

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN DE TESIS

Yo.....MARÍA ELENA CHOQUE GARCÍA.....
autor/a de la tesis titulada:

CUMPLIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y SUS FACTORES ASOCIADOS EN PARTICIPANTES DEL ENSAYO CLÍNICO DE PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN PERSONAL DE SALUD (EPICOS) EN SUCRE – BOLIVIA

mediante el presente documento, declaro que la obra mencionada es de mi exclusiva autoría y producción. Esta tesis ha sido elaborada como uno de los requisitos previos para la obtención del título de: **“Magíster en Salud Pública, Mención en Epidemiología o Administración de Servicios de Salud”** en la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Central Sucre.

Cesión de Derechos:

1. **Derechos Cedidos:** A partir de la fecha de la defensa de grado, cedo a la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Central Sucre, los derechos exclusivos de reproducción, comunicación pública, distribución y divulgación de la obra. La Universidad está autorizada a utilizar esta obra por cualquier medio, actualmente conocido o que se desarrolle en el futuro, siempre y cuando dicha utilización no se realice con fines de lucro. Esta cesión incluye la reproducción total o parcial en formatos virtual, electrónico, digital, u óptico, así como su uso en red local e Internet.
2. **Responsabilidades del Autor:** Declaro que, en caso de presentarse cualquier reclamación o demanda por parte de terceros respecto de los derechos de autor de la obra mencionada, asumiré toda la responsabilidad legal frente a dichos terceros y frente a la Universidad, incluyendo, sin limitación, la defensa de tales reclamaciones y el mantenimiento de la Universidad indemne frente a las mismas.
3. **Entrega de Ejemplares:** En esta fecha, entrego a la biblioteca de la Universidad un ejemplar de la obra y sus anexos, en formatos impreso y digital o electrónico.

Fecha. 18/06/2025.....

Firma: .....



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:

**“SALUD PÚBLICA, MENCIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA O
ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD” – Versión I**

**CUMPLIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y SUS FACTORES
ASOCIADOS EN PARTICIPANTES DEL ENSAYO CLÍNICO DE
PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN
PERSONAL DE SALUD (EPICOS) EN SUCRE – BOLIVIA**

**Tesis presentada para optar al Grado
Académico de Magíster en “Salud
Pública, Mención en Epidemiología o
Administración de Servicios de Salud”**

MAESTRANTE: MARÍA ELENA CHOQUE GARCÍA

Sucre – Bolivia

2024



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN:

**“SALUD PÚBLICA, MENCIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA O
ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD” – Versión I**

**CUMPLIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y SUS FACTORES
ASOCIADOS EN PARTICIPANTES DEL ENSAYO CLÍNICO DE
PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN
PERSONAL DE SALUD (EPICOS) EN SUCRE – BOLIVIA**

**Tesis presentada para optar al Grado
Académico de Magíster en “Salud
Pública, Mención en Epidemiología o
Administración de Servicios de Salud”**

MAESTRANTE: MARÍA ELENA CHOQUE GARCÍA

TUTORA: CAROLINA TERÁN CALDERÓN

Sucre – Bolivia

2024

DEDICATORIA

A la memoria de mi querido padre, Luis Choque Díaz, quien me enseñó el valor de la perseverancia y la importancia de la educación. Su amor y apoyo fueron fundamentales para mi crecimiento y éxito, y aunque ya no está conmigo físicamente, su legado y recuerdo siguen siendo una fuente de inspiración y motivación para mí.

Y a mi querida hija, Adara Coria Choque, cuya llegada llenó de fuerza mi vida. Tu sonrisa y tu presencia han sido mi motivación para seguir adelante y superar los obstáculos. Esta tesis es un regalo para ti, mi pequeña, y un tributo a la memoria de mi padre. Espero que algún día puedas leerla y sentirte orgullosa de mí."

María Elena Choque García

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Andina Simón Bolívar por brindarme la oportunidad de crecer intelectual y personalmente en un entorno académico de excelencia.

A la Facultad de Medicina de la USFXCH, por permitirme realizar mi investigación en sus instalaciones y utilizar sus infraestructuras, lo que me permitió llevar a cabo mi proyecto de investigación de manera efectiva.

Al Ministerio de Sanidad de España, específicamente al estudio EPICOS, por haberme otorgado la autorización, lo que resultó fundamental para el desarrollo y realización de mi investigación.

A mi tutora y miembros del tribunal, por su tiempo y dedicación.

María Elena Choque García

RESUMEN

Antecedentes: El cumplimiento farmacoterapéutico denominado también como adherencia farmacoterapéutica, es un comportamiento que adopta el paciente hacia la toma de medicación, según la OMS (Organización Mundial de la Salud) y el buen o mal cumplimiento del mismo afectará la efectividad de la medicación y los gastos en salud. **Objetivo General:** Determinar la prevalencia del cumplimiento farmacoterapéutico y sus factores asociados en participantes del ensayo clínico de prevención de la infección por coronavirus en personal de salud (EPICOS) en Bolivia. **Metodología:** Estudio observacional, transversal, descriptivo con componente analítico. Se trabajó con 186 participantes del ensayo clínico EPICOS realizado en el municipio de Sucre. Se recolectaron datos sociodemográficos y datos relacionados con la toma de la medicación mediante los métodos de recuento de medicación, presencia de acontecimientos adversos e intensidad de los mismos en una hoja de registro. Una vez recogida la información se transcribió la misma en una base de datos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio, y luego un análisis para valorar la asociación entre las variables de exposición y el cumplimiento farmacoterapéutico, mediante el cálculo del OR con su IC95% y la prueba de significación estadística de Chi², en el programa Epidat v3.1. **Resultados:** El 80.11% de la población tenían entre 20 a 29 años con una mediana de 25 años, siendo en su mayoría del sexo femenino (58.60%) y desempeñándose la mayoría como internos de medicina (77.42%). El cumplimiento farmacoterapéutico en la 4ta semana fue del 93.1%, 91.88% en la 8va semana y 97.37% en la 12va semana, la presencia de acontecimientos adversos se registró desde la semana 4 con una reducción paulatina en las siguientes semanas, siendo la epigastralgia el evento adverso que se presentó con mayor frecuencia en los participantes del estudio, seguido de náuseas y diarrea, los mismos con una intensidad leve. Se encontró como factores de riesgo más frecuentes en la 4ta, 8va semana y 12 semana a la edad y a la ocupación actual; ésta última siendo significativa desde el punto vista estadístico en la 4ta semana [OR 5.96 (IC95% 1.60 – 23.23); p = 0.0165] y 8va semana de tratamiento [OR 3.99 (IC95% 1.24 – 12.85); p = 0.0359].

ABSTRACT

Background: Pharmacotherapeutic compliance, also known as pharmacotherapeutic adherence, is a behavior adopted by the patient towards taking medication, according to the WHO (World Health Organization) and good or bad compliance will affect the effectiveness of the medication and health expenses. **General Objective:** To determine the prevalence of pharmacotherapeutic compliance and its associated factors in participants of the clinical trial for the prevention of coronavirus infection in health personnel (EPICOS) in Bolivia. **Methodology:** Observational, cross-sectional, descriptive study with an analytical component. We worked with 186 participants of the EPICOS clinical trial carried out in the municipality of Sucre. Sociodemographic data and data related to medication taking were collected using medication counting methods, presence of adverse events and their intensity in a registration sheet. Once the information was collected, it was transcribed into a database. A descriptive analysis of the study variables was performed, and then an analysis to assess the association between the exposure variables and pharmacotherapeutic adherence, by calculating the OR with its 95% CI and the Chi² statistical significance test, in the Epidat v3.1 program. **Results:** 80.11% of the population was between 20 and 29 years old with a median of 25 years, being mostly female (58.60%) and most of them working as medical interns (77.42%). Pharmacotherapeutic adherence in the 4th week was 93.1%, 91.88% in the 8th week and 97.37% in the 12th week, the presence of adverse events was recorded from week 4 with a gradual reduction in the following weeks, being epigastralgia the adverse event that occurred most frequently in the study participants, followed by nausea and diarrhea, the same with mild intensity. The most frequent risk factors in the 4th, 8th and 12th weeks were age and current occupation; the latter being statistically significant in the 4th week [OR 5.96 (95%CI 1.60 – 23.23); p = 0.0165] and 8th week of treatment [OR 3.99 (95%CI 1.24 – 12.85); p = 0.0359].

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes del tema de investigación.....	1
1.1.1 El Problema.....	1
1.1.2 Justificación y uso de los resultados.....	8
1.2 Objetivos.....	9
1.2.1 Objetivo General.....	9
1.2.2 Objetivos Específicos.....	10
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL	11
2.1 Marco Teórico.....	11
2.1.1 Definición de adherencia y cumplimiento.....	11
2.1.2 Pilares que estructuran el cumplimiento.....	12
2.1.3 Fases del cumplimiento.....	12
2.1.4 Clasificación de los incumplimientos y tipos de adherencia.....	13
2.1.5 Cumplimiento y/o adherencia farmacológica en ensayos clínicos.....	14
2.1.6 Métodos para medir el cumplimiento/adherencia terapéutica.....	15
2.1.7 Factores relacionados con el cumplimiento.....	29
2.1.8 Factores asociados al incumplimiento del tratamiento farmacológico	32
2.1.9 Intervenciones para mejorar el cumplimiento y/o adherencia farmacoterapéutica.....	34
2.1.10 Cloroquina e Hidroxicloroquina como tratamiento para el COVID-19.	38
2.1.11 COVID-19 en personas con tratamiento antirretroviral.....	43
2.1.12 Personal Sanitario y la enfermedad por SARS-CoV-2.....	44

2.1.13	Estrategias para fomentar la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en ensayos clínicos.....	46
2.2	Hipótesis.....	47
2.3	Marco Contextual	47
2.3.1	Municipio de Sucre	47
2.3.2	Red de servicios de salud.....	47
2.3.3	Facultad de Medicina.....	48
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....		49
3.1	Enfoque, tipo y diseño de investigación	49
3.1.1	Enfoque de la investigación	49
3.1.2	Tipo y diseño de la investigación	49
3.2	Población y Muestra	50
3.2.1	Población.....	50
3.2.2	Muestra	50
3.3	Variables de Estudio.....	50
3.3.1	Identificación de variables	50
3.3.2	Diagrama de variables.....	51
3.4	Criterios de inclusión y exclusión	53
3.4.1	Criterios de inclusión	53
3.4.2	Criterios de exclusión	53
3.5	Procedimientos para la Recolección de la Información.....	53
3.5.1	Fuente de recolección de la información	53
3.5.2	Instrumento/os de recojo de información	53
3.5.3	Procedimientos y técnicas	54
3.6	(Plan de) Procesamiento y análisis de los datos.....	55
3.6.1	Programas a utilizar para el análisis de datos.....	56

3.7	Delimitaciones de la Investigación	56
3.7.1	Delimitación geográfica	56
3.7.2	Sujetos u objetos	56
3.7.3	Delimitación Temporal	56
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....		57
4.1	Resultados descriptivos.....	57
4.2	Descripción de la asociación de variables en exposición con el cumplimiento farmacoterapéutico.	62
4.3	Discusión de Resultados	67
4.3.1	Discusión de las variables sociodemográficas	67
4.3.2	Discusión de la asociación de variables	70
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		72
5.1	Conclusiones	72
5.2	Recomendaciones.....	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		74
ANEXOS		79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Distribución de la población de estudio según edad. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	57
Tabla 2. <i>Distribución de la población de estudio según sexo. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	57
Tabla 3. <i>Distribución de la población de estudio según ocupación actual. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	58
Tabla 4. <i>Distribución de la población de estudio según retiro definitivo del estudio semana 4, 8 y 12. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	58
Tabla 5. <i>Distribución de la población de estudio según motivo de retiro definitivo del estudio en las semanas 8 y 12. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	59
Tabla 6. <i>Distribución de la población de estudio según cumplimiento farmacoterapéutico a la Truvada/Hidroxicloroquina en la 4ta, 8va y 12va semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	60
Tabla 7. <i>Distribución de la población de estudio según presencia de evento adverso en las semanas 4ta, 8va y 12va. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	61
Tabla 8. <i>Distribución de la población de estudio según presencia de eventos adversos más frecuentes en la 4ta, 8va y 12va Semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	61
Tabla 9. <i>Distribución de la población de estudio según la intensidad del evento adverso en la 4ta, 8va y 12va Semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021</i>	62
Tabla 10. <i>Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 4</i>	62
Tabla 11. <i>Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 8</i>	65
Tabla 12. <i>Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 12</i>	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Cuestionario ARMS-e</i>	18
Figura 2. <i>Cuestionario BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire)</i>	20
Figura 3. <i>Cuestionario DAI – 10 (Drug Attitude Inventory)</i>	21
Figura 4. <i>Cuestionario Hill Bone Compliance</i>	23
Figura 5. <i>Cuestionario MARS</i>	24
Figura 6. <i>Cuestionario de Morisky-Green</i>	25
Figura 7. <i>Cuestionario SMAQ</i>	26
Figura 8. <i>Las cinco dimensiones del cumplimiento y/o adherencia terapéutica</i>	32

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. <i>Mapa de los distritos de salud del municipio de Sucre</i>	79
Anexo 2. <i>Recepción de frascos de medicación para recuento de medicación sobrante</i>	79
Anexo 3. <i>Hoja de registro de datos</i>	80
Anexo 4. <i>Consentimiento otorgado por el Ministerio de Sanidad de España del estudio -EPICOS</i>	81

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes del tema de investigación

1.1.1 El Problema

a. Identificación

Magnitud, frecuencia y distribución:

Alrededor de diciembre de 2019 en Wuhan, China, surgió una nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19); la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró al virus SARS-CoV-2, declarándose la pandemia en marzo de 2020 hasta el 23 de julio del mismo año, se habían reportado más de 15,2 millones de casos y 624 mil muertes por COVID-19. (1,2)

El fármaco de la hidroxiclороquina (HCQ) se ha considerado como una terapia potencial para COVID-19 debido a sus efectos antiinflamatorios y a estudios in vitro que sugieren actividad antiviral. Sin embargo, se recomendaron ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con COVID-19. (3)

En Marsella, el año 2020 Gautret P, et al⁴, en un estudio no aleatorizado, proveyó a los participantes franceses confirmados con COVID-19 sulfato de HCQ oral de 200 mg, tres veces al día durante diez días, en 36 de 42 pacientes, analizando diariamente su carga viral en hisopos nasofaríngeos en un entorno hospitalario. Se incluyeron como controles negativos a pacientes no tratados de otro centro y casos que rechazaron el protocolo. (4)

“” A pesar de su pequeño tamaño de muestra, el tratamiento con hidroxiclороquina se asoció significativamente con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto se vio reforzado por la azitromicina””. (4)

Por otro lado, Huang M, et al¹ (2020) realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la Cloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los pacientes fueron asignados al azar un grupo fue tratado con 500 mg de cloroquina por vía oral dos veces al día durante 10 días y el grupo control fue tratado con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg por vía oral dos veces al día durante

10 días. Los porcentajes de pacientes que dieron negativo al SARS -CoV- 2 en el día 7, día 10 y día 14, fue ligeramente mayor en el grupo de cloroquina en relación al grupo control, sugiriendo que la Cloroquina podría ser una opción eficaz y económica entre muchas terapias propuestas, teniendo en cuenta la gravedad de la epidemia y la escasas de recursos médicos. (5)

“ El interés en la cloroquina para el manejo de la infección por COVID-19 se despertó como resultado del trabajo de Gao, estudio que fue primero en mostrar una mejora en la evolución de la neumonía y una reducción en el tiempo de estancia hospitalaria. El informe preliminar se basa en el análisis de 100 pacientes de diferentes estudios en China” . (5)

En cuanto a la profilaxis, Chang & Sun (2020), con base en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con Cloroquina (CQ) y con inhibidores de neuraminidasa en los brotes de influenza (donde el uso de estos agentes farmacológicos redujo el riesgo de desarrollar la enfermedad), sugieren que el uso de CQ en dosis de 8 mg/kg/día por 3 días posterior a la exposición si se encuentra asintomático es una opción adecuada de profilaxis para COVID-19. (2,5)

En casos sintomáticos o con exposición prolongada, los autores sugieren el uso "crónico" de CQ a dosis de inicio de 500 mg/día en grupos de alto riesgo con área de transmisión local por 30 días, seguido de una reducción a 250 mg/día; este último esquema se basa en el incremento y la acumulación del fármaco en el pulmón y otros órganos después de dosis altas repetidas, así como en la toxicidad por su uso prolongado. (2,5)

La adherencia farmacoterapéutica o también denominado como cumplimiento farmacoterapéutico, es un comportamiento que adopta el paciente hacia la toma de medicación, según la OMS (Organización Mundial de la Salud) que la definió como «el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario». (6)

Varios estudios rigurosos sobre el tema del cumplimiento o la adherencia terapéutica descubrieron que, en los países desarrollados, la adherencia

terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas promedia solo el 50%. Esto implica que, debido a la escasez de recursos sanitarios y las inequidades en el acceso a la atención médica, la adherencia terapéutica deficiente es aún más importante en los países en desarrollo. (7)

Dado que el personal sanitario fue el que mayor riesgo de exposición tuvo al atender a los pacientes infectados con el virus del SARS- Cov-2 y siendo un componente importante en la pandemia, se realizaron estudios para evaluar la profilaxis previa al SARS- Cov-2 y el cumplimiento del tratamiento en esta población como el realizado por Abella BS, et al⁸ en el año 2020, quien realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con hidroxicloroquina y controlado con placebo. (7)

El estudio aleatorizó a 132 trabajadores hospitalarios de tiempo completo tales como los (médicos, enfermeras, asistentes de enfermería certificados, técnicos de emergencia y terapeutas respiratorios), de los cuales 125 eran inicialmente asintomáticos y tuvieron resultados negativos para el SARS. -CoV-2 a través del hisopo de la nasofaringe, en el cual no hubo diferencias significativas en las tasas de infección entre los participantes asignados al azar con hidroxicloroquina y placebo, el ensayo finalizó anticipadamente por inutilidad antes de alcanzar la inscripción prevista de 200 participantes. En ambos brazos, las tasas de interrupción del tratamiento fueron similares (19 % frente a 16 %; P = 0,81). (8)

Rajasingham R. (2021) llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en los trabajadores de la salud que estaban continuamente expuestos a SARS-CoV-2. Los participantes incluyeron trabajadores de emergencia, unidades de cuidados intensivos, salas hospitalarias de COVID-19 y socorristas. Los participantes de los Estados Unidos y de la provincia canadiense de Manitoba recibieron una dosis de carga de hidroxicloroquina, que luego se administró a 400 mg una o dos veces por semana durante un período de doce semanas. (9)

