1.0
CI, Versión: 1.0

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 09/04/2018

D/Dª: CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	ab3ec64a0465bd32aea00ac82407964aaefc156	Fecha	09/04/2018	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/ab3ec64a0465bd32aea00ac82407964aaefc156	Página	1/2	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 23/03/2018 y recogida en acta 3/18 la propuesta del/de la Promotor/a Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Proyecto AdherenciaMED Fase 2 Programa para la implantación de un Servicio profesional de Adherencia Terapéutica desde el ámbito de la Farmacia Comunitaria ,(AdherenciaMED Implantación)

Protocolo, Versión: 1.0
HIP, Versión: 1.0
CI, Versión: 1.0

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/D^a.

Secretario/a

D/D^a. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO

Vocales

D/D^a. Juan Ramón Delgado Pérez
 D/D^a. Berta Gorlat Sánchez
 D/D^a. José Dario Sánchez López
 D/D^a. Juana María de Haro Castellano
 D/D^a. Juan Mozas Moreno
 D/D^a. José Uberos Fernández
 D/D^a. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN
 D/D^a. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA
 D/D^a. Joaquina Martínez Galán
 D/D^a. AURORA BUENO CAVANILLAS
 D/D^a. Paloma Muñoz de Rueda
 D/D^a. Manuel Gálvez Ibáñez
 D/D^a. Esther Espinola García
 D/D^a. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO
 D/D^a. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE
 D/D^a. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRIÓN
 D/D^a. JUAN ROMERO COTELO
 D/D^a. JUAN DIAZ GARCIA
 D/D^a. Luis Javier Martínez González
 D/D^a. Pilar Guijosa Campos
 D/D^a. José Luis Martín Ruiz
 D/D^a. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Granada a 09/04/2018

Código Seguro De Verificación:	ab3ec64a0465bd32aeaf00ac82407964aaefc156	Fecha	09/04/2018	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/ab3ec64a0465bd32aeaf00ac82407964aaefc156	Página	2/2	

ANEXO 13. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR LA AEMPS (FASE IMPLANTACIÓN)



am **agencia española de medicamentos y productos sanitarios**

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a M^a ISABEL VALVERDE MERINO
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
UNIDAD DE POSGRADO. PLANTA -2
CAMPUS DE CARTUJA, S/N
18071 - GRANADA

Fecha: 16/03/2018

REFERENCIA: ESTUDIO CGF-AdhMED Implantacion-2018

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Proyecto AdherenciaMED Fase 2 – Programa para la implantación de un Servicio profesional de Adherencia Terapéutica desde el ámbito de la Farmacia Comunitaria**”

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

S 201801700000554
19/03/2018 13:00:57

Este registro se ha almacenado en el SSI (<https://sede.msssi.gob.es>)

✓: JNB9B-GZFWU-XPZ6A-XX7BA



Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/03/2018

Localizador: 8ZXJALZ1DB

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MARÍA ISABEL VALVERDE MERINO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **14 de marzo de 2018**, por D^a **MARÍA ISABEL VALVERDE MERINO**, para la clasificación del estudio titulado “**Proyecto AdherenciaMED Fase 2 – Programa para la implantación de un Servicio profesional de Adherencia Terapéutica desde el ámbito de la Farmacia Comunitaria**”, y cuyo promotor es “**Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**”, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Observacional No Posautorización**” (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: 8ZXJALZ1DB

Fecha de la firma: 16/03/2018

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 16 de marzo de 2018
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


 agencia española de medicamentos y productos sanitarios
Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

SERVICIO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA 



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés Vázquez EB, Ramírez Guerrero EMM, Olvera Méndez J, Arriaga Abad YdJ. El comportamiento de salud desde la salud: la salud como un proceso. *Alternativas en Psicología*. 2009;14:78-88.
2. Gardner B, Lally P, Wardle J. Making health habitual: the psychology of 'habit-formation' and general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2012;62(605):664-666.
3. Sanchez-Sosa J. Treatment adherence: The role of behavioral mechanisms and some implications for health care interventions. *Revista Mexicana de Psicología*. 2002;19:85-92.
4. Horne R, Weinman J, Barber N, et al. *Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking*. 2005.
5. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;73(5):691-705.
6. Sabaté E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization; 2003.
7. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PloS one*. 2017;12(10):e0186458.
8. Debussche X. Is adherence a relevant issue in the self-management education of diabetes? A mixed narrative review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:357-367.
9. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Annals of internal medicine*. 2018;169(1):30-35.
10. Menditto E, Cahir C, Malo S, et al. Persistence as a Robust Indicator of Medication Adherence-Related Quality and Performance. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(9).
11. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2012;52:275-301.
12. Zeber JE, Manias E, Williams AF, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: a report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(5):891-900.

13. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(4):284-290.
14. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, et al. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *The American journal of medicine*. 2011;124(11):1081.e1089-1022.
15. Kardas P, Cieszyński J, Czech M, Banaś I, Lewek P. Primary nonadherence to medication and its drivers in Poland: findings from the electronic prescription pilot analysis. *Polish archives of internal medicine*. 2020;130(1):8-16.
16. Jankowska-Polańska B, Karniej P, Polański J, Seń M, Świątoniowska-Lonc N, Grochans E. Diabetes Mellitus Versus Hypertension-Does Disease Affect Pharmacological Adherence? *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1157-1157.
17. Holvast F, Oude Voshaar RC, Wouters H, et al. Non-adherence to antidepressants among older patients with depression: a longitudinal cohort study in primary care. *Family practice*. 2019;36(1):12-20.
18. Tajeu GS, Kent ST, Kronish IM, et al. Trends in Antihypertensive Medication Discontinuation and Low Adherence Among Medicare Beneficiaries Initiating Treatment From 2007 to 2012. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;68(3):565-575.
19. Menditto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, et al. Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts. *Patient preference and adherence*. 2018;12:1975-1987.
20. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1100.
21. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, Orlu M, Davis D, Rawle M. Factors associated with medication adherence in older patients: A systematic review. *Aging medicine (Milton (NSW))*. 2018;1(3):254-266.
22. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4:91.
23. Lopes J, Santos P. Determinants of Non-Adherence to the Medications for Dyslipidemia: A Systematic Review. *Patient preference and adherence*. 2021;15:1853-1871.
24. Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *Journal of neurology*. 2021.
25. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC family practice*. 2019;20(1):132.