“” Entre los resultados se obtuvo que la profilaxis previa a la exposición con hidroxicloroquina una o dos veces por semana no redujo significativamente la

enfermedad por COVID-19 o compatible con COVID-19 confirmada por laboratorio entre los trabajadores de la salud””. (9)

En cuanto a la adherencia (cumplimiento) a la medicación no fue significativamente diferente según el grupo de tratamiento (variando de 90% para el placebo y 91% para los que tomaron la hidroxicloroquina una o dos veces en la primera semana, hasta encontrar valores de 73% para el placebo, 76% para los que tomaron hidroxicloroquina una vez a la semana y 68% los que tomaron HC dos veces a la semana. (9)

La falta de cumplimiento terapéutico aumenta las dificultades significativas para mejorar la salud de las poblaciones pobres, lo que resulta en la pérdida y subutilización de los recursos de tratamiento, que son de por sí limitados para tratar enfermedades tanto agudas como crónicas, la pobreza económica y las enfermedades crónicas tienen una relación bidireccional y desproporcionada entre sí. (10)

Causas probables del problema:

“Siempre que se requiere autoadministrar el tratamiento, independientemente del tipo y gravedad de la enfermedad y de la accesibilidad a los recursos de salud, se observan problemas de cumplimiento terapéutico (adherencia), aparenta ser un tema sencillo, hay muchos factores que afectan la adherencia farmacológica”. (7,10)

a) Factores socioeconómicos. - la falta de apoyo familiar y/o social tiene un impacto negativo en la adherencia al tratamiento; también se ha demostrado que un entorno familiar conflictivo o desorganizado es un factor negativo. Por otro lado, aquellos que tienen un buen apoyo emocional y/o financiero de su familia o de una familia cohesionada tienen una mayor adherencia al tratamiento. (7)

b) “El bajo nivel educativo de los padres y ser supervisado regularmente por un familiar o por varios de ellos también tiene un impacto negativo en la adherencia”. (7)

- c) **“Factores relacionados con el sistema de salud:** la falta de suministro o las dificultades para obtener ciertos medicamentos, la conducta terapéutica y la información sobre la administración de medicamentos porque la información poco clara o divergente impide el cumplimiento”. (7)
- d) **Factores relacionados con los fármacos:** La evidencia disponible indica que la aparición de efectos secundarios es un obstáculo significativo para la adherencia a la terapia. Ya sea valorado de manera objetiva o subjetiva, la adherencia también puede disminuir en situaciones de polimedición y cuando el tratamiento es infectivo. Se ha demostrado que la administración única diaria en comparación con la administración múltiple diaria y la administración semanal en comparación con la administración diaria son factores que facilitan el cumplimiento y están relacionados con el tratamiento. (7)
- e) **Factores relacionados con el paciente:** En varias revisiones sistemáticas, la edad aparece como un factor determinante del comportamiento terapéutico del paciente, generalmente cuanto más joven menor es la adherencia al tratamiento. A excepción de dos revisiones, una indica que la edad superior a 85 años tiene un impacto negativo en el cumplimiento y otra indica que ser mujer joven (en comparación con mujeres adultas) tiene un impacto neutro en la adherencia al tratamiento. (7)

Soluciones posibles:

El incumplimiento terapéutico tendrá una gran mejoría si existe un “ambiente” adecuado es una de las soluciones más factibles. La importancia de no culpar al paciente y mejorar la relación entre el médico y el paciente radica en que los profesionales (médicos y enfermeras) pueden llevar a cabo esta intervención y es importante que se integre en la práctica clínica diaria. Debido a la multifactorial naturaleza de esta intervención, es necesario individualizarla en cada caso. La utilización de pastilleros y sistemas de dosificación personalizados (SPD) también se incluyen en el área de intervenciones técnicas. (25)

El cumplimiento se relaciona con cómo las personas relacionan la necesidad de un medicamento con sus miedos a los efectos secundarios. Por lo tanto, Horne

y colaboradores propusieron un marco simple de necesidad-temores para ayudar a los médicos a recopilar y abordar algunas de las creencias clave que influyen en el cumplimiento de los pacientes con medicamentos. (25)

El buen cumplimiento terapéutico, o buena adherencia, mejora la eficacia de las intervenciones destinadas a fomentar estilos de vida saludables, como cambiar la dieta, hacer ejercicio, no fumar y mantener un comportamiento sexual seguro, así como las intervenciones farmacológicas para reducir los riesgos. Además, tiene un impacto en la prevención secundaria y las intervenciones médicas. (5)

“Es importante resaltar que, las intervenciones basadas en el embalaje de los medicamentos (ya sea la utilización de pastilleros SPD) pueden mejorar el cumplimiento, pero no son útiles para solucionarla cuando la falta de cumplimiento es intencionada”. (5)

Los pastilleros son más comunes porque son más económicos que los SPD (Sistema Personalizado de Dosificación) u otros dispositivos electrónicos. El farmacéutico prepara toda la medicación sólida que toma el paciente en el orden posológico prescrito con el SPD, un dispositivo desechable. Los colores y los pictogramas en este recipiente indican el día y la hora de la toma, así como algunas indicaciones especiales sobre la administración del tratamiento (tomar en ayunas, con mucho líquido). (10)

La OMS afirma que mejorar la eficacia de las intervenciones de adherencia y/o cumplimiento terapéutico podría tener un mayor impacto en la salud de la población que cualquier mejora en los tratamientos específicos, ya que sin un sistema que aborde los determinantes de la adherencia y cumplimiento terapéutico, los avances en tecnología biomédica no lograrán plasmar su potencial para reducir la carga de las enfermedades, especialmente las crónicas. (7)

La revisión de artículos de Ortega J.J. y Sánchez D.H encontró estrategias educativas/conductuales para la adherencia que indican que la información debe ser personal, enfocada en las deficiencias que se identifiquen en el paciente, tanto escrita como oral. Se puede utilizar una estrategia audiovisual o visitas a domicilio y sesiones educativas grupales en caso de que no sepa leer, así como

un sistema de recordatorios que incluya alarmas, llamadas y correos electrónicos. (7)

La FDA (Food and Drug Administration) investigó métodos y acciones en la práctica médica y en la atención de la salud para aumentar la adherencia terapéutica, incluyendo la creación de medicamentos genéricos para reducir los costos y el sistema Sentinel, un sistema de vigilancia que permite al médico mejorar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos y los efectos adversos de los mismos, guías de medicación, información médica esencial, educación para la salud y otros temas relacionados con la salud. (7)

El ensayo clínico FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) demostró que la utilización de medicamentos formulados para mejorar la adherencia en pacientes que reciben tratamiento farmacológico después de un IAM era una estrategia válida para los pacientes que reciben tratamiento farmacológico después de un IAM. En la primera fase del estudio (N=2.118 pacientes), se investigó los factores que afectaban la adherencia terapéutica en prevención secundaria después de un IAM. (7)

La segunda fase, llevada a cabo con 695 pacientes de la primera fase, examinó los efectos de un policomprimido (compuesto por 100mg de ácido acetilsalicílico, 40 mg de simvastatina y 2.5, 5 o 10 mg de ramipril) sobre la adherencia (objetivo principal), la tensión arterial, los niveles de LDL y la seguridad y la tolerancia de los tres fármacos al mismo tiempo. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en uno de los dos grupos durante la segunda fase. Al final del seguimiento (a los 9 meses), se determinó el grado de adherencia mediante el test de Morisky-Green y el recuento de comprimidos. El nivel de adherencia ideal se fijó entre el 80% y el 100% mediante el recuento de comprimidos. (7)

b. Definición del Problema o Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia del cumplimiento farmacoterapéutico y cuáles sus factores asociados en participantes del ensayo clínico de prevención de la infección por coronavirus en personal de salud (EPICOS) en Sucre -Bolivia?

1.1.2 Justificación y uso de los resultados

Oportunidad para tratar el problema

Debido a que el grupo más afectado por la pandemia del Coronavirus fue el personal de salud y considerando la baja laboral y la necesidad de aislamiento como consecuencia de la infección, que llevaron a la escases de recurso humano para atender la epidemia a nivel mundial, se vio como prioritario proteger al personal de salud contra la infección por coronavirus.

Es así que se realizó un ensayo español de profilaxis contra el coronavirus denominado “Ensayo clínico para la Prevención de Infección por Coronavirus en Sanitarios” EPICOS, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de desarrollar Covid-19 que tiene el personal socio-sanitario mediante la administración preventiva y aleatoria de fármacos con un grupo placebo y así comparar la eficacia preventiva de tres tratamientos con alto perfil de seguridad utilizados para otras enfermedades: hidroxiclороquina, antirretrovirales (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) y una mezcla de ambos. En el ensayo clínico que se llevó a cabo en Europa y uno de los más grandes del mundo, participaron además de personal médico y de enfermería, celadores, farmacéuticos técnicos de radiología y laboratorio, una amplia representación de todas las profesiones que trabajan en el ámbito hospitalario para enfrentar al virus.

Si bien el estudio español EPICOS evaluó el riesgo de desarrollar la enfermedad por COVID, nuestro estudio pretende analizar la adherencia que tuvieron los participantes sanitarios de Sucre-Bolivia respecto a la toma de medicamentos; ya que son ellos los encargados de brindar asistencia a los pacientes con diferentes enfermedades tanto agudas como crónicas y en quienes han podido evaluar la adherencia a los tratamientos prescritos.

En la mayoría de los estudios de enfermedades crónicas se ha evaluado el cumplimiento/adherencia de los medicamentos prescritos en los pacientes, mas no se realiza en el personal de asistencia sanitaria y con este estudio se tiene la oportunidad de poder contrastar la adherencia entre pacientes y personal de salud quienes tienen el conocimiento de que una buena adherencia a la medicación evita complicaciones y mejora la efectividad de las intervenciones en

salud, más aún en el contexto de la pandemia por COVID-19 que afecta al mundo entero.

Población a la que beneficia la investigación:

El personal de salud que participó en el ensayo clínico preventivo será el objetivo de esta investigación. Por lo cual, es evidente que la adherencia farmacológica debe abordarse para mejorar los resultados clínicos y la sostenibilidad del sistema sanitario, ya que no hay nada menos eficiente que no tomar medicamentos.

Utilización e Impacto esperado de los resultados:

El presente trabajo pretende hacer una contribución modesta sobre el cumplimiento farmacológico. Proporcionar análisis, recomendar incrementar la investigación, pero también reconocer en forma crítica la cuantía de lo que ya se sabe, pero no se aplica. Los posibles beneficios para los pacientes y las sociedades será el de abordar el cumplimiento de la toma de los fármacos con fines preventivos para la infección por COVID-19 en personal sanitario dentro de un ensayo clínico controlado.

Factibilidad y Viabilidad del Estudio:

Es posible realizar el estudio tomando en cuenta que la asignación farmacológica se la realizará dentro un ensayo clínico controlado, por lo que medir el cumplimiento de la toma de estos fármacos como ser la hidroxiclороquina y la truvada en el lapso de tiempo de 12 semanas según el ingreso de cada participante es factible empleándose recursos humanos y económicos para el material logístico y el control de los pacientes.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia del cumplimiento farmacoterapéutico y sus factores asociados en participantes del ensayo clínico de prevención de la infección por coronavirus en personal de salud (EPICOS) en Sucre -Bolivia.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Describir variables sociodemográficas de los participantes: como ser edad, sexo, ocupación actual.
2. Valorar el cumplimiento farmacoterapéutico en los participantes del estudio mediante el método indirecto de “recuento de medicación”.
3. Identificar la presencia de eventos adversos más frecuentes y su intensidad.
4. Establecer la asociación entre las variables sociodemográficas estudiadas y el cumplimiento farmacoterapéutico.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

2.1 Marco Teórico

2.1.1 Definición de adherencia y cumplimiento

El concepto de adherencia ha sido definido de diferentes formas, "la Real Academia de la Lengua Española la define como" "unión física, pegadura de las cosas", "cualidad de adherente". (12)

En la literatura inglesa, los términos más comunes son cumplimiento (compliance) y adherencia (adherence). Sin embargo, también se han utilizado otros términos como cooperación, colaboración, alianza terapéutica, seguimiento, obediencia, observancia, adherencia y concordancia. Una definición que ha recibido una aceptación significativa es la sugerida por Haynes, quien la caracteriza como "el grado en que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario". (12)

Otra de las interpretaciones aceptadas es la propuesta por Gil y Colaboradores, quienes definen la adherencia como "el grado de coincidencia entre las orientaciones médico-sanitarias, no limitándose a las indicaciones terapéuticas, de tal forma que incluye asistencia a citas programadas, participación en programas de salud, búsqueda de cuidados y modificación del estilo de vida". (8)

Este principio se asemeja al planteado por los asistentes en la reunión sobre el tema Adherencia Terapéutica de la OMS en junio de 2001, que adoptaron una fusión de las definiciones de Haynes y Rand para la definición de adherencia al tratamiento prolongado como: "El grado en que el comportamiento de una persona - tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida - se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria." (7,12,13)

Varias definiciones de adherencia al régimen terapéutico se han propuesto y la mayoría de ellas emplean distintos términos como: cumplimiento, seguimiento de instrucciones, persistencia, colaboración, alianza, concordancia y adherencia

a una serie de recomendaciones, que incluyen, tomar la medicación, seguir la dieta, realizar actividad física, asistir a las reuniones con los proveedores y, en general, realizar modificaciones en el estilo de vida; lo que resalta la complejidad del concepto, la diversidad de palabras utilizadas y la ausencia de acuerdo entre los escritores.¹² Por todo lo mencionado anteriormente la adherencia y el cumplimiento llegarían a ser utilizados por muchos autores como sinónimos. (13)

2.1.2 Pilares que estructuran el cumplimiento

“La práctica clínica de la adherencia se encuentra englobada por tres conceptos”. (11)

- El **primero** de estos es el **cumplimiento u observancia**, entendido como la cantidad o intensidad con la que el paciente o individuo acata las directrices prescritas. Se trata de consumir los medicamentos en el tiempo, la dosis y la regularidad establecidas por el especialista.
- En **segundo** lugar se halla **la persistencia**, que hace referencia al número de días que la medicación se emplea de forma constante durante un periodo determinado. Se fundamenta en cumplir con la duración total del tratamiento. No basta con una sólida adherencia al principio, sino que es crucial sostenerla a lo largo del tiempo. (14)
- El **tercero** de los pilares es la **aceptación del tratamiento**

2.1.3 Fases del cumplimiento

El procedimiento de cumplimiento con la medicación se inicia con el inicio del tratamiento, que implica la administración de la primera dosis prescrita. Hay posibilidades de no iniciar por diversas razones, tales como la negación del diagnóstico que se le ha informado, la desconfianza en el especialista en salud o simplemente por temor a los efectos secundarios del fármaco. (14)

Esta primera etapa sigue a la ejecución, resaltando el nivel de acuerdo entre la pauta real del paciente y la prescrita por el doctor, desde la primera hasta la última dosis. En esta fase, aspectos personales como el modo de vida, las posturas o las convicciones tienen un impacto. La etapa final es la discontinuación, que se inicia cuando se pasa por alto la primera dosis y no se

administra más a partir de ese instante, lo que significa el término del tratamiento médico. (11)

2.1.4 Clasificación de los incumplimientos y tipos de adherencia

Se han identificado diversas clases de incumplimiento dependiendo del periodo de monitoreo. Se denomina incumplimiento parcial cuando el paciente toma la medicación en ocasiones sí y otras no, es decir, se adhiere cuando piensa que es el momento adecuado, mientras que el incumplimiento esporádico se refiere a los olvidos de dosis ocasionales y no de forma regular. (11)

Se define una pausa médica o vacaciones terapéuticas cuando los pacientes no toman el medicamento durante un período de tiempo que desean, sino que comienzan de nuevo cuando aparecen los síntomas, lo que difiere del concepto de adherencia al medicamento, es decir, permitir que los pacientes tomen la medicación. Es hora antes de la visita médica de engañar al médico sobre el cumplimiento. Al final, el incumplimiento total del tratamiento durante todo el tiempo ocurre con mayor frecuencia en pacientes con patologías crónicas. (11)

- a) Incumplimiento del medicamento primario:** Incluye el hecho de que el paciente no pueda conseguir en la farmacia u hospital el medicamento prescrito, o no lo reciba. (11)
- b) Incumplimiento del medicamento secundario:** Cambiar las recomendaciones dadas, es decir el uso incorrecto de los medicamentos después de su recolección, indicar dosis incorrectas (mayores o menores), olvidar las dosis, cambiar la frecuencia o abandonar el tratamiento antes de la fecha marcada por el médico. (11)
- c) Incumplimiento del medicamento intencionado:** en este caso, se ve claro que el paciente de forma activa decide omitir o alterar alguna dosis o dejar definitivamente el tratamiento, es posible que no comiencen a tomarlo o dejen de tomarlo debido a una falta de mejoría o a la creencia de que el medicamento no es necesario. (10, 11)
- d) Incumplimiento del medicamento no intencionada:** Se trata de un proceso pasivo por parte del paciente que normalmente se debe a “el problema o

abandono repentino está relacionado con la pérdida de memoria o independencia del paciente, la complejidad del tratamiento, la falta de métodos y procedimientos establecidos y otros factores que no le permiten continuar con el tratamiento””. (10, 11)

- e) **Cumplimiento cuantitativo:** Se calcula dividiendo la cantidad de medicamento que toma el paciente entre la cantidad que debe tomar. De esta forma se obtiene el porcentaje de cumplimiento o cumplimiento de esa sustancia. (11)
- f) **Cumplimiento cualitativo:** Se refiere a la calidad de la ingesta, es decir, seguir la frecuencia, dosis y programa prescritos y la restricción alimentaria y también comer en ayunas, antes o después de los alimentos y alimentos grasos. (11)

2.1.5 Cumplimiento y/o adherencia farmacológica en ensayos clínicos

Referente al cumplimiento/adherencia farmacológica dentro de ensayos clínicos, en los países desarrollados, sólo el 50% de los pacientes cumplen la adherencia a fármacos. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), las intervenciones para eliminar las barreras a la adherencia terapéutica deben convertirse en un componente central de los esfuerzos para mejorar la salud de la población y para lo cual se precisa un enfoque multidisciplinario. (10)

En un estudio realizado en España sobre adherencia, se encontró que se optó por la prueba de Morisky-Green para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes, ya que no existe un estándar de oro para medir la adherencia a los tratamientos farmacológicos a seguir, independientemente del tipo de tratamiento. patología. o tratamiento, lo que lleva al rechazo de los métodos adecuados, porque no sirven para todos los tipos de tratamiento, son caros y difíciles. (11)

“La adherencia al tratamiento se calculó como una variable dicotómica (adherentes versus no adherentes) o como porcentaje de las dosis de medicación prescritas durante el período prescrito (de 0% a $\geq 100\%$)”. (6)