26. McLoughlin A, Bennett K, Cahir C. Developing a model of the determinants of medication nonadherence in older community-dwelling patients. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2019;53(11):942-954.
27. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *The International journal of pharmacy practice*. 2019;27(3):223-231.
28. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. *European geriatric medicine*. 2020;11(3):369-381.
29. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, et al. Reasons for medication non-initiation: A qualitative exploration of the patients' perspective. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020;16(5):663-672.
30. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(10):1093-1101.
31. Llorca CVy, Cortés Castell E, Ribera Casado JM, et al. Factors Associated with Non-Adherence to Drugs in Patients with Chronic Diseases Who Go to Pharmacies in Spain. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(8):4308.
32. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(11):Cd000011.
33. Anderson LJ, Nuckols TK, Coles C, et al. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020;77(2):138-147.
34. Andersson M, Garfield S, Eliasson L, Jackson C, Raynor D. Delivery of patient adherence support: a systematic review of the role of pharmacists and doctors. *Patient Intelligence*. 2014;6:31-42.
35. Horne R, Cooper V, Wileman V, Chan A. Supporting adherence to medicines for long-term conditions: A perceptions and practicalities approach based on an extended common-sense model. *European Psychologist*. 2019;24(1):82-96.
36. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient preference and adherence*. 2013;7:675-682.
37. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):555-567.
38. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *International journal of nursing studies*. 2007;44(8):1468-1477.

39. Ng J, Moon SK, Park T, Tan W-P. Intentional and Unintentional Medication Nonadherence – Comparing Older and Younger Adults. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. 2014;58(1):160-164.
40. Bae SG, Kam S, Park KS, et al. Factors related to intentional and unintentional medication nonadherence in elderly patients with hypertension in rural community. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1979-1989.
41. Reach G, Benarbia L, Bruckert E, et al. Intentionality in adherence to long-term therapies. Results from an online survey of 3,001 patients with cardio-metabolic pathologies in France. *Patient preference and adherence*. 2021;15:1739-1753.
42. Thorneloe RJ, Griffiths CEM, Emsley R, Ashcroft DM, Cordingley L. Intentional and Unintentional Medication Non-Adherence in Psoriasis: The Role of Patients' Medication Beliefs and Habit Strength. *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(4):785-794.
43. Náfrádi L, Galimberti E, Nakamoto K, Schulz PJ. Intentional and Unintentional Medication Non-Adherence in Hypertension: The Role of Health Literacy, Empowerment and Medication Beliefs. *J Public Health Res*. 2016;5(3):762-762.
44. Wroe AL. Intentional and Unintentional Nonadherence: A Study of Decision Making. *Journal of Behavioral Medicine*. 2002;25(4):355-372.
45. Stack RJ, Bundy CE, Elliott RA, New JP, Gibson M, Noyce PR. Intentional and unintentional non-adherence in community dwelling people with type 2 diabetes: the effect of varying numbers of medicines. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010;10(3):148-152.
46. Mukhtar O, Weinman J, Jackson SH. Intentional non-adherence to medications by older adults. *Drugs & aging*. 2014;31(3):149-157.
47. Alhazami M, Pontinha VM, Patterson JA, Holdford DA. Medication Adherence Trajectories: A Systematic Literature Review. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2020;26(9):1138-1152.
48. Lindenfeld J, Jessup M. 'Drugs don't work in patients who don't take them' (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985). *European journal of heart failure*. 2017;19(11):1412-1413.
49. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(4):304-314.
50. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA*. 2013;309(20):2105-2106.
51. Tan Y, Suppiah S, Bautista MA, Malhotra R. Polypharmacy among community-dwelling elderly in Singapore: Prevalence, risk factors and association with medication non-adherence. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2019;28:201010581986848.
52. Massot Mesquida M, de la Fuente JA, Andrés Lorca AM, et al. Primary Care Records of Chronic-Disease Patient Adherence to Treatment. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(7):3710.

53. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC health services research*. 2007;7:55.
54. Zullig LL, Blalock DV, Dougherty S, et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. *Patient preference and adherence*. 2018;12:1225-1230.
55. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(9):e044987-e044987.
56. Lloyd JT, Maresh S, Powers CA, Shrank WH, Alley DE. How Much Does Medication Nonadherence Cost the Medicare Fee-for-Service Program? *Medical care*. 2019;57(3):218-224.
57. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(8):789-801.
58. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(11):2464-2478.
59. Han E, Suh DC, Lee SM, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: a retrospective cohort study. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2014;10(6):e87-e98.
60. Biffi A, Scotti L, Rea F, et al. Adherence to Antidepressants and Mortality in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *Clinical drug investigation*. 2018;38(7):593-602.
61. Park NH, Song MS, Shin SY, Jeong JH, Lee HY. The effects of medication adherence and health literacy on health-related quality of life in older people with hypertension. *International journal of older people nursing*. 2018;13(3):e12196.
62. Kim JA, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical drug investigation*. 2018;38(4):333-340.
63. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respiratory care*. 2015;60(3):455-468.
64. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Adherence to Medication in Older Adults as a Way to Improve Health Outcomes and Reduce Healthcare System Spending. In:2018.
65. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ open*. 2018;8(1):e016982.
66. New England Healthcare Institute. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. https://www.nehi.net/writable/publication_files/file/patient_adherence_onepager_2009.pdf. Published 2009.