2.1.6 Métodos para medir el cumplimiento/adherencia terapéutica

Escrito por Gil Guillén V.F. Muestra que es muy difícil medir el cumplimiento legal, porque no existe un método único, muchos métodos se combinan y agrupan en dos categorías, directos e indirectos. (13)

a. Los métodos directos

Los métodos directos son los más sensibles y específicos, generalmente se basan en la determinación analítica de la concentración del fármaco prescrito al paciente o de algunos de sus metabolitos en fluidos orgánicos (por ejemplo, sangre u orina). Los métodos son costosos y difíciles, no los utiliza el médico de atención primaria y, a menudo, son invasivos y requieren más investigación.¹³ “Estos métodos no están disponibles para todos los fármacos y en su mayoría funcionan con fármacos antiepilépticos, antirretrovirales y antipsicóticos. Para medir la adherencia se pueden utilizar biomarcadores: ratio internacional (INR), hemoglobina glicosilada, ion bromuro, ácido úrico o riboflavina”. (6)

Terapia Directamente Observada (TDO), que puede ser realizada por profesionales de la salud, trabajadores sociales, familiares, o entre pacientes con una misma enfermedad, en la asistencia sanitaria domiciliaria o en la farmacia. Algunas de las ventajas de los métodos directos son la racionalidad, la especificidad y dar un alto porcentaje de incumplimiento 6 Entre las desventajas está una respuesta simple de sí o no, que se puede presentar. Patrón de incumplimiento y sus posibles causas. 6 se utilizan principalmente en el contexto de la investigación clínica o de algunas patologías que afectan la salud pública. (6)

En cuanto a la determinación de los niveles plasmáticos, cabe señalar que pueden existir diferencias individuales por diferencias en la absorción, distribución o eliminación del fármaco, logrando así niveles subterapéuticos o supraterapéuticos o de cualquier medicamento que no pueda prescribirse a un consumidor. Es seguro si la adherencia no es buena. Por otro lado, si la vida media del fármaco es corta, la determinación de la concentración plasmática no puede detectar la "adherencia de bata blanca". (6)

“Esto significa que el paciente toma el medicamento justo antes de la visita al médico, pero deja de tomarlo después de la siguiente visita. Por tanto, la determinación o índice bioquímico de un fármaco puede indicar si un paciente ha tomado una dosis recientemente, pero la información sobre la adherencia al tratamiento es relativamente sencilla”. (6)

b. Los métodos indirectos

Se centran en evaluar el cumplimiento basándose en información indirecta (del paciente o del médico) que se cree que es relevante para el cumplimiento. Son los más utilizados en cuanto a eficiencia, porque son más pequeños y fáciles. En este grupo, la evaluación de la información proporcionada por el paciente o su tutor a partir de una entrevista clínica o un cuestionario válido (el más utilizado) recuentos de medicación, uso de dispositivos electrónicos o análisis de registros de entrega. (12)

Estos métodos tienen como ventajas la sencillez, la facilidad de aplicación en la práctica clínica diaria (tanto en la consulta médica o de enfermería como en la Farmacia Comunitaria o Servicio de Farmacia Hospitalaria) y un menor coste que los métodos directos (a excepción de los dispositivos electrónicos). (12)

Entre sus inconvenientes se encuentran su falta de objetividad, tienden a sobreestimar el cumplimiento identificando solo una parte de los no cumplidores.^{6,8} En principio, deberían utilizarse varios de ellos para mejorar la sensibilidad en la detección del incumplimiento. (13)

c. Los métodos basados en la entrevista clínica

Estos son métodos simples para medir la adherencia al tratamiento. Incluyen preguntar directamente al paciente sobre su adherencia a la medicación, como por ejemplo el porcentaje de dosis que olvida tomar a la hora prevista o se especifica la frecuencia de incumplimiento. Por ejemplo, se puede preguntar al paciente sobre sus conocimientos sobre el tratamiento, por ejemplo, el nombre del medicamento recetado, la pauta de dosificación y los síntomas. (6,10)

En este apartado también se utilizan preguntas para determinar la autoeficacia del paciente. Estas pruebas se validan con otros criterios (como el recuento de

pastillas o el sistema MEMS) y pueden tener múltiples resultados para diferentes poblaciones y diferentes idiomas. La información proporcionada por cada escala o pregunta puede diferir. De esta manera, la información proviene de preguntas sobre el comportamiento del paciente en relación al consumo de drogas, los obstáculos y la determinación de los motivos del derecho al tratamiento y las creencias relacionadas para cumplir con la ley. Además, estas preguntas pueden analizar el cumplimiento en diferentes etapas: al inicio, finalización y finalización del tratamiento. Dependiendo de lo que quieras analizar y a quién quieras utilizar, deberás elegir una u otra pregunta. (6,10)

Las desventajas de las técnicas de entrevista clínica incluyen la capacidad del paciente de mentir, olvidar información sobre el uso de medicamentos o creer que está haciendo el tratamiento correcto cuando no es así (no lo es). Las principales preguntas utilizadas en la práctica clínica para evaluar la adherencia al tratamiento son las siguientes: (10)

- 1. Cuestionario ARMS-e** Es una versión española adaptada del cuestionario ARMS, adecuada para medir la adherencia en muchos pacientes. La no adherencia se analiza desde un enfoque multidisciplinar, de modo que se puedan adaptar las posibles intervenciones en función de las barreras identificadas en cada paciente. Son 12 preguntas y no hay un punto de corte, pero cuanto menor sea la puntuación, mejor será el cumplimiento. Para medir la adherencia se asigna un valor del 1 al 4 a cada una de las opciones de respuesta según una escala Likert: nunca, a veces, casi siempre, siempre.

<p>Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: Nunca, algunas veces, casi siempre o siempre.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas? 2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas? 3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado? 4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas? 5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico? 6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor? 7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal? 8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido? 9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)? 10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día? 11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero? 12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?

Figura 1.

Cuestionario ARMS-e

Nota: Pages N, Merino I.V. Métodos para medir la adherencia terapéutica⁶

2. **Test de Batalla.** - Esta pregunta se basa en el hecho de que un mayor conocimiento sobre el paciente sobre su enfermedad indica un mejor cumplimiento. Originalmente se usaba para evaluar la presión arterial alta, pero existen diferentes tipos para otras enfermedades crónicas. Se hacen tres preguntas, y si el paciente falla en alguna de ellas, se le considera no adherente farmacológicamente. (10)
3. “1. ¿Es la HTA una enfermedad potencialmente mortal? 2. ¿Se puede controlar con dieta y medicamentos? 3. Nombra 2 o más órganos que resultan dañados por la presión arterial alta.” (10)

4. Cuestionario de creencias sobre medicamentos (BMQ) y sus colegas desarrollaron la prueba BMQ para analizar las creencias de los pacientes sobre los medicamentos que pueden influir en la adherencia al tratamiento. Este test consta de dos partes: una que evalúa opiniones sobre la medicina en general, de 8 ítems (BMQGeneral) y otra que evalúa las opiniones de los pacientes sobre su tratamiento específico y que incluye 10 ítems (BMQ-Specific). (6,10)

Estos dos componentes se pueden utilizar juntos o por separado. La BMQ General incluye los temas "Daño" y "Cambio", mientras que la BMQ Específica incluye las categorías "Sugerido" para el medicamento y "Preocupación" por los efectos secundarios del medicamento. Esta categoría especial se puede utilizar en los grupos de diagnóstico y terapéutico reemplazando las palabras "enfermedad" y "fármaco" por el nombre específico. Cada ítem se califica mediante una escala Likert de cinco puntos (1 es totalmente en desacuerdo y 5 equivale a "muy de acuerdo"). (6,10)

"Existe una versión oficial en español de esta prueba. Se ha descubierto que una puntuación más alta en la categoría "deseo" se asocia con una mejor adherencia al tratamiento, mientras que una puntuación más alta en la categoría "preocupación" se asocia con un menor apego". (6)

BMQ-GENERAL
Abuso
Los médicos utilizan demasiados medicamentos. Los médicos confían demasiado en los medicamentos. Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos.
Daño
La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando. La mayoría de los medicamentos crean adicción. Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos. Los medicamentos hacen más mal que bien. Todos los medicamentos son venenos (tóxicos).
BMQ-ESPECÍFICO
Necesidad
Actualmente mi salud depende de [medicación]. Mi vida sería imposible sin [medicación]. Sin [medicación] estaría muy enfermo/a. En el futuro mi salud dependerá de [medicación]. [medicación] impide que mi [enfermedad] empeore.
Preocupación
Me preocupa tener que tomar [medicación]. A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de [medicación]. [medicación] es/son un misterio para mí. [medicación] trastorna/n mi vida. A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de [medicación].

Figura 2.

Cuestionario BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire)

Nota: Pages N, Merino I.V. Métodos para medir la adherencia terapéutica⁶.

5. Cuestionario Breve de la Medicación)

Este cuestionario examina el comportamiento del paciente en relación con la medicación y las barreras para el cumplimiento del tratamiento. Consta de tres partes: una que analiza los métodos de tratamiento y siete preguntas sobre la ingesta de medicación del paciente durante la semana anterior. La segunda parte trata sobre la creencia, dos preguntas sobre el efecto del tratamiento y el dolor de la enfermedad. Finalmente, la tercera parte trata sobre posibles problemas y recordar tomar medicamentos. (6)

La principal ventaja de esta prueba es que se puede utilizar para evaluar el cumplimiento de los pacientes que toman múltiples medicamentos y puede identificar variables que no se pueden resolver (por ejemplo, incluso si el problema es grave o regresa). y paciencia para facilitar su uso. Al identificar posibles problemas de cumplimiento, puede proporcionar orientación sobre posibles intervenciones. (6,10)

5. Inventario de Actitudes hacia la Medicación “DAI”

Este cuestionario autoadministrado fue diseñado para examinar la efectividad de los tratamientos en el campo de la psicología. Revisa actitudes y creencias sobre la medicina. Originalmente se desarrolló un cuestionario de 30 ítems (DAI-30), pero una versión de 10 ítems (DAI-10) es más común en la práctica clínica. Las declaraciones significativas deben clasificarse como verdaderas o falsas. Cada respuesta obtiene +1 si es correcta y -1 si es incorrecta. La puntuación final está entre -10 y +10. Una puntuación más alta indica una mejor actitud hacia las drogas psicoactivas. (6)

1. Para mí, lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F
2. Me siento raro/a (como un zombi) con la medicación	V	F
3. Tomo la medicación por decisión propia	V	F
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F
5. La medicación hace que me sienta más cansado/a	V	F
6. Tomo medicación solo cuando estoy enfermo/a	V	F
7. Me siento más normal con medicación	V	F
8. Es antinatural para mi cuerpo y mente estar controlado/a por medicación	V	F
9. Mis pensamientos son más claros con la medicación	V	F
10. Por estar con medicación, puedo prevenir estar enfermo	V	F
Nota: las frases únicamente se refieren a la medicación psiquiátrica que toma el paciente en el momento de contestar el test.		

Figura 3.

Cuestionario DAI – 10 (Drug Attitude Inventory)

Nota: Pages N, Merino I.V. Métodos para medir la adherencia terapéutica⁶.

6. Test del cumplimiento autocomunicado

Esto incluye preguntar al paciente sobre su adherencia al tratamiento. Al principio intentamos crear un ambiente de confianza evitando hacerle preguntas directas y facilitándole respuestas honestas. El problema de un paciente con la toma de medicamentos se analiza utilizando la siguiente palabra. «la mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos».(2)

Después de eso, se le pregunta al paciente: "¿Tiene problemas para entender su pregunta?" Si la respuesta del paciente es positiva, se considera no conforme. Pero si la respuesta es negativa, su violencia no puede descartarse por otras razones. Por eso insistimos en la pregunta: "¿Cómo se toma? ¿Todos los días, todos los días, todos los días, todos los días o un poco?" Finalmente, se realizó una tercera pregunta para valorar la respuesta del paciente: "Mucha gente tiene problemas después del tratamiento, ¿por qué no me cuentas cómo te va?". Si el paciente encuentra que tiene dificultades con alguna de las preguntas, se considera que no apoya el tratamiento. (2)

7. Hill-Bone Escala de Complacencia

Este cuestionario sólo puede utilizarse en pacientes con presión arterial alta. Este ensayo analiza las barreras para la adherencia y el comportamiento del paciente relacionados con tres aspectos del tratamiento antihipertensivo: ingesta de sodio, visitas posdoctorales y uso de medicamentos. En total contiene 14 ítems a responder en una escala Likert de cuatro puntos (nunca, a veces, a veces, siempre). (2)

"Esta escala fue validada en el nivel de atención primaria en 718 pacientes negros con cáncer y mostró buena consistencia interna ($\alpha=0,84$)". (10)

1. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva?
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar su medicación antihipertensiva?
3. ¿Con qué frecuencia ingiere comida salada?
4. ¿Con qué frecuencia añade sal o hierbas aromáticas a su comida antes de ingerirla?
5. ¿Con qué frecuencia come comida rápida?
6. ¿Con qué frecuencia coge la siguiente visita antes de salir del centro médico?
7. ¿Con qué frecuencia no acude a las citas programadas?
8. ¿Con qué frecuencia sale del dispensario sin obtener su medicación prescrita?
9. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicación?
10. ¿Con qué frecuencia se salta su medicación antihipertensiva durante 1 o 3 días antes de acudir a la visita?
11. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra bien?
12. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra mal?
13. ¿Con qué frecuencia toma la medicación antihipertensiva de otra persona?
14. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se preocupa menos de ello?

Figura 4.

Cuestionario Hill Bone Compliance

Nota: Pages P. Abordaje cualitativo y cuantitativo de la adherencia a los tratamientos farmacológicos.¹⁰

8. Escala informativa de cumplimiento de la medicación “MARS”

La Medication Report Scale (MARS) es un cuestionario de 10 ítems sobre creencias y barreras para la adherencia al tratamiento. Incluye una modificación de los cuestionarios DAI y Morisky-Green, cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10. Las puntuaciones más altas indican un mejor cumplimiento y, por tanto, beneficios al no proporcionar información simple sobre el nivel de estructura del tratamiento. La debilidad que se ha establecido sólo en psicología. (10)

En el estudio de Thompson, se encontró que era más confiable que el DAI, pero menos que la prueba de Morisky-Green. En cambio, la validez es similar a la del DAI, pero es mejor que la prueba de Morisky-Green en una muestra poblacional. Evaluar la adherencia al tratamiento en 525 pacientes ambulatorios con EPOC. (10)

1. ¿Olvida alguna vez tomar la medicación?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No
5. Tomo la medicación solo cuando me encuentro mal.	Sí	No
6. No es natural para mi mente y cuerpo estar controlado por la medicación.	Sí	No
7. Mi pensamiento está más claro si tomo la medicación.	Sí	No
8. Tomando la medicación, prevengo ponerme enfermo.	Sí	No
9. Me noto raro, como un zombi, con la medicación.	Sí	No
10. La medicación hace que me note cansado y lento.	Sí	No

Figura 5.
Cuestionario MARS

Nota: Pages P. Abordaje cualitativo y cuantitativo de la adherencia a los tratamientos farmacológicos.¹⁰

9. Test de Morisky-Green

Uno de los cuestionarios más populares y utilizados, en la práctica clínica y en la investigación, es el cuestionario Morisky-Green, debido a que ha sido validado en diversas patologías e implementado en diferentes áreas clínicas. La primera versión constaba de cuatro preguntas dicotómicas de sí o no para evaluar las barreras para mejorar la adherencia al tratamiento. En la literatura, esta prueba también se denomina Cuestionario de Adherencia a la Medicación (MAQ) o Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky (MMAS-4) de 4 ítems. (6,10)

Esta enfermedad ha sido confirmada en muchas enfermedades crónicas y poblaciones como: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, enfermedad de Parkinson, enfermedades cardíacas y pacientes ancianos con patologías crónicas. Este cuestionario incluía una pregunta de cuatro o ninguna respuesta sobre si tenían una adicción a drogas intermitente durante la entrevista clínica. Si las actitudes son inconsistentes, se considera que el paciente no cumple con el tratamiento. Si el paciente da la respuesta correcta a las cuatro preguntas, es decir, no/sí/no/no, se le considera partidario del tratamiento. (6,10)

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No

Figura 6.

Cuestionario de Morisky-Green

Nota: Pages N, Merino I.V. Métodos para medir la adherencia terapéutica.⁶

La prueba de Morisky original y sus versiones posteriores tienen una ventaja sobre otras preguntas porque son ampliamente utilizadas en diversas patologías, poblaciones y países, por lo que se utilizan en investigaciones generales. Además, tienen alta concordancia con datos obtenidos de dispositivos electrónicos o registros de altas médicas. Se recomienda el uso de ambas pruebas en la práctica clínica diaria. (6,10)

10. El Cuestionario Simplificado de Adherencia a la Medicación (SMAQ)

Se desarrolló y comprobó el cuestionario SMAQ en un extenso grupo de pacientes españoles con el objetivo de establecer el nivel de cumplimiento con el tratamiento antirretroviral. Se fundamenta en la prueba de Morisky-Green, aunque con ciertos cambios: se eliminó la pregunta 3 debido a que muchos pacientes con VIH son asintomáticos; se modificó la pregunta 4; y se incorporaron tres preguntas adicionales para recolectar información más precisa acerca de la adherencia al tratamiento. (6,10)

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? (Sí/No).
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? (Sí/No).
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal? (Sí/No).
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? (Sí/No).
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? (A: ninguna; B: 1-2; C: 3-5; D: 6-10; E: más de 10).
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación? (Días: ...).

Figura 7.