67. Pharmaceutical Group of the European Union P. Targeting adherence. Improving patient outcomes in Europe through community pharmacists' intervention. <https://www.hcpc-europe.org/reports/targeting-improving-patient-outcomes-in-europe-through-community-pharmacists-intervention/>. Published 2008.
68. Khan R, Socha-Dietrich K. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency. 2018.
69. Senior International Health Association - SIHA. European Charter on Adherence to Therapy. <http://siha.cloud.agoramed.it/wp-content/uploads/2016/11/European-Charter-on-Adherence-to-Therapy-web.pdf>. Published 2016.
70. Roberts SLE, Healey A, Sevdalis N. Use of health economic evaluation in the implementation and improvement science fields-a systematic literature review. *Implementation science : IS*. 2019;14(1):72.
71. Talon B, Perez A, Yan C, et al. Economic Evaluations of Clinical Pharmacy Services in the United States: 2011-2017. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. 2019;3.
72. Elliott RA, Barber N, Horne R. Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: a quality assessment of the evidence. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(3):508-515.
73. Alsallal M, Alsubaiei N, Assiri E, Amireh A, Booth A, Kofi M. Effectiveness and Cost Effectiveness of Pharmacist-led Deprescribing Interventions in Nursing Homes and Ambulatory Care Settings in Elderly Patients: A Systematic Review. *J Family Med Prim Care Open Acc*. 2022;6:170.
74. Oberjé EJ, de Kinderen RJ, Evers SM, van Woerkum CM, de Bruin M. Cost effectiveness of medication adherence-enhancing interventions: a systematic review of trial-based economic evaluations. *PharmacoEconomics*. 2013;31(12):1155-1168.
75. Simon-Tuval T, Neumann PJ, Greenberg D. Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: a systematic review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2016;16(1):67-84.
76. Yang C, Hui Z, Zeng D, et al. A community-based nurse-led medication self-management intervention in the improvement of medication adherence in older patients with multimorbidity: protocol for a randomised controlled trial. *BMC geriatrics*. 2021;21(1):152.
77. Doggrell SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help? *Drugs & aging*. 2010;27(3):239-254.
78. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2020;60:661-681.
79. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159):1789-1858.

80. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159):1736-1788.
81. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159):1923-1994.
82. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):37-55.
83. Howard NM, Cook DA, Hatala R, Pusic MV. Learning Curves in Health Professions Education Simulation Research: A Systematic Review. *Simulation in healthcare : journal of the Society for Simulation in Healthcare*. 2021;16(2):128-135.
84. Instituto Nacional de Estadística. *Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución padecidas en los últimos 12 meses y diagnosticadas por un médico*. Encuesta Europea de Salud en España;2020.
85. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:100.
86. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;71(6):1269-1324.
87. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypertension Cascade: Hypertension Prevalence, Treatment and Control Estimates Among US Adults Aged 18 Years and Older Applying the Criteria From the American College of Cardiology and American Heart Association's 2017 Hypertension Guideline—NHANES 2013–2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. <https://millionhearts.hhs.gov/data-reports/hypertension-prevalence.html>. Published 2019..
88. Morrison VL, Holmes EA, Parveen S, et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(2):206-216.
89. Zhang D, Wang G, Zhang P, Fang J, Ayala C. Medical Expenditures Associated With Hypertension in the U.S., 2000-2013. *American journal of preventive medicine*. 2017;53(6s2):S164-s171.
90. Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, et al. Trends in Healthcare Expenditures Among US Adults With Hypertension: National Estimates, 2003-2014. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).

91. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(1):65-72.
92. *World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization; 2020.
93. *Global NCD target: reduce high blood pressure*. World Health Organization; 2016.
94. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10126):1224-1236.
95. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(6):585-596.
96. Li X, Cao X, Guo M, Xie M, Liu X. Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m234.
97. Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, Wileman V, Taylor SJC, Horne R. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2018;52(2).
98. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, Martínez-Martínez F, Faus MJ, Benrimoj SI. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respiratory medicine*. 2013;107(9):1346-1355.
99. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Online Appendix. 2020.
100. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(3):348-356.
101. European Respiratory Society. European lung white book. Chapter 2. The economic burden of lung disease. [https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/..](https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/)
102. The Global Asthma Report 2018. In. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018; 2018.
103. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *Journal of Asthma*. 2019;56(8):861-871.
104. Mueller S, Wilke T, Bechtel B, Punekar YS, Mitzner K, Virchow JC. Non-persistence and non-adherence to long-acting COPD medication therapy: A retrospective cohort study based on a large German claims dataset. *Respiratory medicine*. 2017;122:1-11.

105. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Mölken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respiratory medicine*. 2014;108(1):103-113.
106. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). 2020.
107. Anees Ur R, Ahmad Hassali MA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2019;1-12.
108. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2013;5:235-245.
109. Anees Ur R, Ahmad Hassali MA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2020;20(6):661-672.
110. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020;15:439-460.
111. Merino M, Villoro R, Hidalgo-Vega Á, Carmona C. Social economic costs of COPD in Extremadura (Spain): an observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2501-2514.
112. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Economics Review*. 2021;11(1):31.
113. Forum of International Respiratory Societies. *The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition*.: Sheffield, European Respiratory Society; 2017.
114. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*. 2017;3(1):1.
115. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(9):1102-1112.
116. Xu H-Y, Yu Y-J, Zhang Q-H, Hu H-Y, Li M. Tailored Interventions to Improve Medication Adherence for Cardiovascular Diseases. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:510339-510339.
117. Konstantinou P, Kassianos AP, Georgiou G, et al. Barriers, facilitators, and interventions for medication adherence across chronic conditions with the highest non-adherence rates: a scoping review with recommendations for intervention development. *Translational behavioral medicine*. 2020;10(6):1390-1398.

118. Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Comparison of Interventions to Improve Long-Term Medication Adherence Across Different Clinical Conditions: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1454.
119. Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(3):e0213432.
120. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5).
121. Conn VS, Enriquez M, Ruppert TM, Chan KC. Meta-analyses of Theory Use in Medication Adherence Intervention Research. *American journal of health behavior*. 2016;40(2):155-171.
122. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-Based Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults Prescribed Polypharmacy: A Systematic Review. *Drugs & aging*. 2017;34(2):97-113.
123. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated pharmacy research & practice*. 2019;8:1-11.
124. Karajgi S, Inamdar SZ, Kulkarni R. Medication Adherence in Diabetes Mellitus: An Overview on Pharmacist Role. *American Journal of Advanced drug delivery*. 2013;1:238-250.
125. Morgan S. The pharmacist's role in medication adherence. *US Pharmacist*. 2011;36.
126. International Pharmaceutical Federation (FIP). Use of medicines by the elderly: The role of pharmacy in promoting adherence. In: The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2018.
127. Elliott RA, Boyd MJ, Salema NE, et al. Supporting adherence for people starting a new medication for a long-term condition through community pharmacies: a pragmatic randomised controlled trial of the New Medicine Service. *BMJ quality & safety*. 2016;25(10):747-758.
128. Elliott RA, Boyd MJ, Tanajewski L, et al. 'New Medicine Service': supporting adherence in people starting a new medication for a long-term condition: 26-week follow-up of a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ quality & safety*. 2020;29(4):286-295.
129. Elliott RA, Tanajewski L, Gkountouras G, et al. Cost Effectiveness of Support for People Starting a New Medication for a Long-Term Condition Through Community Pharmacies: An Economic Evaluation of the New Medicine Service (NMS) Compared with Normal Practice. *PharmacoEconomics*. 2017;35(12):1237-1255.
130. Twigg MJ, Wright D, Barton G, Kirkdale CL, Thornley T. The pharmacy care plan service: Evaluation and estimate of cost-effectiveness. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2019;15(1):84-92.

131. Laan DMvd, Elders PJM, Boons CCLM, Nijpels G, Dijk Lv, Hugtenburg JG. Effectiveness of a Patient-Tailored, Pharmacist-Led Intervention Program to Enhance Adherence to Antihypertensive Medication: The CATI Study. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1057.
132. van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(8):786-792.
133. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Krska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC health services research*. 2017;17(1):300.
134. Lelubre M, Kamal S, Genre N, et al. Interdisciplinary Medication Adherence Program: The Example of a University Community Pharmacy in Switzerland. *BioMed research international*. 2015;2015:103546.
135. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria [Forum of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy]. *Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
136. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Atención Farmacéutica: Programa ADHIÉRETE. *Panorama Actual del Medicamentos*. 2014;38(379):1088-1094.
137. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento.
138. Prats R G-ZE, Gil-Girbau M, Murillo MD, Vázquez J, Vergoñós A. *GUIA ADHe+ Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: Guía práctica para el farmacéutico comunitario*. . Barcelona2017.
139. Martínez-Martínez F. *Informe Global 2019 AdherenciaMED: Diseño, evaluación del impacto e implantación de un Servicio profesional de Adherencia Terapéutica desde el ámbito de la Farmacia Comunitaria*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
140. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American journal of hospital pharmacy*. 1990;47(3):533-543.
141. Gastelurrutia MA. Un paso más. El farmacéutico nº 599. Web site. https://www.elfarmacutico.es/tendencias/te-interesa/un-paso-mas_111808_102.html. Published Mayo 2021.
142. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, et al. Developing pharmacy practice : a focus on patient care : handbook / Karin Wiedenmayer ... [et al.]. In. 2006 ed ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
143. FIP-WHO J. Guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961. *45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations*© World Health Organization. 2011;20.

144. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2013;9(6):989-995.
145. Dolovich L, Austin Z, Chang F, et al. Pharmacy in the 21st century: Enhancing the impact of the profession of pharmacy on people's lives in the context of health care trends, evidence and policies. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2018;152:171516351881571.
146. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1655.
147. Gunter MJ. The role of the ECHO model in outcomes research and clinical practice improvement. *The American journal of managed care*. 1999;5(4 Suppl):S217-224.
148. Crespo-Gonzalez C, Garcia-Cardenas V, Benrimoj SI. The next phase in professional services research: From implementation to sustainability. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2017;13(5):896-901.
149. Ocampo CC, Garcia-Cardenas V, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Amariles P, Gastelurrutia MA. Implementation of medication review with follow-up in a Spanish community pharmacy and its achieved outcomes. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(5):931-940.
150. Gastelurrutia MA, Fernández-Llimos F, Benrimoj SI, Cristina Castrillon C, José Faus M. Barreras para la implantación de servicios cognitivos en la farmacia comunitaria española. *Atención Primaria*. 2007;39(9):465-470.
151. Savickas V, Foreman E, Ladva A, Bhamra SK, Sharma R, Corlett SA. Pharmacy services and role development in UK general practice: a cross-sectional survey. *The International journal of pharmacy practice*. 2021;29(1):37-44.
152. Livet M, Haines ST, Curran GM, et al. Implementation Science to Advance Care Delivery: A Primer for Pharmacists and Other Health Professionals. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):490-502.
153. Suárez-Obando F, Gómez-Restrepo C, Castro S. Ciencias de la implementación: de la evidencia a la práctica. *Acta Médica Colombiana*. 2017;43(4):207-216.
154. Garcia-Cardenas V, Perez-Escamilla B, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. The complexity of implementation factors in professional pharmacy services. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2018;14(5):498-500.
155. Onozato T, Francisca Dos Santos Cruz C, Milhome da Costa Farre AG, et al. Factors influencing the implementation of clinical pharmacy services for hospitalized patients: A mixed-methods systematic review. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020;16(4):437-449.