Cuestionario SMAQ

Nota: Pages N, Merino I.V. Métodos para medir la adherencia farmacológica.⁶

Se considera que el paciente no es adherente si responde de la siguiente manera a una o más de las cuestiones cualitativas: en la primera pregunta, sí; en la segunda, no; en la tercera, sí; y en la cuarta, sí. No es adherente si la respuesta a la pregunta 5 es C, D o E; o si la respuesta a la pregunta 6 supera los 2 días. La pregunta 5 puede considerarse semicuantitativa, dado que atribuye un porcentaje de cumplimiento terapéutico a cada respuesta: A se relaciona con una adherencia del 95-100%; B, del 85-94%; C, del 65-84%; D, del 30-64%; y, E, por debajo del 30%. (6,10)

11. Cantidad de medicamentos sobrantes

“Se refiere a identificar las unidades de dosificación (usualmente, comprimidos o cápsulas) que el paciente ha consumido entre dos citas previstas. Para ello, es necesario conocer la fecha de inicio de cada prescripción, así como que el paciente tenga más comprimidos que los que requiere y que proporcione el envase en cada visita”.(10,12)

Es claro que los comprimidos del embalaje pueden estar ausentes debido a que el paciente y otros familiares los han consumido, por pérdidas o por fallos en la dispensación farmacéutica. Otra opción es que el paciente se percate de que se le está supervisando y extraiga del recipiente los medicamentos que debería haber consumido para que el doctor conserve una "buena imagen" sobre él. Para prevenir tal circunstancia, es posible realizar el conteo de los comprimidos (RC)

en el hogar del enfermo de forma imprevista, o llamarle y solicitarle que él mismo determine los comprimidos que le restan. El problema de este procedimiento es que solo proporciona datos sobre la cantidad de comprimidos que no se han consumido, pero no sobre el perfil temporal, o sea, la forma en que se realiza el mal tratamiento. (13)

Cuando el RC muestra que se mantienen muchos más comprimidos de los que deberían, podemos inferir que hay un cumplimiento insuficiente. Este enfoque es el más empleado en la práctica clínica para evaluar el cumplimiento con el tratamiento con medicamentos; el porcentaje de cumplimiento (PC) para cada fármaco se determina de acuerdo al autor Gil Guillen utilizando la fórmula siguiente: (13)

$$PC = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos consumidos}}{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos que debería haber consumido}} \times 100$$

En cambio, Neus Pagès-Puigdemont y su equipo señalan que el conteo de medicamentos sobrantes facilita el cálculo del porcentaje de adherencia terapéutica a lo que se denomina (PAT) si se conoce el patrón de administración. Para llevar a cabo este cálculo, se debe utilizar la fórmula siguiente: (6,10)

$$PAT = \frac{\text{N}^\circ \text{ de unidades dispensadas} - \text{N}^\circ \text{ de unidades remanentes}}{\text{N}^\circ \text{ prescrito de unidades por día} \times \text{N}^\circ \text{ de días entre las dos visitas}} \times 100$$

Las dos fórmulas son sinónimas y conducen al mismo resultado, y de manera aleatoria, ambas admiten que un paciente es un buen cumplidor cuando toma entre el 80 y el 110 % de los medicamentos prescritos. Se considera hipo o hipercumplidor si se encuentra por debajo del 80% o superior al 110%, respectivamente. Este procedimiento puede finalizarse pidiendo que mencione la cantidad de comprimidos olvidados en la semana anterior. (13)

Este procedimiento ha sido ampliamente corroborado y se percibe como imparcial y confiable, por lo que históricamente se le consideró como el método de referencia hasta que surgió el MEMS®. Es asequible y sencillo de implementar, sin embargo, puede sobrevalorar la adherencia si el paciente se

priva deliberadamente de las unidades de medicamentos sobrantes. Además puede ser infraestimada dado que emplea la fecha de dispensación como factor determinante de la ecuación sin tener en cuenta la probabilidad de tener medicación adicional en el hogar. Además, este método, por sí mismo, tampoco proporciona datos acerca de la naturaleza del problema o qué patrón de omisión de dosis el paciente sigue. Normalmente se emplea tanto en el campo de la investigación clínica como en la práctica cotidiana de la medicina. (6,10)

12. Los electrodispositivos

Los dispositivos para supervisar el cumplimiento están incluidos en el embalaje de la medicación. Se les denomina Devices de Envasado Electrónico de Medicación o EMD. Es posible que posean uno o varios de los siguientes atributos: anotación de la fecha y hora de apertura del recipiente, avisos audiovisuales para indicar el instante de la próxima dosis, monitores digitales, seguimiento en tiempo real y retroalimentación acerca del nivel de adhesión. 12)

Los datos pueden ser descargados directamente del aparato o trasladados a un aparato del especialista en salud; estos sistemas facilitan la detección de si el fallo de adherencia es ocasional o persistente. Se presupone que la apertura del frasco o el sistema de empaquetado correspondiente simboliza la toma de la medicación, por lo que es un procedimiento bastante imparcial y algunos lo consideran el método de referencia actual para evaluar la adherencia. El elevado precio hace que este procedimiento solo se emplee en ensayos clínicos, y no se puede descartar que el paciente haya accionado el dispositivo de manera deliberada para replicar un patrón de cumplimiento de manera accidental sin consumir la medicación. (12)

13. Análisis de los registros de dispensación

El uso de los registros de dispensación como fuente de datos sobre el cumplimiento terapéutico ha experimentado un notable aumento con la digitalización de las prescripciones médicas y la vinculación de las bases de datos de diferentes niveles de atención médica. Para establecer el nivel de cumplimiento, se asume que el reemplazo de la medicación por el paciente

coincide con la toma de la medicación y que se toma la medicación tal como se ha indicado. (12)

El beneficio de este sistema radica en la facilidad para recopilar datos, si la dispensación se realiza de manera centralizada, lo que facilita la valoración de la adherencia a diversos tratamientos en grandes grupos de pacientes, lo que hace que su aplicación sea ampliamente utilizada en estudios científicos; no obstante, su aplicación es ampliamente utilizada en investigación; no obstante, su aplicación es ampliamente utilizada en investigación; no obstante, no obstante, su uso es ampliamente utiliza.(13)

Hay varios y distintos métodos para evaluar la adherencia al tratamiento. Se desconoce ningún método ideal, por lo que se aconseja la mezcla de diversas estrategias. Las alternativas más prácticas para su uso en el día a día de la Farmacia Comunitaria son el uso de encuestas entregadas por el paciente mismo y el estudio del registro de dispensaciones son los métodos más efectivos para evaluar la adherencia terapéutica. (16)

2.1.7 Factores relacionados con el cumplimiento

“La OMS categorizó los factores que influyen en la adherencia terapéutica en cinco dimensiones: aspectos socioeconómicos, aspectos vinculados al sistema de salud y sus profesionales, aspectos vinculados al tratamiento, aspectos vinculados a la patología y aspectos vinculados al paciente”. (16)

- **Factores socioeconómicos**

En este grupo, sobresale la relevancia del apoyo familiar y/o social del paciente. La ausencia de cobertura de salud, ser de una clase social baja o enfrentar dificultades económicas, por lo general, se han señalado como elementos adversos para la adherencia al tratamiento. Respecto a la circunstancia laboral, los resultados presentan contradicciones. (6)

Entre los factores que tienen un impacto significativo en la adherencia incluyen: una condición socioeconómica deficiente, la pobreza, el analfabetismo, un nivel educativo insuficiente, el desempleo, la ausencia de redes de soporte social efectivas, las condiciones de vida inestables, la distancia del centro de

tratamiento, el elevado costo del transporte, el elevado costo de los medicamentos, las condiciones ambientales variables, la cultura y las convicciones populares sobre la enfermedad y el enfermedad. (17)

- **Factores del sistema sanitario**

Uno de los elementos más determinantes en esta categoría es la relación entre el profesional de la salud y el paciente, tales como una insuficiente comunicación entre ambos, si el paciente no ha obtenido la información necesaria sobre su tratamiento y/o patología, además de una carencia de acceso a la atención sanitaria, servicios de salud poco avanzados con reembolsos insuficientes o ausentes de los planes de los seguros de salud, largos periodos de espera, horarios restringidos. (6,7)

- **Factores asociados con el tratamiento**

El surgimiento de efectos secundarios o tratamientos con directrices complicadas también pueden poner en riesgo la adherencia al tratamiento. En términos generales, la administración diaria en comparación con la administración múltiple diaria promueve la adherencia, al igual que la coformulación de medicamentos o las formulaciones depot, ya que posibilitan la ingesta de menos comprimidos o una menor frecuencia de administración. Sin embargo, la necesidad de un cierto método de administración (en ayunas, con alimentos grasos o de manera separada a otros medicamentos) puede deteriorar la adherencia al tratamiento, Existen ciertos elementos de la propia elaboración del medicamento que pueden alterar la adherencia, tales como el tamaño de los comprimidos, el gusto de la formulación, y la adherencia. (16)

“Las particularidades de las enfermedades y los tratamientos no son más relevantes que los elementos habituales que inciden en la adherencia al tratamiento, sino que alteran su impacto. Las medidas de adherencia deben ajustarse a los requerimientos del paciente para alcanzar una repercusión máxima”. (17)

- **Factores relacionados con la enfermedad**

La gravedad del padecimiento, su pronóstico o el efecto que puede afectar la calidad de vida también pueden alterar el comportamiento terapéutico de los pacientes. La falta de síntomas o la mejoría clínica de la enfermedad, pueden representar un obstáculo para un adecuado cumplimiento de la terapia. En cambio, cuando los síntomas se intensifican o la enfermedad misma causa un cierto nivel de discapacidad, usualmente se genera un efecto beneficioso en la adherencia al tratamiento. Los trastornos psiquiátricos también logran un adecuado cumplimiento. (17)

- **Factores que se relacionan con el paciente**

De los aspectos más analizados es la edad, se ha notado que, a mayor edad del paciente, la adherencia al tratamiento disminuye. El género y la educación también pueden tener un impacto, aunque los hallazgos son contradictorios respecto al estado civil. Algunas investigaciones sugieren que el matrimonio o la convivencia en pareja son elementos que favorecen una adecuada adherencia terapéutica. (17)

Los olvidos son una de las razones más comunes de la falta de adherencia. En relación con el impacto que el paciente tiene del tratamiento y la enfermedad en su adherencia terapéutica, los estudios son bastante consistentes: una falta de entendimiento de la enfermedad y/o su tratamiento, un malentendido en relación a la prescripción y las indicaciones del tratamiento, la ignorancia de las posibles repercusiones de la falta de adherencia, o concepciones de que el tratamiento puede ser tóxico o dañino, o estar agotado al consumir medicamentos, pueden impactar de manera negativa en la adherencia. Por otro lado, se ha observado que la confianza en el tratamiento con medicamentos, una fuerte motivación del paciente o una actitud de escepticismo hacia los tratamientos naturales pueden funcionar como facilitadores para un cumplimiento adecuado. (6,7)

Igualmente, la personalidad del paciente puede ser un elemento que modifique. Se ha identificado un perfil de individuo optimista, esperanzador, contento con la vida, con habilidades de autocontrol y habilidad para manejar el diagnóstico como elementos positivos. Por otro lado, la ausencia de autovaloración, un

pensamiento desolador, una postura desafiante, cínica o autodestructiva pueden impactar de manera adversa en la adherencia al tratamiento. Finalmente, se ha descrito ampliamente el abuso de drogas, tabaco o la adicción al alcohol como obstáculos para una adecuada adherencia. (17)

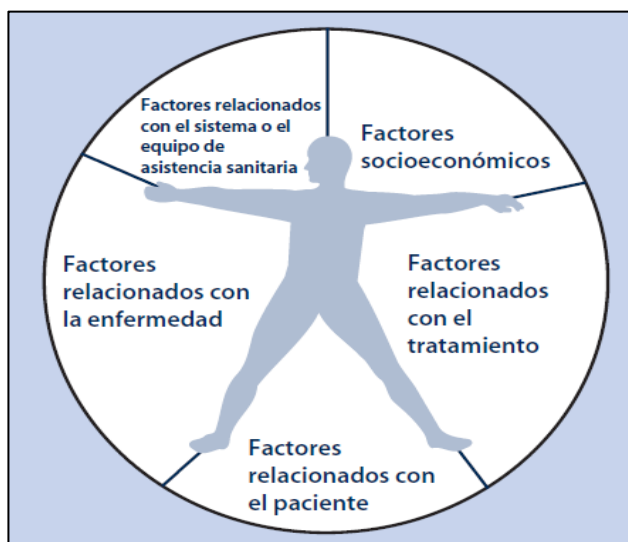


Figura 8.

Las cinco dimensiones del cumplimiento y/o adherencia terapéutica

Nota: Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción.⁷

2.1.8 Factores asociados al incumplimiento del tratamiento farmacológico

Actualmente, la falta de cumplimiento se asocia con sufrimiento personal, peores resultados de salud y una carga significativa para los costos y presupuestos de atención médica. En general hasta 12500 muertes prematuras por año en los EE.UU. y 200000 en la Unión Europea, pueden estar relacionadas con la falta de cumplimiento y/o adherencia. Estimaciones más generales muestran que casi el 50 % de los pacientes no siguen las recomendaciones de tratamiento; cuando los regímenes preventivos o de tratamiento son complejos y/o requieren cambios en el estilo de vida y modificación de los hábitos existentes, la falta de cumplimiento puede alcanzar hasta el 70%. (14)

Varios autores estudiaron los factores que se asocian a una mala adherencia o incumplimiento de la medicación en pacientes con diferentes enfermedades crónicas entre los cuales podemos mencionar los siguientes:

- ❖ **Edad:** Shankari et al¹⁵ encontró que la edad más joven se asoció a la falta de adherencia a las estrategias de prevención del accidente cerebrovascular (OR=1,04; IC 95%=1,01-1,08); este resultado es similar al encontrado por Valdés y Llorca et al¹⁶ donde el tener menor edad se asoció a la no adherencia a los medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas.
- ❖ **Sexo:** Zeballos ME¹⁷ encontró que el sexo femenino se asoció con el abandono (incumplimiento) del tratamiento antituberculoso (OR:1.57/1.07-2.31).
- ❖ **Nivel educativo:** En el estudio de Zeballos ME¹⁷ se encontró que el tener máximo secundaria incompleta fue un predictor de abandono del tratamiento antituberculoso (OR:2.51/1.82-3.45).
- ❖ **Conocimiento sobre la medicación:** Shankari et al¹⁵ encontró que los sujetos que carecían de conocimientos sobre la medicación de prevención cerebrovascular tenían menos probabilidades de cumplir con los medicamentos (OR = 3,47; IC del 95 % = 1,55-7,74).
- ❖ **Ingreso económico:** Shankari et al¹⁵ en su estudio encontró que tener mayores ingresos (OR=2,40; IC 95%=1,09-5,25) se asociaron con la falta de adherencia a la medicación de prevención de accidente cerebrovascular; mientras que en el estudio de Zeballos ME¹⁷ se obtuvo que el tener un trabajo/ingreso inestable se asoció con el abandono de la terapia antituberculosa (OR:1.42/1.01-2.01). resultado similar al anterior obtuvo McAlister et al¹⁸ donde los pacientes con ingresos más bajos (< 30.000 dólares al año) se asoció con peores tasas de adherencia (aOR 0,2, IC del 95 % 0,1).
- ❖ **Dificultad con la medicación:** Valdés y Llorca C et al¹⁶ encontró que las personas que tenían una dificultad con la medicación se asociaron a la no adherencia a los medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas que acuden a farmacias en España.

Pese a la exhaustiva revisión bibliográfica no se encontraron estudios realizados en pacientes con COVID-19 donde se analicen los factores de riesgo asociados al no cumplimiento de la medicación, esto puede deberse a que la mayoría de

los estudios disponibles trabajaron con pacientes hospitalizados y el objetivo principal de los mismos fue medir la eficacia de los tratamientos contra la infección por SARS-Cov-2.

2.1.9 Intervenciones para mejorar el cumplimiento y/o adherencia farmacoterapéutica

Frecuentemente, la habilidad de los pacientes para mantener los tratamientos de la mejor manera se ve afectada por más de un obstáculo. Las acciones para fomentar la adherencia necesitan varios elementos para vencer estos obstáculos y los expertos en salud deben adherirse a un procedimiento sistemático para analizar todas las barreras potenciales. (19)

Se ha comprobado que diversas acciones como la educación en el autocuidado, programas de administración de farmacias, protocolos de intervención para enfermeras, farmacéuticos y otros profesionales no médicos, además de los recordatorios y otros, son eficaces para incrementar significativamente la adherencia terapéutica, aunque se utilizaron en conjunto para obtener una eficacia restringida. Por otro lado, se ha notado que las estrategias más eficaces son las de varios niveles que se centran en más de un factor con más de una intervención. (17)

“Existen una serie de aspectos importantes en las intervenciones encaminadas a mejorar la adherencia las cuales se mencionan a continuación”: (19)

- Es necesario comprender y respaldar al paciente, a pesar de que haya pruebas de incumplimiento, sin juzgarlo ni responsabilizarlo.
- Es necesario personalizar las intervenciones según las particularidades individuales del paciente.
- Es crucial mantener una relación apropiada entre el profesional y el paciente para formular estrategias terapéuticas que promuevan la adherencia.
- Las medidas para potenciar la adherencia deben ser incorporadas con facilidad en la rutina diaria para alcanzar al máximo número de pacientes.

- La implicación de diversos expertos y la gestión multidisciplinar son esenciales en la prevención, identificación y tratamiento del incumplimiento terapéutico.
- Resulta crucial sostener las intervenciones a lo largo del tiempo, dado que la adherencia es cambiante, varía y se ha comprobado que se reduce con el paso del tiempo.¹⁹

“En la literatura se presentan diversas maneras de organizar las intervenciones, dado que su agrupación es complicada debido a su diversidad. Una manera de categorizarlas podría ser: técnicas, informativas/educativas, conductuales, de apoyo familiar/social y orientadas al profesional de la salud”. (19)

a) Medidas técnicas (10,19)

Es posible incluir la simplificación de la terapia, el uso de alertas como el uso de pastilleros y los sistemas de dosificación personalizados (SPD). La complejidad del tratamiento con medicamentos está directamente vinculada al incumplimiento, por lo que tácticas orientadas a la simplificación incrementarían la adherencia. La reducción del número de medicamentos, la reducción de las dosis diarias, la interrupción de fármacos innecesarios y/o de escasa utilidad terapéutica, y la reducción del tiempo de los tratamientos son ejemplos de medidas que se pueden tomar en este contexto. (16)

Los recipientes monodosis con recordatorios diarios en el blíster, así como el uso de pastilleros o aplicaciones con recordatorios electrónicos, pueden simplificar la adherencia al tratamiento. Los EMD son recipientes que incluyen una alerta que señala el momento de la siguiente dosis y/o un indicador que señala la última vez que se abrió el recipiente. Su aplicación se limita al contexto de los ensayos clínicos. Además, hay aplicaciones de salud para smartphones y tabletas que funcionan como recordatorios para la ingesta de fármacos. (17)

b) Intervenciones educativas

La información que el especialista en salud brinda a los pacientes juega un rol crucial en el cumplimiento. En este contexto, todas las medidas enfocadas en

incrementar la comprensión acerca de su enfermedad, las posibles complicaciones y el tratamiento prescrito buscan potenciar la adherencia. (16)

Es importante informar sobre el tratamiento al paciente, su inicio, su modo de actuación, la importancia de seguir la posología, los riesgos de una inadecuada adherencia, además del nombre de los fármacos, la dosis, las interacciones con otros fármacos o alimentos y/o los efectos adversos. Al reportar efectos secundarios, nos enfocaremos en aquellos que se presentan con mayor frecuencia, proporcionando alguna recomendación para mitigarlos. Además, se debería reportar las reacciones adversas severas donde se requiere una intervención inmediata, pero siempre evitando el alarmismo. (16)

Los profesionales de la salud, como médicos, farmacéuticos, personal de enfermería o psicólogos, pueden realizar la información de manera individual o grupal. Además, resulta crucial adaptarla a las particularidades del paciente y es crucial llevarla a cabo de manera oral y escrita, ofreciendo al paciente un número de contacto para que pueda resolver las interrogantes que puedan presentarse más adelante. (17)

c) Medidas del comportamiento (19)

Se fundamentan en fortalecer o alterar el comportamiento y empoderar al paciente para involucrarlo en su proceso de terapia. Cuando el paciente piensa que el tratamiento sugerido va a tener un impacto positivo en el progreso de su proceso y se siente responsable de él, suele seguirlo con mayor fidelidad. Por esta razón, las acciones orientadas a potenciar la habilidad del paciente para gestionar su proceso mediante métodos de responsabilidad, autocontrol y fortalecimiento del comportamiento pueden llevar a la mejora de la adherencia terapéutica.