156. Hopp TR, Sørensen EW, Herborg H, Roberts AS. Implementation of cognitive pharmaceutical services (CPS) in professionally active pharmacies. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2005;13(1):21-31.
157. Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, Castrillon CC, de Amezua MJ, Fernandez-Llimos F, Faus MJ. Facilitators for practice change in Spanish community pharmacy. *Pharmacy world & science : PWS*. 2009;31(1):32-39.
158. Gil MI, Benrimoj SI, Martínez-Martínez F, Cardero M, Gastelurrutia M. [Priorization of facilitators for the implementation of medication review with follow-up service in Spanish community pharmacies through exploratory factor analysis]. *Aten Primaria*. 2013;45(7):368-375.
159. Pastor Climente IP, de Urbina Sandomingo VO, Pérez Escoto I, Quintana Vargas I, Moreno Miralles A, Martínez Martíne M. Implantación de un programa de mejora de la adherencia al tratamiento en personas mayores institucionalizadas. *Farmacia Hospitalaria*. 2007;31(2):106-111.
160. van de Steeg-van Gompel CH, Wensing M, De Smet PA. Implementation of adherence support for patients with hypertension despite antihypertensive therapy in general practice: a cluster randomized trial. *American journal of hypertension*. 2010;23(9):1038-1045.
161. Bajorek B, Lemay KS, Magin P, Roberts C, Krass I, Armour CL. Implementation and evaluation of a pharmacist-led hypertension management service in primary care: outcomes and methodological challenges. *Pharmacy practice*. 2016;14(2):723.
162. Pounds K, Guinn D, Poon IO, Moultry AM. Implementation of a medication adherence program in senior public housing facilities utilizing pharmacists and health educators. *Archives of community medicine and public health*. 2020;6(2):250-253.
163. Faisal S, Ivo J, Tennant R, et al. Implementation of a Real-Time Medication Intake Monitoring Technology Intervention in Community Pharmacy Settings: A Mixed-Method Pilot Study. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. 2021;9(2).
164. Marquis J, Schneider MP, Spencer B, Bugnon O, Du Pasquier S. Exploring the implementation of a medication adherence programme by community pharmacists: a qualitative study. *International journal of clinical pharmacy*. 2014;36(5):1014-1022.
165. Alfian SD, van Boven JFM, Iskandarsyah A, Abdulah R, Hak E, Denig P. Process Evaluation of Implementing a Pharmacist-Led Intervention to Improve Adherence to Antihypertensive Drugs Among Patients with Type 2 Diabetes in Indonesian Community Health Centers. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:652018.
166. Mendys P, Zullig LL, Burkholder R, Granger BB, Bosworth HB. Medication adherence: process for implementation. *Patient preference and adherence*. 2014;8:1025-1034.
167. Peters DH, Adam T, Alonge O, Agyepong IA, Tran N. Implementation research: what it is and how to do it. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f6753.

168. Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implementation science : IS*. 2015;10:53.
169. Moullin JC, Dickson KS, Stadnick NA, et al. Ten recommendations for using implementation frameworks in research and practice. *Implementation science communications*. 2020;1:42.
170. Smith MA, Blanchard CM, Vuernick E. The Intersection of Implementation Science and Pharmacy Practice Transformation. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020;54(1):75-81.
171. Painter JT, Curran G. Chapter 52 - Implementation and evaluation of pharmacy services. In: Adejare A, ed. *Remington (Twenty-third Edition)*. Academic Press; 2021:889-897.
172. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI. A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health research policy and systems*. 2015;13:16.
173. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Benrimoj SI. Model for the evaluation of implementation programs and professional pharmacy services. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2016;12(3):515-522.
174. Harvey G, Loftus-Hills A, Rycroft-Malone J, et al. Getting evidence into practice: the role and function of facilitation. *Journal of advanced nursing*. 2002;37(6):577-588.
175. Baskerville NB, Liddy C, Hogg W. Systematic review and meta-analysis of practice facilitation within primary care settings. *Annals of family medicine*. 2012;10(1):63-74.
176. Pérez-Escamilla B, García-Cárdenas V, Gastelurrutia M, et al. Percepción de los formadores colegiales sobre el futuro profesional de esta nueva figura laboral en la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*. 2014;16(3):81-88.
177. Sepp K, Cavaco AM, Raal A, Volmer D. Profession Driven Improvement of the Quality of Pharmacy Practice-Implementation of Community Pharmacy Services Quality Guidelines in Estonia. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2021;9(7).
178. Jose J, Bond C. Medication Adherence: still a problem. *The International journal of pharmacy practice*. 2021;29(2):93-95.
179. Torres-Robles A, Benrimoj SI, Gastelurrutia MA, et al. Effectiveness of a medication adherence management intervention in a community pharmacy setting: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Quality & Safety*. 2021:bmjqs-2020-011671.
180. Valverde-Merino M-I, Martinez-Martinez F, Garcia-Mochon L, et al. Cost–Utility Analysis of a Medication Adherence Management Service Alongside a Cluster Randomized Control Trial in Community Pharmacy. *Patient preference and adherence*. 2021;Volume 15:2363-2376.
181. Perman G. Ensayos clínicos por conglomerados (clusters). *EVIDENCIA Actualizacion En La práctica Ambulatoria*. 2017;20(1):22-25.