Además, uno de los medios más eficaces para los expertos en salud para fomentar un cambio en el comportamiento del paciente es la entrevista clínica de motivación. Es un método que asiste al profesional en la mejora de la relación terapéutica y busca generar un cambio en la conducta del paciente, en el que el profesional de la salud asiste al paciente, combinando habilidades de buena

escucha y orientación especializada, enfocado en potenciar la motivación interna del paciente hacia la transformación. (19)

d) Actividades de apoyo familiar/social

Varios estudios evidencian que los individuos que residen en soledad tienen un mayor índice de incumplimiento, mientras que el respaldo familiar o social promueve el cumplimiento del tratamiento. Las estrategias que involucren a la familia o a la comunidad en la enfermedad y en el tratamiento podrían incrementar el cumplimiento, además de programas de asistencia domiciliaria, la asignación de ayudas para el pago de medicamentos y la prescripción de fármacos con una relación más favorable entre costo y beneficio. (11)

El respaldo social (esto es, el apoyo informal o formal que los pacientes reciben de otros integrantes de su comunidad), se ha documentado sistemáticamente como un elemento relevante que influye en los resultados de salud y en las conductas. Además, se ha informado que se incrementa el cumplimiento de las recomendaciones prescritas para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como diabetes, hipertensión, epilepsia, asma y infección por VIH/SIDA, así como de ciertas medidas preventivas, como las regulaciones para la detección de cáncer de mama y el monitoreo de los frotis irregulares de Papanicolaou. Hasta ahora, no se ha evidenciado que el respaldo social influya en el cumplimiento de los tratamientos para el cese del hábito de fumar. (17)

Los grupos de medicación y los grupos de apoyo de colegas o comunidad son ejemplos destacados de programas comunitarios implementados exitosamente. Las metas de estos programas incluyen. (5)

- Fomentar el compartir las vivencias de enfrentar una enfermedad y su manejo
- Ofrecer información médica completa • brindar datos médicos completos
- Fomentar la responsabilidad de los pacientes en cuanto a su propio cuidado.¹⁹

La OMS, los ministerios de salud y las entidades de desarrollo desempeñan un papel crucial al impulsar y coordinar las campañas comunitarias destinadas a

tratar los factores socioeconómicos que inciden en el cumplimiento de los tratamientos. (17)

e) Actuaciones orientadas a los equipos de apoyo e intervención

Dicho grupo abarca medidas orientadas a asistir a los profesionales de la salud como médicos, enfermeras o farmacéuticos a incrementar la adherencia del paciente mediante programas educativos sobre técnicas de comunicación y enseñanza o estrategias de comportamiento, usualmente fundamentadas en recordar al médico la importancia de implementar acciones preventivas con sus pacientes. (19)

Expertos deben tener acceso a formación especializada en la administración de la adherencia terapéutica y los sistemas en los que laboran deben diseñar y respaldar sistemas de prestación que alcancen este propósito. Para capacitar a los profesionales sanitarios es necesario disponer de una "caja de herramientas de guía sobre adherencia terapéutica" que sea flexible a diversos contextos socioeconómicos, que evalúe de manera sistemática, proponga intervenciones y monitoree la adherencia de los pacientes. (17)

Mejorar la accesibilidad y la continuidad asistencial, facilitar visitas no programadas o ayudar en el acceso a la medicación (por ejemplo, ampliando los horarios del servicio de farmacia o con dispensación domiciliaria, etc.) constituyen intervenciones que pueden ayudar a los pacientes a mejorar el cumplimiento terapéutico. (19)

2.1.10 Cloroquina e Hidroxicloroquina como tratamiento para el COVID-19

La infección por el virus SARS-CoV-2, ha causado casos generalizados de la enfermedad donde muchos han resultado en hospitalización y muerte.³ Hoy en día, a pesar de que existen numerosas investigaciones en marcha, no hay tratamientos cuya eficacia para luchar contra esta enfermedad se haya comprobado. (12)

Previamente, se había evidenciado que la cloroquina (CQ) es efectiva in vitro contra el SARS-CoV, impidiendo la infección de células Vero tanto en su momento inicial como posteriormente con concentraciones micromolares bajas.

El procedimiento de acción consiste en impedir la infección celular al incrementar el pH endosómico necesario para la unión entre virus y célula, además de interrumpir la glucosilación de los receptores virales en las células. Además de su acción antiviral, la CQ y sus similares poseen una actividad inmunomoduladora, la cual puede potenciar su efecto antiviral en vivo mediante síntesis. Basándose en la evidencia clínica y preclínica existente, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC en inglés) de China empezaron a sugerir el uso de fosfato de CQ en el tratamiento de afecciones neumológicas. (20)

La hidroxiclороquina (HCQ) es un metabolito seguro y soluble de la cloroquina (CQ). Se ha investigado la capacidad antiviral de la CQ desde la década de 1960 y recientemente, tanto la CQ como la HCQ se han empleado para tratar la malaria y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{18,19} Los dos fármacos son accesibles y están ampliamente disponibles a nivel global, además sus perfiles de seguridad están definidos y investigaciones in vitro han demostrado su posible actividad frente a diversas cepas de virus, incluyendo el coronavirus SARS-CoV, su empleo durante la crisis del COVID-19 fue autorizado por la Administración de Alimentos y Drogas. (20)

a. Eficacia y seguridad de la Cloroquina e Hidroxiclороquina

En el transcurso de la pandemia se llevaron a cabo diversas investigaciones que evaluaron la **efectividad y seguridad** de la cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de los pacientes con COVID-19, la mayoría de las cuales se fundamentan principalmente en informes preliminares de ensayos clínicos o grupos de pacientes, los cuales citaremos a continuación:

Huang et al¹, realizaron un ensayo clínico aleatorizado del 7 de enero de 2020 al 15 de febrero de 2020 para evaluar la eficacia y seguridad de la Cloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19, que contrastó CQ administrada dos veces al día, 500 mg, por vía oral durante 10 días, con lopinavir/ritonavir administrado dos veces al día, 400/100 mg, por vía oral durante 10 días, en 22 pacientes seleccionados de manera aleatoria. (19)

La investigación de Gao y colaboradores despertó el interés en la cloroquina para el tratamiento de la infección por COVID-19. Esta investigación fue la primera en evidenciar una disminución en el tiempo de permanencia en el hospital y en optimizar la evolución de la neumonía. Su informe inicial se fundamenta en el estudio de 100 pacientes de diversas investigaciones llevadas a cabo en China. (12)

Los hallazgos iniciales del estudio indicaron la aparición de sucesos adversos no graves (vómito, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea y picazón) que son habituales en pacientes con COVID-19. El grupo que recibió CQ mostró un resultado negativo en la prueba RT-PCR específica para SARS-CoV-2 el día dos de la terapia, sin embargo, a los 13 días todos los pacientes dieron negativo; en el grupo de control, los resultados negativos se registraron en el día 14, los pacientes que recibieron tratamiento con CQ obtuvieron el alta hospitalaria más rápido, según los datos de imágenes torácicas. (1,2)

En julio de 2020, *Gautret et al*⁴, divulgaron resultados preliminares de un ensayo no aleatorizado abierto realizado en 36 participantes. La investigación se llevó a cabo en un centro de Marsella y comparó la HCQ versus ningún tratamiento (controles). Los pacientes tenían en promedio 45 años, la mayoría eran mujeres y el 16.7% eran asintomáticos. Los 20 participantes que recibieron tratamiento con HCQ (200 mg tres veces al día durante 10 días) tuvieron una concentración sérica de 0.46 mg/ml del medicamento y 6 de estos requirieron azitromicina para prevenir la sobreinfección bacteriana. En el seguimiento de 6 días, el 70% de los pacientes con HCQ, incluidos los que recibieron antibiótico, presentaron cura de la infección por SARS-CoV-2, mientras que solo el 12.5% de los controles presentaron este desenlace.

El estudio retrospectivo realizado por *Magagnoli et al*, en el año 2020, incluyó datos de 368 pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 en centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EE. UU.; allí 97 pacientes recibieron HCQ; 113, HCQ más azitromicina, y 158, cuidado estándar. Las tasas de mortalidad en los grupos que recibieron HCQ, HCQ con azitromicina y cuidado estándar fueron 27,8 %, 22,1 % y 11,4 %,

respectivamente, mientras que las tasas de ventilación mecánica fueron 13,3 %, 6,9 % y 14,1 %, respectivamente. El riesgo de morir fue mayor en el grupo que recibió HCQ (HR: 2,61; IC95% 1,10-6,17) en comparación con el grupo de cuidado estándar y no se presentaron diferencias en el riesgo de ventilación entre los grupos. (2,5)

Por otro lado, *Self WH et al.*³ realizó el estudio ORCHID que fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego y aleatorizado que comparó hidroxicloroquina versus placebo entre adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria por COVID-19 en 34 pacientes de la red PETAL entre el 2 de abril de 2020 y el 19 de junio de 2020. Los participantes elegibles fueron asignados al azar de forma doble ciego a hidroxicloroquina o placebo en una proporción de 1:1, estratificados según el hospital participante.

La primera dosis del fármaco del ensayo se administró dentro de las 4 horas posteriores a la aleatorización. Los pacientes asignados al grupo de hidroxicloroquina recibieron 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina en forma de píldora dos veces al día durante las primeras 2 dosis y luego 200 mg en forma de píldora dos veces al día durante las 8 dosis siguientes, para un total de 10 dosis durante 5 días. Los pacientes asignados al grupo de placebo recibieron el mismo placebo con la misma frecuencia de dosificación. El ensayo concluyó que entre los adultos hospitalizados con una enfermedad respiratoria por COVID-19, el tratamiento con hidroxicloroquina, en comparación con el placebo, no mejoró significativamente el estado clínico el día 14. Estos hallazgos no respaldan el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de la COVID-19 entre adultos hospitalizados. (3)

En el estudio de *Borba et al*, un ensayo clínico paralelo, de doble ciego, aleatorizado y en fase IIb-se evaluó la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de CQ como terapia complementaria en 81 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en Brasil. Los participantes elegibles fueron asignados para recibir por vía oral o por sonda nasogástrica dosis altas (600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g) o bajas de CQ (450 mg durante 5 días,

dos veces al día solo el primer día, o dosis total de 2,7 g); todos los pacientes recibieron ceftriaxona, oseltamivir y azitromicina. (2)

El grupo de dosis alta presentó duración del intervalo QT superior a 500 ms (25 %) y una tendencia hacia una mayor letalidad (17 %) respecto a la dosis más baja; la tasa de mortalidad fue del 13,5 % (IC95 %: 6,9-23,0). De 14 pacientes con muestras pareadas, la secreción respiratoria en el día 4 fue negativa solo en un paciente. Los resultados preliminares sugieren que la dosis más alta de CQ (régimen de 10 días) se asocia con riesgos de seguridad, pero es importante mencionar que todos los pacientes recibieron otros medicamentos (azitromicina, oseltamivir, ceftriaxona) que pueden contribuir a un intervalo QT prolongado, razón por la cual se detuvo prematuramente el reclutamiento de pacientes para este grupo. (2)

El estudio de *Lane et al*, realizó una revisión sobre la seguridad de la HCQ, sola y en combinación con azitromicina, y encontraron que la información provenía de 14 fuentes de datos de registros médicos electrónicos y reportes de seguridad de Alemania, Japón, Países Bajos, España, Reino Unido y EE. UU. En dicho estudio se incluyeron datos de 323.122 pacientes que recibieron HCQ y azitromicina y 351.956 que recibieron HCQ y amoxicilina, evidenciando que la primera combinación se asocia a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a los 30 días (HR: 2,19; IC95 %: 1,22-3,94), dolor de pecho/angina (HR: 1,15; IC95 %: 1,05-1,26) y falla cardiaca (HR: 1,22; IC95 %: 1,02-1,45). (2)

En el estudio de EPICOS la (HQ), se administró en comprimidos de 400mg en una dosis de 1/2 comprimido una vez al día a personal de salud como profilaxis, donde el fármaco control fue un Placebo. (20)

b. Efectos adversos de la Hidroxicloroquina²¹

Como 4-aminoquinolina parecida a la cloroquina, tiene propiedades antimaláricas e inmunosupresivas. Como inmunosupresor, obstaculiza la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos y reduce las reacciones de complemento antígeno-anticuerpo. Este medicamento se utilizó inicialmente como antimalárico, pero posteriormente se ha utilizado para afecciones autoinmunes. (21)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), pone en alerta acerca de la posible prolongación del intervalo QT por la hidroxiclороquina. Se consideran grupos de riesgo a los pacientes con síndrome de QT largo congénito, desequilibrio hidroelectrolítico no ajustado, cardiopatía o tratamiento conjunto con fármacos (como azitromicina) que pueden extender dicho intervalo. Este peligro se incrementa con dosis elevadas. (21)

Durante el tratamiento, son frecuentes los trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea). También se han descrito hipoglucemia, discrasias sanguíneas, cefalea, sordera, acúfenos, alteración de la función hepática y fotosensibilidad. El tratamiento podría exacerbar los cuadros de porfiria, psoriasis y miastenia gravis. Existen casos de reacciones leves en forma de exantema morbiliforme, reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome de hipersensibilidad sistémico inducido por fármacos o síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y anafilaxia.

2.1.11 COVID-19 en personas con tratamiento antirretroviral

Dentro del marco de la reciente pandemia de coronavirus (COVID-19), los expertos en infectología del VIH notaron durante la semana del 9 al 15 de marzo que en pacientes con VIH bajo tratamiento antirretroviral (TAR) que habían ingresado a la red de salud pública con síntomas compatibles con COVID-19, mostraban una gravedad aparentemente reducida (comunicación personal [CP]). Además, indicaban que el número de ensayos diagnóstico para el SARS-CoV-2 no era superior en los pacientes con VIH que en el resto de la población. (20)

Dado que no se ha evidenciado una correlación directa entre la evolución clínica de la enfermedad COVID19 y el nivel de viremia, actualmente se sostiene que los síntomas graves en al menos un conjunto de pacientes están vinculados con una tormenta de citoquinas generada en el marco del síndrome de distrés respiratorio agudo y provocan una disminución de la función pulmonar. (22)

El Tenofovir y la Emtricitabina forman parte de la categoría de fármacos denominados inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos y nucleósidos (NRTI), que funcionan al disminuir la difusión del VIH en el

organismo. En la investigación EPICOS de múltiples centros llevada a cabo en profesionales de la salud, se utilizó el Tenofovir Disoproxilo/Emtricitabina (TDF/FTC), en forma de profilaxis en comprimidos de 200 mg/245 mg a una dosis diaria de comprimido. (23)

2.1.12 Personal Sanitario y la enfermedad por SARS-CoV-2

El impacto en el personal de salud por el SARS-CoV-2 es particularmente significativo por diversas razones. En lugares donde la incidencia de COVID-19 es alta, es necesario el involucramiento de personal de salud para poder satisfacer las necesidades de atención que surgen. La falta de trabajo y la exigencia de aislamiento por 14 días disminuyen los escasos recursos humanos existentes para gestionar la epidemia. Además, el personal de salud que padece una enfermedad asintomática tiene la capacidad de transmitir la enfermedad de forma inadvertida a los pacientes que atiende, contribuyendo así a perpetuar la epidemia en grupos más vulnerables. (22)

Habiendo revisado la literatura se encontraron **estudios de profilaxis** realizados en trabajadores de la salud con cloroquina e hidroxiclороquina entre los cuales podemos mencionar los siguientes:

Chan & Su (2020), basándose en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con CQ, junto con la profilaxis con inhibidores de neuraminidasa en brotes de Influenza (donde la administración de estos fármacos disminuyó el riesgo de desarrollar influenza), sugieren que la profilaxis para COVID-19 consiste en usar CQ en dosis de 8mg/kg/día durante 3 días, después de la exposición si se encuentra asintomático, siendo esta una alternativa apropiada de profilaxis para COVID. En situaciones sintomáticas o de exposición prolongada, los autores proponen un uso "crónico" de CQ con una dosis inicial de 500 mg/día en grupos de alto riesgo con área de transmisión local durante 30 días, seguida de una disminución a 250 mg/día; este último método se fundamenta en la reducción a 250 mg/día. Este último esquema se fundamenta en el uso de CQ de manera "crónica" (2,5)

Abella et al⁸ (2020), llevaron a cabo un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, examinando la eficacia y seguridad de la

hidroxicloroquina en comparación con el placebo para la profilaxis previa a la exposición al SARS-CoV-2 en empleados sanitarios. El estudio seleccionó de manera aleatoria a 132 profesionales de la salud hospitalaria de tiempo completo (médicos, enfermeras, asistentes de enfermería certificados, técnicos de emergencia y terapeutas respiratorios), de los cuales 125 inicialmente eran asintomáticos y mostraron resultados negativos para el SARS-CoV-2 a través de una sonda nasofaríngea.

Se descubrieron diferencias notables en las tasas de infección entre los participantes seleccionados al azar para recibir hidroxicloroquina y los que recibieron placebo (4 de 64 [6,3 %] en contraposición a 4 de 61 [6,6 %]; $P > 0,99$). Los efectos secundarios leves fueron más frecuentes en los individuos que consumieron hidroxicloroquina en comparación con el placebo (45% versus 26%; $P = 0,04$); las tasas de interrupción del tratamiento fueron parecidas en ambos brazos (19% versus 16%; $P = 0,81$). La variación media en el QTc (desde el inicio hasta la evaluación de 4 semanas) no se difirió entre los brazos. De los 8 individuos que obtuvieron resultados positivos para el SARS-CoV-2 (6,4%), 6 desarrollaron síntomas virales; ninguno necesitó ser hospitalizado y todos se recuperaron clínicamente. (8)

Por otro lado, *Rajasingham et al*⁹ (2021), también realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en trabajadores de la salud, estudiando a la hidroxicloroquina como profilaxis previa a la exposición a la enfermedad por coronavirus (COVID-19). El estudio incluyó a 1483 trabajadores de salud con exposición continua a personas con SARS-CoV-2, incluidos aquellos que trabajan en departamentos de emergencia, unidades de cuidados intensivos, salas hospitalarias de COVID-19 y socorristas. Los participantes de Estados Unidos y de la provincia de Manitoba en Canadá recibieron una dosis de carga de hidroxicloroquina de manera aleatoria, y posteriormente 400 mg una o dos veces a la semana durante un periodo de 12 semanas. (8)

La incidencia para COVID-19 (enfermedad compatible sintomática o confirmada por laboratorio) fue de 0,27 eventos/persona-año con hidroxicloroquina una vez a la semana y de 0,28 eventos/persona-año con hidroxicloroquina dos veces por

semana en comparación con 0,38 eventos/persona-año con placebo. Para la profilaxis con hidroxicloroquina una vez a la semana, el índice de riesgo fue de 0,72 (IC del 95 %, 0,44–1,16; P = 0,18) y para la profilaxis dos veces por semana fue de 0,74 (IC del 95 %, 0,46–1,19; P = 0,22) en comparación con placebo. Las concentraciones de hidroxicloroquina no difirieron entre los participantes que desarrollaron una enfermedad compatible con COVID-19 (154 ng/ml) y los participantes sin COVID-19 (133 ng/ml; P = 0,08). El estudio concluyó que la profilaxis previa a la exposición con hidroxicloroquina una o dos veces por semana no redujo significativamente la enfermedad por COVID-19 o compatible con COVID-19 confirmada por laboratorio entre los trabajadores de la salud. (9)

2.1.13 Estrategias para fomentar la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en ensayos clínicos

El propósito de los ensayos clínicos (EC) es brindar a los pacientes las terapias clínicas más seguras y potencialmente más eficaces, lo que requiere el cumplimiento de rigurosos principios éticos y científicos. La supervisión de la seguridad del producto en investigación se fundamenta en la comunicación de los sucesos adversos (sic) ocurridos durante la ejecución de las investigaciones clínicas. Esto se debe a que todos los fármacos pueden generar efectos secundarios, y se requiere determinar si este puede contrarrestar el efecto positivo que genera. (23)

Los datos esenciales que respaldan la eficacia (beneficio) y la seguridad (riesgo) en seres humanos se adquieren durante los ensayos clínicos; por lo tanto, detectar cualquier suceso negativo, ya sea vinculado o no con el producto, es una meta constante de estos estudios. La técnica para categorizar la frecuencia, duración, intensidad y severidad de los sucesos adversos en los Electrocardiogramas debe ser exacta. Como autoridad reguladora de medicamentos (ARM) en Cuba, el Centro estatal para el control de medicamentos y diagnosticadores (CECMED) tiene la responsabilidad de asegurar la protección, derechos y ventajas de los individuos (voluntarios saludables y pacientes) que participan en los ensayos clínicos. (23)

“Hoy en día, la cantidad, complejidad y evolución de los estudios clínicos requieren la definición de los requisitos para que la ARM supervise los sucesos adversos que ocurren durante la realización de los ensayos clínicos (Fases I, II y III), y para ello, se estableció la Regulación no. 45-2007 emitido por CECMED”.

A pesar de que la información acerca de la seguridad de un fármaco es un tema crucial, hay pruebas bibliográficas actuales de que los informes de sucesos adversos (sic) en los EC suelen ser insuficientes, lo que complica las búsquedas sistemáticas de reacciones adversas o, incluso, hace casi inviable realizar comparaciones entre diferentes EC. (23)

2.2 Hipótesis

El cumplimiento farmacoterapéutico en los profesionales sanitarios es superior al 80% y los principales factores de riesgo para el incumplimiento son la edad y la presencia de eventos adversos relacionados con la toma de la medicación.

2.3 Marco Contextual

2.3.1 Municipio de Sucre

El municipio de Sucre ubicado en la Provincia Oropeza del Departamento de Chuquisaca, perteneciente al Estado Plurinacional de Bolivia y cuenta con una población de 859.909, según el Plan de Desarrollo Municipal (PDM). La Sección Municipal de Sucre, cuenta con 8 Distritos municipales, 5 corresponden a la ciudad de Sucre y 3 al área rural del Municipio. (24)

2.3.2 Red de servicios de salud

La Red de servicios de salud del municipio de Sucre, está distribuida en 5 distritos urbanos y 3 periurbanos en área rural, cada uno de ellos con centros de salud de primer nivel:

- **Distrito 1:** Centro de salud Central Plazuela Zudañez, Mercado Central y San Roque.
- **Distrito 2:** Mercado Minorista, Centro de Salud Integral Luis Espinal, El Morro, Garcilazo Bajo, Santa Bárbara Norte, Centro de Salud Integral Casegural, Villa Armonía y Villa Margarita.

- **Distrito 3:** Centro de salud Integral Belén, Valle Hermoso, Villa Lajastambo, Estados Unidos y Centro de Salud el Rollo.
- **Distrito 4:** Centro de Salud Villa Rosario, Los Ángeles y Centro de Salud El Palmar.
- **Distrito 5:** Centro de Salud Integral Azari, San José, Japón y Villa Copacabana
- **Distrito 6:** Centro de Salud Alegría, la Barranca, Llimpi, Qhora Qhora, Qhochis, Sonqochipa, Arabate, Guadalupe y Huancapampa.
- **Distrito 7:** La Palma, Chaco, Chuqui Chuqui, Surima, Imilla Huañusqa, Soico, Kantu Molino, Kacha Kacha.
- **Distrito 8:** Potolo, Punilla, Chaunaka, Maragua y Kila Kila.

2.3.3 Facultad de Medicina

La Facultad de Medicina perteneciente a la Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca, fue fundada en por tres profesores, los doctores, Manuel Cuellar, Héctor Vásquez y Gerardo Vaca Guzmán, donde actualmente funcionan los consultorios externos ubicados en la calle Colon esquina Rene Moreno.

La facultad de medicina proporcionó 4 ambientes de consultorios externos para llevar a cabo el reclutamiento como el control de los participantes. Uno de los ambientes fue acondicionado para realizar la toma de sangre de los candidatos y realizar las pruebas bioquímicas para su inclusión o descarte del estudio. En otro de los ambientes se realizaron electrocardiogramas a los participantes al inicio y en cada control programado, siempre velando por la salud y seguridad de los mismos.

Los otros dos ambientes eran consultorios donde se procedía a medir los signos vitales del participante, la agudeza visual con cartilla de Snellen y campos visuales. Por otro lado, se procedía a realizar un cuestionario sobre la toma de medicación y la presencia de efectos adversos relacionados con la misma; y por último se procedía al recuento de medicación de cada medicamento y la proporción de nuevos frascos con la medicación hasta el siguiente control.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación

3.1.1 Enfoque de la investigación

El presente estudio tuvo un enfoque Cuantitativo puesto que se recurrió a la recolección de datos con base a la medición numérica y análisis estadístico permitiendo analizar y medir frecuencias y distribuciones porcentuales de las variables y a la utilización de herramientas estadísticas.

3.1.2 Tipo y diseño de la investigación

El estudio fue de tipo: observacional, descriptivo con un componente analítico y de corte transversal.

- **Observacional:** Porque no se manipularon las variables de exposición, solo se limitó a la **observación de datos obtenidos del cumplimiento farmacológico** de los participantes que eran parte del ensayo clínico EPICOS, este ensayo clínico tenía como objetivo valorar la eficacia de 3 intervenciones frente al placebo en la prevención de la infección por e SARS-CoV-2 en personal sociosanitario, mantuvo un doble ciego por lo que la codificación de quienes recibirían las intervenciones o el placebo, siendo los 4 brazos del estudio los siguientes:
 - Tenofovir (245 mg)/Emtricitabina(200 mg) 1 comp/día+ Placebo de Hidroxicloroquina, ½ comp/día
 - Hidroxicloroquina 400 mg, 1/2 comp/día+ Placebo de Tenofovir (245 mg)/Emtricitabina(200 mg), 1 compr/día
 - Tenofovir (245 mg)/Emtricitabina(200 mg)+Hidroxicloroquina 400 mg; 1 comp/día/1/2 compr/día respectivamente
 - Grupo (Brazo) comparador con placebo de ambos fármacos. (Ver Anexo 2)
- **Descriptivo:** Porque se describió las variables del estudio tanto la de exposición como las de resultado. Pero además del componente analítico el estudio tuvo un componente **Analítico:** Porque se buscó asociaciones entre las variables independientes (Edad, Sexo, Ocupación actual, Presencia de eventos adversos, Eventos adversos más frecuentes, Intensidad del evento

adverso) y la variable dependiente del estudio que era el cumplimiento al tratamiento farmacológico, para intentar encontrar la posible asociación entre las variables de exposición y la adherencia/cumplimiento en la toma de la intervención.

- **Transversal:** Porque se recabó la información del estudio y sus variables de forma simultánea en un momento dado de la semana 4, 8 y 12, es decir se hizo 3 cortes en el tiempo.

3.2 Población y Muestra

3.2.1 Población

La población del presente trabajo de investigación estuvo conformada por 186 participantes del ensayo clínico de prevención de la infección por coronavirus en personal sanitario (EPICOS) en Bolivia, en la ciudad de Sucre.

3.2.2 Muestra

Se trabajó con la totalidad de la población puesto que se incluyeron a todos los participantes que acudieron en el lapso de tiempo que duro el estudio EPICOS.

3.3 Variables de Estudio

3.3.1 Identificación de variables

Variable Dependiente:

- Cumplimiento farmacoterapéutico (a la 4ta, 8va y 12va semana)

Variables Independientes:

- Edad
- Sexo
- Ocupación actual
- Presencia de eventos adversos
- Eventos adversos más frecuentes
- Intensidad del evento adverso

3.3.2 Diagrama de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable (según naturaleza)	Categoría	Instrumento
Describir variables sociodemográficas como edad, sexo y ocupación en el grupo de estudio.	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Según los años que tenga el participante en base a su fecha de Nacimiento	Cuantitativa Continua	20-29 30-39 40-49 ≥ 50	Historia Clínica Hoja de registro
	Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Según el sexo de los participantes encuestados	Nominal dicotómica	-Masculino -Femenino	Historia Clínica Hoja de registro
	Ocupación actual	Actividad habitual de una persona, generalmente para la que se ha preparado	Según el cargo que ocupe el sanitario dentro de un ámbito hospitalario.	Nominal politémica	-Médico -Enfermera -Chofer de Ambulancia -Interno-Medicina - Otro	Historia Clínica Hoja de registro
Valorar el cumplimiento farmacoterapéutico en los participantes del estudio mediante el método indirecto de "recuento de medicación".	Cumplimiento farmacoterapéutico	Es el grado de conducta del paciente en relación con la toma de medicamentos.	Según la toma diaria de los comprimidos y su cumplimiento a lo largo de las diferentes etapas del estudio, calculado mediante el método indirecto de recuento de medicación	Ordinal	- Hiper cumplimiento (>110%) - Normocumplimiento (80-110%) - Hipocumplimiento (<80%)	Historia Clínica Hoja de registro
Identificar la presencia de eventos adversos, más frecuentes y su intensidad.	Presencia del evento adverso.	Aparición de cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente	Según la manifestación de aparición de efectos adversos	Nominal dicotómica	SI NO	Historia Clínica Hoja de registro
	Eventos adversos más frecuentes	Cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente de manera repetida, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado	Hecho infortuito manifestado por los pacientes durante la toma de la medicación	Nominal Politémica	- Epigastralgia. - Nauseas. - Vómitos. - Cefalea. - Diarrea - Somnolencia - Otros.	Historia Clínica Hoja de registro

	Intensidad del evento adverso.	El grado de fuerza con que se manifiesta algún signo/sintomatología en un paciente.	Catalogación de los grados del evento adverso acontecidos en el paciente.	Ordinal	- Leve - Moderado - Severo	Historia Clínica Hoja de registro
--	--------------------------------	---	---	---------	----------------------------------	--------------------------------------

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión

- Edad de 20 o más años y ser participante del ensayo clínico EPICOS – Sucre Bolivia.
- Participantes que acudan a controles periódicos con sus frascos de medicación para hacer el recuento de comprimidos.
- Participantes que tras haber recibido la información y haber comprendido correctamente otorguen su consentimiento para ser parte del estudio

3.4.2 Criterios de exclusión

- Participantes que ya cursaron o estaban cursando con la enfermedad del COVID-19 al momento de la selección.
- Participantes del sexo femenino que se encuentren en etapa de gestación
- Participantes que tengan Hepatitis o infección por Virus de Inmunodeficiencia adquirida (VIH)

3.5 Procedimientos para la Recolección de la Información

3.5.1 Fuente de recolección de la información

La fuente de recolección de datos del presente trabajo fue primaria, porque se obtuvieron los datos de las variables de estudio directamente de los participantes del estudio en cada uno de los controles médicos programados por el estudio EPICOS.

3.5.2 Instrumento/os de recojo de información

Se elaboró una hoja de registro para la recolección de datos; la cual constaba de cuatro secciones, mismas que se describen a continuación: (Ver anexo 3)

- **Primera sección.** – en esta sección se recolectaron los datos como ser: sexo, edad y ocupación actual de cada participante.
- **Segunda sección.** – en esta sección se recolectaron los datos relacionados con el recuento de medicamentos sobrantes, la presencia de acontecimientos adversos, eventos adversos más frecuentes y la intensidad de los mismos

durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Estos datos se recolectaron durante el primer control de los participantes realizado en la 4ta semana de tratamiento.

- **Tercera sección.** – Los datos recolectados en sección correspondieron al segundo control de los participantes que fue programado en la semana 8 del tratamiento, donde se recolectaron datos como ser: recuento de medicamentos sobrantes, la presencia de acontecimientos adversos, eventos adversos más frecuentes y la intensidad de los mismos

- **Cuarta sección.** – Por último, en esta sección se recolectaron al igual que en el anterior párrafo, datos sobre el recuento de medicamentos sobrantes, la presencia de acontecimientos adversos, eventos adversos más frecuentes y la intensidad de los mismos, pero durante el tercer control de los participantes programado en semana 12 de tratamiento. (Ver anexo 3)

3.5.3 Procedimientos y técnicas

En primera instancia se solicitó un permiso al Ministerio de Sanidad de España más específicamente al responsable de todo el estudio EPICOS (Ver anexo 4), como también con la responsable (investigadora principal) del estudio a nivel de Sucre - Bolivia; para poder hacer uso de los resultados de las variables de interés para el presente estudio, a fin de poder determinar el porcentaje de cumplimiento que tuvieron los participantes del estudio EPICOS en Sucre - Bolivia.

Posteriormente se procedió a la revisión de las historias clínicas y la recolección de las variables de interés en la hoja de registro desarrollada para tal propósito. Por otro lado, durante los controles programados por el programa se realizó el recuento de la medicación sobrante tanto para el fármaco de la Truvada, como para la Hidroxicloroquina, ya que la medicación que se les entregaba a cada participante era para un mes y en cada control se les proporcionaba nuevos frascos con medicación para otro mes.

- **Cálculo del porcentaje del CUMPLIMIENTO farmacológico**

“Como se mencionó previamente, se han sugerido diversas definiciones de adherencia al método terapéutico y la mayoría de los autores emplean distintos términos como: cumplimiento, acatamiento de instrucciones, persistencia, cooperación, alianza, acuerdo y adhesión”. Por tanto, en conclusión, podemos decir que los términos de cumplimiento y adherencia son utilizados por los diferentes autores como sinónimos, evidenciando la complejidad del concepto y la falta de consenso entre los autores, ya que en sí todos engloban a que no solo estos términos se refieren a la toma de medicamentos por parte del paciente sino también al cambio en el modo de vida que se corresponden con las recomendaciones de un prestador de asistencia sanitaria.

Para poder calcular el porcentaje de cumplimiento terapéutico y/o adherencia de los participantes, se utilizó el “método de recuento de medicación”, que consistió en contar los comprimidos sobrantes del fármaco de la Truvada, como también de la Hidroxicloroquina; para luego aplicar la siguiente fórmula que fue encontrada en los trabajos de Gil Guillen⁸ y Pagès-Puigdemont³:

$$PC = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos consumidos}}{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos que debería haber consumido}} \times 100$$

“De acuerdo con *Gil Guillen*⁸, el resultado de porcentaje obtenido a través de la fórmula señala que se admite que un paciente es un buen cumplidor al consumir el 80-110 % de los fármacos prescritos. Se considera hipo o hipercumplidor si se encuentra por debajo del 80% o superior al 110%, respectivamente”. (8)

3.6 (Plan de) Procesamiento y análisis de los datos

- Una vez obtenidos los datos se procedió a realizar un control de calidad de la información obtenida, posteriormente se elaboró una base de datos en el programa de Excel 2016
- Se procedió con el análisis de la información, en primera instancia se realizó la descripción de cada una de las variables del estudio mediante la construcción de tablas de frecuencia simple.
- Posteriormente se procedió a la construcción de tablas de doble entrada, tablas contingencia (2x2) para valorar la asociación de las variables

independientes con la variable dependiente (Cumplimiento farmacoterapéutico), la medida de asociación entre las variables se realizó mediante el cálculo del Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y el valor p de la prueba de Chi cuadrado.

3.6.1 Programas a utilizar para el análisis de datos

- Se empleó el paquete Microsoft Excel 2016.
- Epidat versión 3.1 como base estadística científica para el análisis bivariado, de las asociaciones entre las variables independientes con el cumplimiento farmacoterapéutico.

3.7 Delimitaciones de la Investigación

3.7.1 Delimitación geográfica

La investigación se realizó en la ciudad de Sucre, en inmediaciones de los consultorios externos de la Facultad de Medicina perteneciente a la Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca.

3.7.2 Sujetos u objetos

Personal sanitario de 20 o más años que participaron del ensayo clínico EPICOS.

3.7.3 Delimitación Temporal

El estudio se realizó en los periodos establecidos de febrero 2020 hasta junio de 2024.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados descriptivos

A continuación, se presenta el análisis descriptivo de las variables de estudio.

Tabla 1.

Distribución de la población de estudio según edad. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Edad (en años)	N	%
20-29	149	80,11
30-39	28	15,05
40-49	7	3,76
≥ 50	2	1,08
Total	186	100,00

Nota: Elaboración Propia

Se encontró que la mayor parte del personal sanitario participante del estudio eran jóvenes con edades comprendidas entre los 20 y 29 años y una mediana de edad de 25 años. Esto puede deberse a que dada la situación de las restricciones por la pandemia que se cursaba en ese entonces, el personal de salud de más edad estuvo trabajando desde casa mediante teleasistencia, por lo que la mayoría de los que participaron en el estudio fueron personal de salud más joven.

Tabla 2.

Distribución de la población de estudio según sexo. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Sexo	N	%
Masculino	77	41,40
Femenino	109	58,60
Total	186	100,00

Nota: Elaboración Propia

Cerca del 60% del personal sanitario participante pertenecía al sexo femenino, superando ligeramente al sexo Masculino.

Tabla 3.