182. Granados J, Botero-Aguirre J, Salazar-Ospina A, Valencia-Quintero A-F, Amariles P. Ensayo clínico aleatorizado por clúster: metodología para la evaluación de intervenciones complejas en el sector salud. *Vitae*. 2019;26:S86-S89.
183. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical, Therapeutic, Chemical. Structure and principles. https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/. Updated 2018-02-15.
184. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24(1):67-74.
185. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Medicina clinica*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
186. Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007;44(10):867-872.
187. Ställberg B, Nokela M, Ehre PO, Hjemdal P, Jonsson EW. Validation of the clinical COPD Questionnaire (CCQ) in primary care. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:26.
188. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *International journal of clinical pharmacy*. 2011;33(1):132-140.
189. Jarab AS, Alqudah SG, Khmour M, Shamssain M, Mukattash TL. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(1):53-62.
190. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g1687.
191. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PloS one*. 2013;8(12):e80633.
192. Phillips LA, Diefenbach MA, Kronish IM, Negron RM, Horowitz CR. The necessity-concerns framework: a multidimensional theory benefits from multidimensional analysis. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2014;48(1):7-16.
193. Foot H, La Caze A, Gujral G, Cottrell N. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. *Patient education and counseling*. 2016;99(5):706-717.
194. Bowers KA. Explaining health behavior: the health belief model. *Nursing administration quarterly*. 1980;4(2):41-46.

195. Carpenter CJ. A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior. *Health communication*. 2010;25(8):661-669.
196. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of Patient's Adherence to Hypertension Medications: Application of Health Belief Model Among Rural Patients. *Annals of medical and health sciences research*. 2014;4(6):922-927.
197. DiMatteo MR, Haskard-Zolnieriek KB, Martin LR. Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychology Review*. 2012;6(1):74-91.
198. Martin LR, Feig C, Maksoudian CR, Wysong K, Faasse K. A perspective on nonadherence to drug therapy: psychological barriers and strategies to overcome nonadherence. *Patient preference and adherence*. 2018;12:1527-1535.
199. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *American journal of health promotion : AJHP*. 1997;12(1):38-48.
200. Hashemzadeh M, Rahimi A, Zare-Farashbandi F, Alavi-Naeini AM, Daei A. Transtheoretical Model of Health Behavioral Change: A Systematic Review. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 2019;24(2):83-90.
201. Arafat Y, Mohamed Ibrahim MI, Awaisu A, et al. Using the transtheoretical model's stages of change to predict medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in a primary health care setting. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2019;27(1):91-99.
202. Miller WR. Motivational interviewing: research, practice, and puzzles. *Addictive behaviors*. 1996;21(6):835-842.
203. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2016;31(8):929-940.
204. Spears J, Erkens J, Misquitta C, Cutler T, Stebbins M. A Pharmacist-Led, Patient-Centered Program Incorporating Motivational Interviewing for Behavior Change to Improve Adherence Rates and Star Ratings in a Medicare Plan. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2020;26(1):35-41.
205. Ministerio de Sanidad CyBS. Costes hospitalarios, resultados estadísticos anuales, año 2017. Resultados según la versión 32 de los APR-GRD. Pesos y coste hospitalarios para cada nivel de severidad y por GRD basal. . <https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>.
206. Noain A, Garcia-Cardenas V, Gastelurrutia MA, et al. Cost analysis for the implementation of a medication review with follow-up service in Spain. *International journal of clinical pharmacy*. 2017;39(4):750-758.

207. Boletín Oficial de Castilla y León. Decreto 83/2013, de 26 de diciembre, por el que se actualizan los precios públicos de la Comunidad de Castilla y León y la tasa por actuaciones administrativas relativas a actividades agrícolas. <http://bocyl.jcyl.es/html/2013/12/30/html/BO-CYL-D-30122013-6.do>.
208. Diario Oficial de Castilla La Mancha. Orden de 17/11/2014, de la Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales, por la que se establecen los precios públicos de la asistencia sanitaria y de los servicios prestados en la red de centros sanitarios dependientes del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. <https://sescam.castillalamancha.es/profesionales/normativa/Auton%C3%B3mica/Ordenaci%C3%B3n%20y%20Gesti%C3%B3n%20del%20Sistema%20Sanitario>
209. Diario Oficial de Galicia. Decreto 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. https://www.xunta.gal/dog/Publicados/2014/20140521/AnuncioC3K1-140514-0001_es.html.
210. Boletín Oficial de Canarias. Resolución de 29 de marzo de 2017, del Director, por la que se modifica la cuantía de los precios públicos de servicios sanitarios previstos en el Decreto 81/2009, de 16 de junio, por el que se establecen los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud y se fijan sus cuantías. 2017.
211. Boletín Oficial del Estado. Resolución de 9 de abril de 2014, de la Dirección General de Empleo, por la que se registra y publica el laudo arbitral para oficinas de farmacia. 2014.
212. Cabasés JM. El EQ-5D como medida de resultados en salud. *Gaceta Sanitaria*. 2015;29(6):401-403.
213. EuroQol Group. EQ-5D-5L. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
214. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;27:425-430.
215. Ramos-Goñi JM, Pinto-Prades JL, Oppe M, Cabasés JM, Serrano-Aguilar P, Rivero-Arias O. Valuation and Modeling of EQ-5D-5L Health States Using a Hybrid Approach. *Medical care*. 2017;55(7):e51-e58.
216. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. Ediciones Díaz de santos; 2001.
217. Faria R, Gomes M, Epstein D, White IR. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(12):1157-1170.
218. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2014; Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health*. 2013;16(2):231-250.

219. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *Value in health regional issues*. 2022;27:110-114.
220. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24:154-170.
221. O'Brien BJ, Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical methods in medical research*. 2002;11(6):455-468.
222. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health economics*. 2018;27(4):746-761.
223. Ahumada-Canale A, Vargas C, Martínez-Mardones F, Plaza-Plaza JC, Benrimoj S, García-Cardenas V. Cost-utility analysis of medication review with follow-up for cardiovascular outcomes: A microsimulation model. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;125(11):1406-1414.
224. van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ. Effects of targeting disease and medication management interventions towards patients with COPD. *Current medical research and opinion*. 2016;32(2):229-239.
225. van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respiratory research*. 2014;15(1):66.
226. Desborough JA, Sach T, Bhattacharya D, Holland RC, Wright DJ. A cost-consequences analysis of an adherence focused pharmacist-led medication review service. *The International journal of pharmacy practice*. 2012;20(1):41-49.
227. Bosmans JE, van der Laan DM, Yang Y, et al. The Cost-Effectiveness of an Intervention Program to Enhance Adherence to Antihypertensive Medication in Comparison With Usual Care in Community Pharmacies. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:210-210.
228. Khmour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC, Crealey GE. Cost-utility analysis of a pharmacy-led self-management programme for patients with COPD. *International journal of clinical pharmacy*. 2011;33(4):665-673.
229. Pringle JL, Boyer A, Conklin MH, McCullough JW, Aldridge A. The Pennsylvania Project: pharmacist intervention improved medication adherence and reduced health care costs. *Health affairs (Project Hope)*. 2014;33(8):1444-1452.
230. Jacob V, Reynolds JA, Chattopadhyay SK, et al. Pharmacist Interventions for Medication Adherence: Community Guide Economic Reviews for Cardiovascular Disease. *American journal of preventive medicine*. 2022;62(3):e202-e222.
231. Waldman JD, Yourstone SA, Smith HL. Learning curves in health care. *Health care management review*. 2003;28(1):41-54.

232. Pusic MV, Boutis K, Hatala R, Cook DA. Learning curves in health professions education. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*. 2015;90(8):1034-1042.
233. Duncan EM, Francis JJ, Johnston M, et al. Learning curves, taking instructions, and patient safety: using a theoretical domains framework in an interview study to investigate prescribing errors among trainee doctors. *Implementation science : IS*. 2012;7:86.
234. Tersalvi G, Vicenzi M, Kirsch K, et al. Structured telephone support programs in chronic heart failure may be affected by a learning curve. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2020;21(3):231-237.
235. Schilling MA, Vidal P, Ployhart RE, Marangoni A. Learning by Doing Something Else: Variation, Relatedness, and the Learning Curve. *Management Science*. 2003;49(1):39-56.
236. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *Journal of clinical epidemiology*. 2014;67(3):267-277.
237. Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Mendizabal A, et al. The medication discrepancy detection service: A cost-effective multidisciplinary clinical approach. *Aten Primaria*. 2021;53(1):43-50.
238. Malet-Larrea A, Goyenechea E, Gastelurrutia MA, et al. Cost analysis and cost-benefit analysis of a medication review with follow-up service in aged polypharmacy patients. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2017;18(9):1069-1078.
239. Malet-Larrea A, García-Cárdenas V, Sáez-Benito L, Benrimoj SI, Calvo B, Goyenechea E. Cost-effectiveness of professional pharmacy services in community pharmacy: a systematic review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2016;16(6):747-758.
240. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *PharmacoEconomics*. 2015;33(6):599-610.
241. Schultz BG, Tilton J, Jun J, Scott-Horton T, Quach D, Touchette DR. Cost-Effectiveness Analysis of a Pharmacist-Led Medication Therapy Management Program: Hypertension Management. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2021;24(4):522-529.
242. Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Medical care*. 2012;50(3):217-226.
243. Hwang S, Birken SA, Melvin CL, Rohweder CL, Smith JD. Designs and methods for implementation research: Advancing the mission of the CTSA program. *Journal of clinical and translational science*. 2020;4(3):159-167.

244. Pinnock H, Barwick M, Carpenter CR, et al. Standards for Reporting Implementation Studies (StaRI) Statement. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:i6795.
245. Ritchie MJ, Parker LE, Kirchner JE. From novice to expert: methods for transferring implementation facilitation skills to improve healthcare delivery. *Implementation science communications*. 2021;2(1):39.
246. Pérez-Escamilla B, Benrimoj SI, Martínez-Martínez F, et al. Using network analysis to explore factors moderating the implementation of a medication review service in community pharmacy. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020.
247. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Administration and policy in mental health*. 2011;38(2):65-76.
248. Fuller JM, Saini B, Bosnic-Anticevich S, Garcia Cardenas V, Benrimoj SI, Armour C. Testing evidence routine practice: Using an implementation framework to embed a clinically proven asthma service in Australian community pharmacy. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2017;13(5):989-996.
249. Lelubre M, Wuyts J, Maesschalck J, et al. Implementation study of an intermediate medication review in Belgian community pharmacies. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2019;15(6):710-723.
250. Varas-Doval R, Gastelurrutia MA, Benrimoj SI, et al. Evaluating an implementation programme for medication review with follow-up in community pharmacy using a hybrid effectiveness study design: translating evidence into practice. *BMJ open*. 2020;10(9):e036669.
251. Bawab N, Moullin JC, Bugnon O, Perraudin C. Implementation Evaluation of an Interprofessional Programme (Siscare) for Supporting Patients with Type 2 Diabetes in a primary care setting. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2021;17(11):1968-1977.
252. Garcia-Cardenas V, Benrimoj SI, Ocampo CC, Goyenechea E, Martinez-Martinez F, Gastelurrutia MA. Evaluation of the implementation process and outcomes of a professional pharmacy service in a community pharmacy setting. A case report. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2017;13(3):614-627.
253. Moullin JC, Sabater-Hernández D, Benrimoj SI. Qualitative study on the implementation of professional pharmacy services in Australian community pharmacies using framework analysis. *BMC health services research*. 2016;16(1):439.
254. Crespo-Gonzalez C, Benrimoj SI, Scerri M, Garcia-Cardenas V. Sustainability of innovations in healthcare: A systematic review and conceptual framework for professional pharmacy services. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020;16(10):1331-1343.
255. Lewis CC, Fischer S, Weiner BJ, Stanick C, Kim M, Martinez RG. Outcomes for implementation science: an enhanced systematic review of instruments using evidence-based rating criteria. *Implementation science : IS*. 2015;10:155.