Distribución de la población de estudio según ocupación actual. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Ocupación	N	%
Médico	20	10,75
Enfermera	6	3,23
Chofer de Ambulancia	2	1,08
Interno-Medicina	144	77,42
Fisioterapeuta	2	1,08
Laboratorista	12	6,45
Total	186	100,00

Nota: Elaboración Propia

Las tres cuartas partes del personal de salud participante del estudio tenían como ocupación el ser internos de medicina (estudiantes que cursan el 6to año de la carrera), seguidos por los que eran médicos y laboratoristas.

Tabla 4.

Distribución de la población de estudio según retiro definitivo del estudio semana 4, 8 y 12. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Retiro definitivo del estudio	En la semana 4		En la semana 8		En la semana 12	
	N	%	N	%	N	%
SI	0	0,00	29	15,59	7	4,46
NO	186	100,00	157	84,41	150	95,54
Total	186	100,00	186	100,00	157	100,00

Nota: Elaboración Propia

Después de las 4 primeras semanas de tratamiento no hubo abandono terapéutico, ya que el total de la población cumplió con la toma de los medicamentos durante ese tiempo y asistió a su control respectivo. Mientras que en la semana 8 se observa que cerca del 16% de los participantes del estudio, se retiraron del estudio y de los que permanecieron el 5% abandonó el estudio en la semana 12 de tratamiento.

Tabla 5.

Distribución de la población de estudio según motivo de retiro definitivo del estudio en las semanas 8 y 12. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Motivos del Retiro definitivo del estudio	Semana 8		Semana 12	
	N	%	N	%
Positivo a Sars-Cov-2	24	82,76	4	57,14
Condición médica/Leucopenia-Hepatopatía	2	6,90	1	14,29
Abandono voluntario/no control	3	10,34	2	28,57
Total	29	100,00	7	100,00

Nota: Elaboración Propia

La mayoría de los pacientes que se retiraron, fue más bien porque fueron retirados/excluidos por criterios propios del estudio, por ser positivos a la prueba del virus Sars-Cov-2 durante su control en la octava semana, mientras que el 10% se retiró de manera voluntaria y el 7% restante se retiró por presentar leucopenia.

De manera muy similar en la semana 12, más de la mitad de los pacientes fueron retirados del estudio por resultar positivos a la prueba del virus Sars-Cov-2, mientras que cerca de la tercera parte se retiró de manera voluntaria y el porcentaje restante se debió a un caso de un paciente que presentó un problema de hepatopatía.

Se evaluó el cumplimiento farmacoterapéutico según el método de recuento de medicación propuesto según Gil Guillen, en el que se clasifica como hipercumplidor cuando se obtiene un porcentaje > a 110%, normocumplidor cuando se obtiene un porcentaje entre 80% y 110% e hipocumplidor cuando el porcentaje obtenido es inferior al 80%. Encontrando los siguientes resultados:

Tabla 6.

Distribución de la población de estudio según cumplimiento farmacoterapéutico a la Truvada/Hidroxiclороquina en la 4ta, 8va y 12va semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Cumplimiento	Semana 4 Truvada/Hidroxi		Semana 8 Truvada/Hidroxi		Semana 12 Truvada/Hidroxi	
	N	%	N	%	N	%
Hipercumplimiento (>110%)	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Normocumplimiento (80-110%)	173	93,01	147	91,88	148	97,37
Hipocumplimiento (<80%)	13	6,99	13	8,13	4	2,63
Total	186	100,00	160	100,00	152	100,00

Nota: Elaboración Propia

A la 4ta semana de tratamiento se clasificó a 7% de los participantes como Hipocumplidores, no evidenciándose hipercumplidores. Por otro lado, a la semana 8va se clasificó al 8% como Hipocumplidores, obteniéndose el porcentaje más alto de Hipocumplimiento registrado en el estudio. (nota: en esta tabla el total son solo 160 ya que se excluyeron 24 por ser SARS-CoV-2 positivo y 2 por presentar alguna condición médica que no les permitía seguir en el estudio).

Para la semana 12va solo se registró cerca de un 3 % de Hipocumplidores, lo cual los sitúa con el porcentaje más bajo obtenido a lo largo del tratamiento. (nota: en esta tabla el total son solo 152 ya que se excluyeron 4 por ser SARS-CoV-2 positivo y 1 por presentar alguna condición médica que no le permitía seguir en el estudio y 3 hipocumplidores que se retiraron por voluntad propia en la 8va semana)

Tabla 7.

Distribución de la población de estudio según presencia de evento adverso en las semanas 4ta, 8va y 12va. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Presencia de acontecimiento adverso	Semana 4		Semana 8		Semana 12	
	N	%	N	%	N	%
SI	92	49,46	46	29,30	32	21,33
NO	94	50,54	111	70,70	118	78,67
Total	186	100,00	157	100,00	150	100,00

Nota: Elaboración Propia

Se observa que el porcentaje más alto de participantes que presentaron acontecimientos adversos relacionados con la medicación ocurrió durante la semana 4 del tratamiento, reduciéndose este porcentaje a la mitad en la semana 8, concluyendo en la semana 12 con una reducción de un 8% más al anterior porcentaje.

Tabla 8.

Distribución de la población de estudio según presencia de eventos adversos más frecuentes en la 4ta, 8va y 12va Semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Evento Adverso	4ta semana		8va semana		12va semana	
	N	%	N	%	N	%
Epigastralgia	32	34,78	13	28,26	15	46,88
Nauseas	21	22,83	12	26,09	5	15,63
Cefalea	18	19,57	4	8,70	3	9,38
Somnolencia	9	9,78	4	8,70	3	9,38
Diarrea	2	2,17	4	8,70	3	9,38
Estreñimiento	2	2,17	0	0,00	0	0,00
Lumbalgia	0	0,00	2	4,35	0	0,00
Mareos	0	0,00	2	4,35	0	0,00
Otros	8	8,70	5	10,87	3	9,38
Total	92	100,00	46	100,00	32	100,00

Nota: Elaboración Propia

Los eventos adversos más frecuentes en la semana 4, 8 y 12 de tratamiento fueron los de tipo gastrointestinal, donde la mayoría de los participantes presentaron epigastralgia y nauseas; por otro lado, se presentaron eventos adversos con menor frecuencia como ser cefalea, somnolencia y diarrea,

atribuidos en su mayoría a los posibles efectos secundarios causados por la Hidroxicloroquina.

Tabla 9.

Distribución de la población de estudio según la intensidad del evento adverso en la 4ta, 8va y 12va Semana. Ensayo Clínico EPICOS, Sucre-Bolivia 2020 -2021

Intensidad del Evento adverso	Semana 4		Semana 8		Semana 12	
	N	%	N	%	N	%
Leve	54	58,70	30	65,22	19	59,38
Moderado	38	41,30	16	34,78	13	40,63
Severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	92	100,00	46	100,00	32	100,00

Nota: Elaboración Propia

En cuanto a la intensidad del evento adverso no se presentaron eventos de intensidad severa, pero sí de modera intensidad con mayor frecuencia durante la semana 4 y 12 de tratamiento. Los eventos adversos de leve intensidad se presentaron con el mayor porcentaje sobre todo en la 8va semana de tratamiento.

4.2 Descripción de la asociación de variables en exposición con el cumplimiento farmacoterapéutico.

Debido a que en el estudio no se obtuvieron pacientes con Hiper cumplimiento, se trabajaron solo con las categorías de Hipocumplimiento y Normocumplimiento en las tablas Tetracóricas, para buscar la asociación entre las variables independientes y el cumplimiento farmacoterapéutico

Tabla 10.

Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 4

Variable Independiente	Hipocumplimiento (n=13)	Normocumplimiento (n=173)	Prevalencia de hipocumplimiento semana 4 (%)	OR - IC95%	Valor p de Chi2
Edad (años)					
≥ 30 años	5	32	13,51	2,75 (0,84-8,97)	0,1679
20 - 29 años	8	141	5,37		
Sexo					
Masculino	7	70	9,09	1,72 (0,55-5,32)	0,5138

Femenino	6	103	5,5		
Ocupación Actual					
Chofer de ambulancia, fisioterapeuta, laboratorista	4	12	25,00	5,96 (1,60-22,23)	0,0165*
Médico, enfermera, interno de medicina	9	161	5,29		
Presencia de acontecimiento adverso					
SI	7	85	7,61	1,21 (0,39-3,74)	0,9679
NO	6	88	6,38		
Evento adverso					
Epigastralgia	4	28	12,50	2,71 (0,57-12,97)	0,2318*
Nauseas, cefalea, somnolencia, diarrea, estreñimiento, otros	3	57	5,00		
Intensidad del evento adverso					
Moderado/severo	4	34	10,53	2,00 (0,42-9,50)	0,4417*
Leve	3	51	5,56		

*Test de Fisher

Nota: Elaboración Propia

Se encontró que los participantes mayores o igual a 30 años tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico en la 4ta semana del estudio (OR=2.75; IC95% 0.84-8.97); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p de la prueba de Chi2 es 0.1679. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el cumplimiento farmacoterapéutico

En cuanto a la variable sexo, se encontró en la 4ta semana de estudio que los varones tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=1.72; IC95% 0.55-5.32); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p de la prueba de Chi2 es 0.5138. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Se encontró asociación entre la ocupación actual durante la semana 4 del estudio y el incumplimiento farmacoterapéutico, donde los choferes de ambulancia, fisioterapeutas y laboratoristas tienen mayor probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico en relación a los médicos, enfermeras e internos de medicina [OR= 5.96 (IC95% 1.60 – 22.23)]; y como el valor p del test

de Fisher es 0.0165, la asociación entre la ocupación actual en la 4ta semana y el incumplimiento farmacoterapéutico es estadísticamente significativa.

Respecto a la presencia de acontecimiento adverso en la 4ta semana se encontró que aquellos participantes que presentaron algún acontecimiento adverso tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=1.21; IC95% 0.39-3.74); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p de la prueba de Chi² es 0.9679. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de acontecimiento adverso y el cumplimiento farmacoterapéutico.

En la 4ta semana se encontró que los participantes que presentaron como evento adverso epigastralgia tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=2.71; IC95% 0.57-12.97); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.2318. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre el evento adverso y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Respecto a la intensidad del evento adverso, se encontró que aquellos que presentaron una intensidad moderada a severa del evento adverso tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=2.00; IC95% 0.42-9.50); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.4417. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad del evento adverso y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Tabla 11.

Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 8

Variable Independiente	Hipocumplimiento (n=13)	Normocumplimiento (n=147)	Prevalencia de hipocumplimiento o semana 8 (%)	OR - IC95%	Valor p de Chi2
Edad (años)					
≥ 30 años	5	27	15,63	2,78 (0,88-8,78)	0,1693
20 - 29 años	8	120	6,25		
Sexo					
Femenino	9	87	9,38	1,55 (0,46-5,27)	0,5655*
Masculino	4	60	6,25		
Ocupación Actual					
Médico, Chofer de ambulancia, fisioterapeuta, laboratorista	6	26	18,75	3,99 (1,24-12,85)	0,0359
Enfermera, interno de medicina	7	121	5,47		
Presencia de acontecimiento adverso					
SI	3	43	6,52	0,73 (0,19-2,77)	0,7587*
NO	10	104	8,77		

*Test de Fisher

Nota: Elaboración Propia

En la 8va semana se encontró que los participantes mayores o igual a 30 años tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=2.78; IC95% 0.88-8.78); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p de la prueba de Chi2 es 0.1693. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Se encontró en la 8va semana del estudio, que las mujeres tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=1.55; IC95% 0.46-5.27); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.5655. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el cumplimiento farmacoterapéutico.

También se encontró asociación entre la ocupación actual durante la 8va semana del estudio y el incumplimiento farmacoterapéutico, donde los médicos, choferes de ambulancia, fisioterapeutas y laboratoristas tienen mayor probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico en relación a las enfermeras e internos de medicina [OR= 3.99 (IC95% 1.24 – 12.85)]; y como el valor p de la prueba de Chi2 es 0.0359, la asociación entre la ocupación actual en la 4ta semana y el incumplimiento farmacoterapéutico es estadísticamente significativa.

En la 8va semana se encontró que la presencia de acontecimiento adverso fue indiferente para tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=0.73; IC95% 0.19-2.77); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.7587. Por tanto, no existe asociación entre la presencia de acontecimiento adverso y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Tabla 12.

Resumen de la asociación de variables independientes con el Cumplimiento farmacoterapéutico a la semana 12

Variable Independiente	Hipocumplimiento (n=4)	Normocumplimiento (n=148)	Prevalencia de hipocumplimiento semana 12 (%)	OR - IC95%	Valor p de Chi2
Edad (años)					
≥ 30 años	2	26	7,14	4,69 (0,63-34,85)	0,1548*
20 - 29 años	2	122	1,61		
Sexo					
Masculino	2	57	3,39	1,60 (0,22-11,65)	0,6418*
Femenino	2	91	2,15		
Ocupación Actual					
Médico, laboratorista	2	25	7,41	4,92 (0,66-36,59)	0,1452*
Enfermera, Chofer de ambulancia, interno de medicina fisioterapeuta	2	123	1,60		
Presencia de acontecimiento adverso					
SI	1	31	3,13	1,26 (0,13-12,52)	0,6157*
NO	3	117	2,50		

*Test de Fisher

Nota: Elaboración Propia

Se encontró en la 12va semana del estudio, que los participantes mayores o igual a 30 años tienen más probabilidad de tener incumplimiento

farmacoterapéutico (OR=4.69; IC95% 0.63-34.85); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.1548. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el cumplimiento farmacoterapéutico.

En la semana 12 se encontró que los varones tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=1.60; IC95% 0.22-11.65); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.6418. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el cumplimiento farmacoterapéutico.

En la 12va semana respecto a la ocupación actual se encontró que los médicos y laboratoristas tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=4.92; IC95% 0.66-36.59); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.1452. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la ocupación actual y el cumplimiento farmacoterapéutico.

Por otro lado, se encontró en la semana 12 del estudio que los participantes que presentaron algún de acontecimiento adverso tienen más probabilidad de tener incumplimiento farmacoterapéutico (OR=1.26; IC95% 0.13-12.52); observando el IC95% vemos que contiene la unidad y el valor p del test de Fisher es 0.6157. Por tanto, no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de acontecimiento adverso y el cumplimiento farmacoterapéutico.

4.3 Discusión de Resultados

4.3.1 Discusión de las variables sociodemográficas

La mayoría de los participantes del estudio eran jóvenes con **edades** comprendidas entre los 20 a 29 años y una mediana de edad de 25 años; dato que es diferente al encontrado por Abella et al⁸ en su estudio realizado en 2020 en trabajadores sanitarios hospitalarios de tiempo completo, donde la edad media fue de 33 años en un rango de 20 a 66 años; y también al encontrado por Rajasingham et al⁹ en su estudio realizado en trabajadores de salud en los Estados Unidos y la provincia de Manitoba el año 2020, cuya mediana de edad

de los participantes fue de 41 años encontrándose la mayoría en el rango intercuartil de 34 a 49 años.

La población en nuestro estudio es joven en relación a los demás estudios y esto puede deberse a las restricciones causadas por la pandemia en nuestra ciudad, donde a fin de precautelar la salud del personal de salud con patología de base o de mayor edad se dictó un instructivo para que dicho personal de salud pueda trabajar desde su casa mediante la teleasistencia, dejando a la gente joven como personal de primera línea en los centros de salud y centros hospitalarios.

En cuanto a la variable **sexo**, en nuestro estudio la mayoría de los participantes del estudio fueron mujeres con el 58.60%; resultado similar encontraron Abella et al⁸ y Rajasingham et al⁹ en sus estudios donde su población en su mayoría fueron mujeres con el 69% y 51% respectivamente.

Referente a la **ocupación**, la mayoría de nuestra población de estudio eran internos de medicina (médicos en formación en su último año de prácticas hospitalarias) con el 77.42%, seguidos de los médicos y laboratoristas; dato similar encontró Abella et al⁸ donde la mayoría de los participantes trabajaban como enfermeras o médicos en el departamento de emergencias (56%) o en salas de medicina interna dedicadas al tratamiento de pacientes con COVID-19 (37%); lo cual concuerda con lo encontrado por Rajasingham et al⁹ en su estudio, donde la ubicación principal de trabajo fue el departamento de emergencias con el 41%, seguido de las unidades de cuidados intensivos con el 18% , los quirófanos con el 12%, las salas de hospital COVID-19 con el 10%, y ambulancias/equipos de primera respuesta con el 8%.

Si bien no especifican la ocupación del personal de salud, por las áreas en las cuales desempeñaba sus funciones el personal de salud podemos deducir que la mayoría de su personal era médico y/o de enfermería. El hecho de que la mayoría de nuestros participantes sean internos de medicina, está indirectamente relacionado con la edad, ya que la mayoría del personal de salud que rodean los 25 años son internos de medicina que están cumpliendo su último año de formación médica en centros hospitalarios.

Respecto al **retiro definitivo del estudio**, se evidenció que en la semana 8 del estudio que el 15.59% se retiró del mismo y en la semana 12 sólo el 4.46% también se retiró, obteniendo un retiro definitivo total del del estudio de 19.35% y cuyo **motivo principal** fue dar positivo a la infección por Sars-Cov-2 (77.78%), seguido del retiro voluntario. Resultado similar menciona Abella et al⁸ en su estudio, donde las tasas de interrupción temprana del tratamiento fueron similares en ambos brazos, vale decir 19% para el grupo que recibió Hidroxicloroquina frente al 16% del grupo que recibió el placebo con un $P = 0,81$. También menciona que la tasa de positividad de COVID-19 fue similar en los grupos de hidroxicloroquina y placebo (6,3 % frente a 6,6 %; $P > 0,99$), y las infecciones ocurrieron durante el período de 8 semanas, coincidiendo con nuestro estudio donde la positividad también se observó durante el periodo de la semana 8 y 12 del estudio. Los resultados obtenidos en los estudios sobre la positividad al Sars-Cov-2, son muy diferentes y probablemente tenga que ver con la cepa del Virus que en ese momento de la pandemia circulaba por los diferentes países.

En cuanto al **cumplimiento farmacoterapéutico** de la toma de la hidroxicloroquina y la Truvada en el estudio, se evidenció que estuvo por encima del 90% (93.01% semana 4, 91.88% semana 8 y 97.37% semana 12) llegando a obtener el mayor porcentaje de cumplimiento en la semana 12 del estudio. Datos inferiores al nuestro reporta Rajasingham et al⁹ en su estudio donde para la semana 4 el porcentaje de cumplimiento o adherencia osciló entre el 84% al 87% (placebo 85%, Hidroxicloroquina 1 vez/sem 87%, Hidroxicloroquina 2 veces/sem 84%), para la semana 8 disminuyó y osciló entre el 72% y el 80% (placebo 79%, Hidroxicloroquina 1 vez/sem 80%, Hidroxicloroquina 2 veces/sem 72%), registrando en la semana 12 la adherencia más baja en su estudio donde se observaron porcentajes entre 28% y 76% (placebo 73%, Hidroxicloroquina 1 vez/sem 76%, Hidroxicloroquina 2 veces/sem 68%), contrario a lo encontrado en nuestro estudio.