256. Willmeroth T, Wesselborg B, Kuske S. Implementation Outcomes and Indicators as a New Challenge in Health Services Research: A Systematic Scoping Review. *Inquiry : a journal of medical care organization, provision and financing*. 2019;56:46958019861257.
257. Livet M, Blanchard C, Richard C, et al. Measuring implementation of medication optimization services: Development and validation of an implementation outcomes questionnaire. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2021;17(9):1623-1630.
258. Livet M, Blanchard C, Frail C, Sorensen T, McClurg MR. Ensuring effective implementation: A fidelity assessment system for comprehensive medication management. *JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY*. 2020;3(1):57-67.
259. Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: the RE-AIM framework. *American journal of public health*. 1999;89(9):1322-1327.
260. Blanchard CM, Duboski V, Graham J, et al. A mixed methods evaluation of the implementation of pharmacy services within a team-based at-home care program. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2021;17(11):1978-1988.
261. Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation fidelity. *Implementation science : IS*. 2007;2:40.
262. Moullin JC, Sabater-Hernández D, García-Corpas JP, Kenny P, Benrimoj SI. Development and testing of two implementation tools to measure components of professional pharmacy service fidelity. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2016;22(3):369-377.
263. Pereira NC, Luiza VL, Campos MR, Chaves LA. Implementation of pharmaceutical services in Brazilian primary health care: a cross-sectional study. *BMC family practice*. 2021;22(1):170.
264. van der Laan DM, Langendoen-Gort M, Nijpels G, Boons C, Elders PJM, Hugtenburg JG. Implementation fidelity of an intervention programme to enhance adherence to antihypertensive medication in Dutch community pharmacies. *International journal of clinical pharmacy*. 2019;41(4):1031-1046.
265. Schinckus L, Van den Broucke S, van der Zanden G, et al. To Adapt or Not to Adapt: The Association between Implementation Fidelity and the Effectiveness of Diabetes Self-Management Education. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(8).
266. Glasgow RE, Linnan LA. Evaluation of theory-based interventions. In: K. Glanz BKR, and V.K. Jossey-Bass, ed. *Health behavior and health education: Theory, research, and practice*. Jossey-Bass: San Francisco, 2008:487-508.
267. Houle SK, Grindrod KA, Chatterley T, Tsuyuki RT. Paying pharmacists for patient care: A systematic review of remunerated pharmacy clinical care services. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*. 2014;147(4):209-232.
268. Gastelurrutia MA, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Spain. *Pharmacy Practice (Granada)*. 2020;18.

269. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). *PHARMACY 2030: A Vision for Community Pharmacy in Europe*. 2019.
270. Pharmaceutical Services Negotiating Committee. The value of community pharmacy – summary report. <https://psnc.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/The-value-of-community-pharmacy-summary-report.pdf>.
271. Gagnon-Arpin I DA, Sutherland G, Stonebridge C, Dinh T. *The value of expanded pharmacy services in Canada* 2017.
272. Sanchez-Molina A, Benrimoj S, Ferri-Garcia R, Martinez-Martinez F, Gastelurrutia MA, Garcia-Cardenas V. Development and Validation of a Tool to Measure Collaborative Practice Between Community Pharmacists and Physicians From the Perspective of Community Pharmacists: The Professional Collaborative Practice Tool. In: Research Square; 2021.
273. Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Chaiyakunapruk N, Goedken AM, Chrischilles EA, Carter BL. Cost-utility analysis of physician–pharmacist collaborative intervention for treating hypertension compared with usual care. *Journal of Hypertension*. 2017;35(1).
274. Celio J, Ninane F, Bugnon O, Schneider MP. Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review. *Patient education and counseling*. 2018;101(7):1175-1192.
275. Franco-Trigo L, Tudball J, Fam D, Benrimoj SI, Sabater-Hernández D. A stakeholder visioning exercise to enhance chronic care and the integration of community pharmacy services. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2019;15(1):31-44.
276. Labrador Barba E, Rodríguez de Miguel M, Hernández-Mijares A, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient preference and adherence*. 2017;11:707-718.

La falta de adherencia es un problema sanitario de gran magnitud, con una alta prevalencia y consecuencias negativas para el paciente y el sistema sanitario. Dada su complejidad, es necesario diseñar programas o servicios que incluyan intervenciones individualizadas basadas en la evidencia, que tengan el potencial de contribuir a mejorar la eficiencia del sistema sanitario, y que además sea posible ponerlos en marcha de forma coordinada y protocolizada en la práctica habitual de la farmacia comunitaria.

Este estudio tiene por objetivo evaluar el impacto económico de un Servicio de Adherencia Terapéutica, diseñado y protocolizado, prestado por el farmacéutico a pacientes con patologías crónicas, así como evaluar su implantación, en términos de progreso y resultados de implantación, en el ámbito de la Farmacia Comunitaria española.

Esta tesis ha sido posible gracias al apoyo y tiempo compartido con tantas personas que me han acompañado durante este tiempo, gracias de corazón a todos.