La diferencia de los porcentajes de cumplimiento probablemente se deba al método que se utilizó para medir el mismo, ya que en nuestro estudio se utilizó

el método indirecto de recuento de medicación misma que se realizaba cada mes en consultorio y junto al participante; mientras que en el estudio de Rajasingham et al, recopilaron la información sobre el cumplimiento o adherencia a la medicación del estudio mediante encuestas autoinformadas semanales, donde solo se tiene la información que brinda el paciente sobre la toma de la medicación, mas no se puede corroborar su veracidad como con el recuento de la medicación.

El 49.46% de los participantes de nuestro estudio manifestó **presencia de acontecimientos adversos** en la semana 4, un 29.30% los manifestó en la semana 8 y el 21.33% en la semana 12, donde la Epigastralgia (34.78% semana 4, 28.26% semana 8 y 46.88% semana 12) y las náuseas (22.83% semana 4, 26.09% semana 8 y 15.63% semana 12) se presentaron con mayor frecuencia a lo largo del estudio. Datos similares obtuvo Rajasingham et al⁹ en su estudio, donde el efecto secundario más común fue malestar estomacal y náuseas (placebo, 12,2 %; hidroxicloroquina una vez a la semana, 17,5 %; e hidroxicloroquina dos veces a la semana, 19,4 %), seguidos de trastornos gastrointestinales y diarrea (placebo, 7,5 %; hidroxicloroquina una vez a la semana, 12,9% e hidroxicloroquina dos veces por semana, 17,1%).

Por otro lado, Abella et al⁸ encontró en su estudio (en el que se administró Hidroxicloroquina y placebo) que hubo un aumento significativo en cualquier evento adverso en el grupo de hidroxicloroquina versus placebo, con un aumento de diarrea en los participantes que recibieron hidroxicloroquina en comparación con placebo (32.00% versus 12.00%; $p = 0,03$). Por todo lo mencionado anteriormente, es muy probable que los efectos secundarios encontrados con mayor frecuencia en los participantes de los estudios se deban a la toma de la Hidroxicloroquina, ya que la misma puede ocasionar esos efectos adversos según lo menciona la literatura.

4.3.2 Discusión de la asociación de variables

En cuanto a la **asociación de variables significativas** desde el punto de vista estadístico, se encontró asociación entre la **ocupación actual** y el **cumplimiento farmacoterapéutico**; la asociación se observó en la **4ta y 8va**

semana del estudio; lamentablemente en los estudios previos que se encontraron sobre el tema de investigación, no se evaluaron los factores asociados al incumplimiento o falta de adherencia a la toma de la medicación. Dicha situación probablemente se deba a que el tema principal de los mencionados estudios era determinar la eficacia de los tratamientos empleados con hidroxiclороquina y por otro lado, al trabajar con pacientes expuestos a la infección por COVID-19 en plena pandemia, se realizaron ensayos clínicos controlados con pocos pacientes y en corto tiempo, incluso algunos de ellos se vieron obligados a interrumpir prematuramente el estudio debido a la falta de evidencia de mejoría del tratamiento empleado.

Otros estudios que trabajaron con pacientes con enfermedades crónicas como el de Zeballos ME¹⁷, Shankari G¹⁵, Valdez y Llorca C¹⁶ encontraron asociaciones con la no adherencia a la medicación en variables como la edad, sexo, nivel educativo, conocimiento sobre la medicación, ingreso económico, dificultad con la medicación, más no analizaron la variable de ocupación. No obstante Wilder ME²⁵ et al. (2021), realizó una revisión sistemática y un meta-análisis sobre el impacto de los determinantes sociales de la salud en la adherencia a la medicación para varias enfermedades crónicas, la revisión encontró en 3 estudios como ser el de Kalichman 2010, Vissman 2013, Zulling 2013 que la ocupación (desempleo) no se asoció con la adherencia a la medicación.

Aunque la diferencia entre las características de los estudios mencionados no permita la comparación de resultados de asociación de la variable ocupación, nos abre la posibilidad de considerar su estudio en futuros trabajos de investigación para determinar su asociación con el cumplimiento y/o adherencia a la medicación.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- La mayoría de los participantes del estudio eran jóvenes entre los 20 y 29 años, con una mediana de edad de 25 años, pertenecientes al sexo femenino y cuya ocupación actual en el momento del estudio era ser interno de medicina en el ámbito hospitalario. Los retiros definitivos de participantes del estudio se registraron en su mayoría durante la semana 8 de tratamiento (15.59%), pero también en la semana 12 aunque en menor porcentaje (4.46%). El principal motivo de retiro definitivo del estudio fue el que los participantes adquirieran la enfermedad, dando positivo a las pruebas para Sars-Cov-2 en la 8va semana (82.76%) y la 12va semana (57.14%)
- La mayoría de los participantes del estudio fueron normocumplidores en la semana 4 (93.01%), en la semana 8 (91.88%) y en la semana 12 de tratamiento (97.37%), aceptando la hipótesis del estudio referente al cumplimiento farmacoterapéutico, ya que fue superior al 80%. No existió Hiper cumplimiento en los participantes del estudio, pero si Hipocumplimiento donde el mayor porcentaje del mismo se registró durante la semana 8 de tratamiento con el 8.13%.
- Casi la mitad de los participantes del estudio (49.46%) presentó acontecimientos adversos durante la semana 4 de tratamiento, disminuyendo los mismos progresivamente en las semanas siguientes. El evento adverso que con mayor frecuencia se presentó en los participantes del estudio fue la epigastralgia, cuyo mayor porcentaje se registró en la semana 12 (46.88%), seguido de náuseas, diarrea y cefalea. Por otro lado, la mayoría de los participantes presentaron una intensidad leve del evento adverso (4ta semana 58.70%, 8va semana 65.22%, 12va semana 59.38%), no registrándose eventos adversos severos durante periodo de tratamiento.
- Se encontró asociación significativa entre la ocupación actual y el cumplimiento farmacoterapéutico en la semana 4 de tratamiento, donde

los choferes de ambulancia, fisioterapeutas y laboratoristas tenían mayor riesgo de incumplimiento de la toma de la medicación en relación a los médicos, enfermeras e internos de medicina. También se encontró asociación significativa entre la ocupación actual y el cumplimiento farmacoterapéutico en la semana 8 de tratamiento, donde los médicos, choferes de ambulancia, fisioterapeutas y laboratoristas tuvieron mayor riesgo de incumplir con el tratamiento en relación a las enfermeras y los internos de medicina.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda difundir en el ámbito de profesionales sanitarios, información sobre la importancia del cumplimiento de la toma de medicación, más aún si se participa en un ensayo clínico controlado, sobre todo se recomienda hacer énfasis en el personal de salud joven y en los que trabajan en las áreas de laboratorio, fisioterapia o ambulancia, para que los mismos puedan replicarlo a sus pacientes y en el futuro se pueda lograr una disminución del incumplimiento en la toma de medicación tanto en personal sanitario, como en la población en general.
- Si bien el cumplimiento farmacoterapéutico en el personal de salud del estudio fue superior al 90%, al tratarse de personal sanitario es necesario la implementación en los centros hospitalarios un programa de control de la toma de medicación en profesionales con patologías crónicas, para reducir al máximo el incumplimiento, ya que son los profesionales sanitarios quienes recetan y piden a los pacientes el cumplimiento estricto del tratamiento, siendo muchos de ellos incumplidores con sus respectivos tratamientos.
- Se recomienda para futuros estudios sobre cualquier patología analizar los factores que se asocian al incumplimiento de la toma de medicación, ya que son datos importantes que pueden trabajarse y priorizarse para lograr un mejor cumplimiento farmacoterapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, Shu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*. [Internet]. April 2020 [Citado 20 ene 2024];12(4): 322-325. Disponible en: <https://academic.oup.com/jmcb/article/12/4/322/5814655?login=false>
2. Chacón K, Pinzón C, Low E, Yomayusa N. Eficacia y seguridad de la cloroquina, la hidroxiclороquina y la azitromicina en pacientes con COVID-19. Resumen de evidencia. *Rev. colom. nefrol.* [Internet]. 2020 [Citado 17 dic 2023];7(supl. 2): [aprox. 20p]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2500-50062020000300021&script=sci_arttext#B19
3. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 [Citado 12 feb 2024];324(21):2165-2176. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922>
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Thuan V, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. July 2020 [Citado 20 ene 2024];56(issue 1): 105949. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
5. Silva GA, Espín DA, Espín CA, Farfán HR, Farfán GG, Silva KJ. ¿Profilaxis con Cloroquina y/o Hidroxiclороquina para COVID-19?. *INVESTIGATIO* [Internet]. Octubre 2020 [Citado 12 dic 2023];15:1-10. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/89657289/443-libre.pdf?1660524072=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DProfilaxis_con_Cloroquina_y_o_Hidroxi-cl.pdf&Expires=1712889891&Signature=Qcn9bWcmqTllk~x6q4KUEAu0-GTC6U3ELUGZGZ82hchdSiP3rMz~TYv3O2gaxNIYsoXxMBnVsVuMaOUI2

~-ljglkvOWS38ltXcwczemtnfAqJmE-
yOuxkhWCK3QCIWw22VnJ7nur7YkhiFzOvAz9gsmMCLJIBR1DEmvCCNO
~ZSxWgEeXIQScubztv~iYbLVMQVG9hLiv8e0ORD8MpzN1KvTo61x3Sdow
LeTBvEsPBNPGjm5UI~msk2YFTYdredFnc02Z5yFKNYL8oxhQklzvghLQuS
NJGxXVqUHT1k9s9j2ljGQii0ljajfGVmm6f-
NoUOXXkoQQ9~hjt2nDDzFOA__&Key-Pair-
Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

6. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* [Internet]. 2018 [Citado 28 ene 2021];59(3): 163-172. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n3/2340-9894-ars-59-03-163.pdf>
7. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción, 2004. Ginebra (Suiza): Organización Panamericana de la Salud, 2004. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/41182/adherencia-largo-plazo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 [Citado 20 feb 2024];181(2):195-202. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>
9. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, Pullen MF, et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. Jun 2021 [Citado 6 mar 2024];72(11):e835-e843. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665393/#sup2>
10. Puigdemont NP. Abordaje cualitativo y cuantitativo de la adherencia a los tratamientos farmacológicos [Tesis]. Granada: Universidad de Granada; 2017. [citado 17 ene 2021]. Disponible en:

<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/47474/26665281.pdf?sequence=1>

11. Bueno P. Intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento: Revisión de los resultados publicados. [Tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2019. [citado 21 ene 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92094/BUENO%20FRANCO%2C%20PAOLA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. López-Romero LA, Romero-Guevara SL, Parra DI, Rojas-Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. Revista Hacia la Promoción de la Salud [Internet]. 2016 [Citado 17 ene 2021];21(1): 117-137. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3091/309146733010/html/>
13. Gil VF. Métodos para medir el cumplimiento. Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos [Internet]. 2018 [Citado 10 nov 2022]: 73-80. Disponible en: <https://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136721.pdf>
14. Folkvord, F, Roca-Umbert A, Houten KV, Liefveld AR, Ingebretsen J, Bol N, Krahmer E, et al. A systematic review on experimental studies about patient adherence to treatment. Pharmacol Res Perspect [Internet]. Feb 2024 [Citado 6 abril 2024];12(1):e116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10782217/>
15. Shankari G, Chyi SN, Ying S, Peng F, Doshi K, Shieen P, Fan Q, et al. Modifiable Factors Associated with Non-Adherence to Secondary Ischaemic Stroke Prevention Strategies. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. Dec 2020 [Citado 6 mar 2024];20(12):105395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254378/>
16. Valdés y Llorca C, Cortés E, Ribera JM, Lucas P, Casteig JL, Casteig A, Gil VF. Factors Associated with Non-Adherence to Drugs in Patients with Chronic Diseases Who Go to Pharmacies in Spain. Int J Environ Res Public Health [Internet]. Apr 2021 [Citado 12 mar 2024];18(8):4308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073745/>

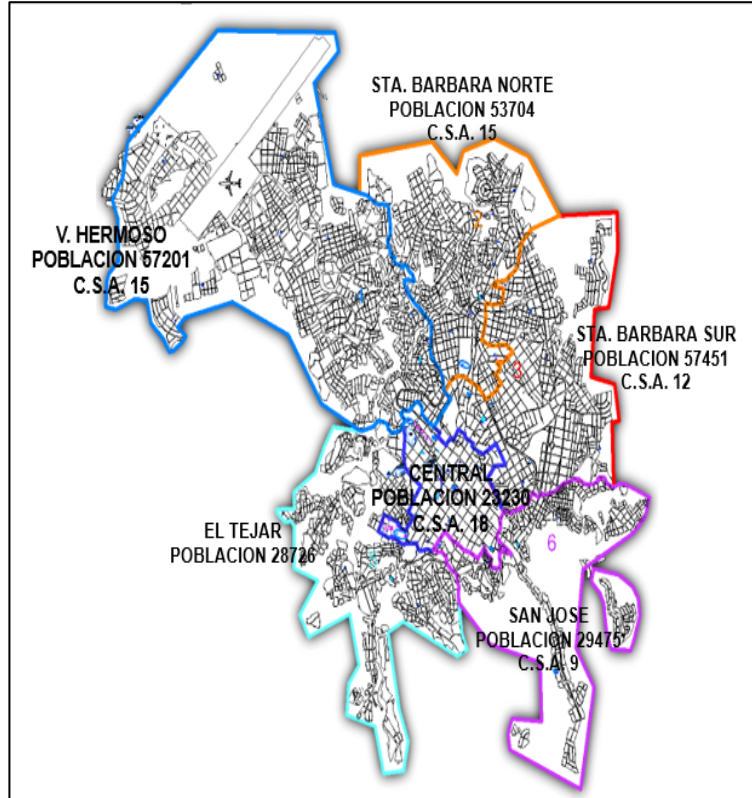
17. Zevallos ME. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso esquema I en la red de Salud San Juan de Lurigancho, Lima, Perú [Tesis]. Lima (Perú): Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. [citado 2 jun 2022]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1030/Factores_ZevallosRomero_Maritza.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. McAlister FA, Ye C, Beaupré LA, Rowe BH, Johnson J, Bellerose D, Hassan I, et al. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. *Osteoporos Int* [Internet]. Jan 2019 [Citado 12 mar 2024];30(1):127-134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232538/>
19. Talens A. Adherencia Terapéutica. Papel Del Farmacéutico. Atención Farmacéutica a pacientes externos [Internet]. 2020 [Citado 14 may 2021]; (aprox. 34p). Disponible en: https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/M%C3%93DULO-18.-ADHERENCIA_SVFH.pdf
20. Lasheras I, Santabárbara J. Uso de antipalúdicos en el tratamiento del COVID-19: ¿una ventana de oportunidad?. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [Citado 1 feb 2021];155(1): 23-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S002577532030244X/first-page-pdf>
21. Herrera-Lasso V, Dordal MT, Bellfill RL. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2, *Medicina Clínica* [Internet]. Noviembre 2020 [Citado 14 oct 2021];155(Issue 10): 448-453. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320304425>
22. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* [Internet]. 2020 [citado 1 feb 2021];14(1): 72-73. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en

23. Toledo R, Garcés O, Arbolaez M, Rodríguez M, Méndez R. Estrategia para fomentar la detección, tratamiento y reporte de eventos adversos en ensayos clínicos. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2017 [citado 10 feb 2021];21(3): (aprox. 8p). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000300003
24. Gobierno Municipal de Sucre. Plan de Desarrollo Municipal (PDM) Sucre 2003-2007. Internet [citado 2 oct 2021]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/npadep24.pdf>
25. Wilder ME, Kulie P, Jensen C, Levett P, Blanchard J, Dominguez LW, Portela M, et al. The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* [Internet]. May 2021 [Citado 6 abr 2024];36(5):1359-1370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8131473/>

ANEXOS

Anexo 1.

Mapa de los distritos de salud del municipio de Sucre



Nota: Gobierno autónomo municipal de Sucre

Anexo 2.

Recepción de frascos de medicación para recuento de medicación sobrante



Nota: Fotografía Propia

Anexo 3.

Hoja de registro de datos

Nº	HISTORIA CLINICA	SEXO	EDAD	OCUPACIÓN	FECHA DE INGRESO-BASAL	SEMANA 4	COMPRIMIDOS TRUVADA SOBRAINTES	COMPRIMIDOS HIDROXICLOROQUINA SOBRAINT	PRESENCIA DE ACONTECIMIENTO ADVERSO	EVENTO ADVERSO	INTENSIDAD DEL EVENTO ADVERSO	SEMANA 8	COMPRIMIDOS TRUVADA sobrañtes	COMPRIMIDOS HIDROXICLOROQUINA SOBRAINT	PRESENCIA DE ACONTECIMIENTO ADVERSO	EVENTO ADVERSO	INTENSIDAD DEL EVENTO ADVERSO	SEMANA 12	COMPRIMIDOS TRUVADA SOBRAINTES	COMPRIMIDOS HIDROXICLOROQUINA SOBRAINT	PRESENCIA DE ACONTECIMIENTO ADVERSO	EVENTO ADVERSO	INTENSIDAD DEL EVENTO ADVERSO
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							
23																							
24																							
25																							
26																							

Nota: Elaboración Propia

Anexo 4.**Consentimiento otorgado por el Ministerio de Sanidad de España del estudio -EPICOS****MINISTERIO
DE SANIDAD**SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA Y EQUIDAD EN SALUD
DIVISIÓN DE CONTROL DE VIH, ITS,
HEPATITIS VIRALES Y TUBERCULOSIS

Estimados señores/as,

Por la presente, certifico que María Elena Choque García, Médico-cirujano del Centro de Investigación - Facultad de Medicina de la Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca. Sucre-Bolivia, ha desarrollado un trabajo sobre la adherencia/cumplimiento farmacoterapéutico en las 12 semanas de seguimiento de los participantes EPICOS en Bolivia.

Como investigadora principal del estudio EPICOS, hemos autorizado la utilización de los datos para ese estudio.

Atentamente

Julia del Amo

Julia del Amo Valero

Directora

División de Control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Ministerio de Sanidad

Paseo del Prado 18-20, 28014, Madrid

Teléfono: 915961992

Correo electrónico: jamo@sanidad.gob.es

Sitio web oficial:

<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enf/lesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>

Firmado por DEL AMO VALERO JULIA - DNI ***1129** el día 08/11/2024
con un certificado emitido por AC Sector Público

Nota: Ministerio de Sanidad España