

**Grupo de Trabajo de Geriatria  
SEFH**

**Proyecto de estudio:  
Efectividad de programas de  
intercambio terapéutico de  
antihipertensivos en  
ancianos institucionalizados**

**Elia M<sup>a</sup> Fernández Villalba  
Juan Peris Martí**

**[fernandez\\_eli@gva.es](mailto:fernandez_eli@gva.es)  
[peris\\_jua@gva.es](mailto:peris_jua@gva.es)**

# Hipótesis.

- En ancianos hipertensos institucionalizados, el **programa de intercambio terapéutico de antihipertensivos** presenta una **efectividad no inferior** a la **continuación del tratamiento** habitual, en el mantenimiento del control de la hipertensión.



$$\begin{aligned} H_0: & \Phi_S (\overline{D_S^{IT}} - \overline{D_S^C}) > 5 \text{ mmHg}; & \Phi_D (\overline{D_D^{IT}} - \overline{D_D^C}) > 5 \text{ mmHg} \\ H_1: & \Phi_S (\overline{D_S^{IT}} - \overline{D_S^C}) \leq 5 \text{ mmHg}; & \Phi_D (\overline{D_D^{IT}} - \overline{D_D^C}) \leq 5 \text{ mmHg} \end{aligned}$$



# Objetivos.

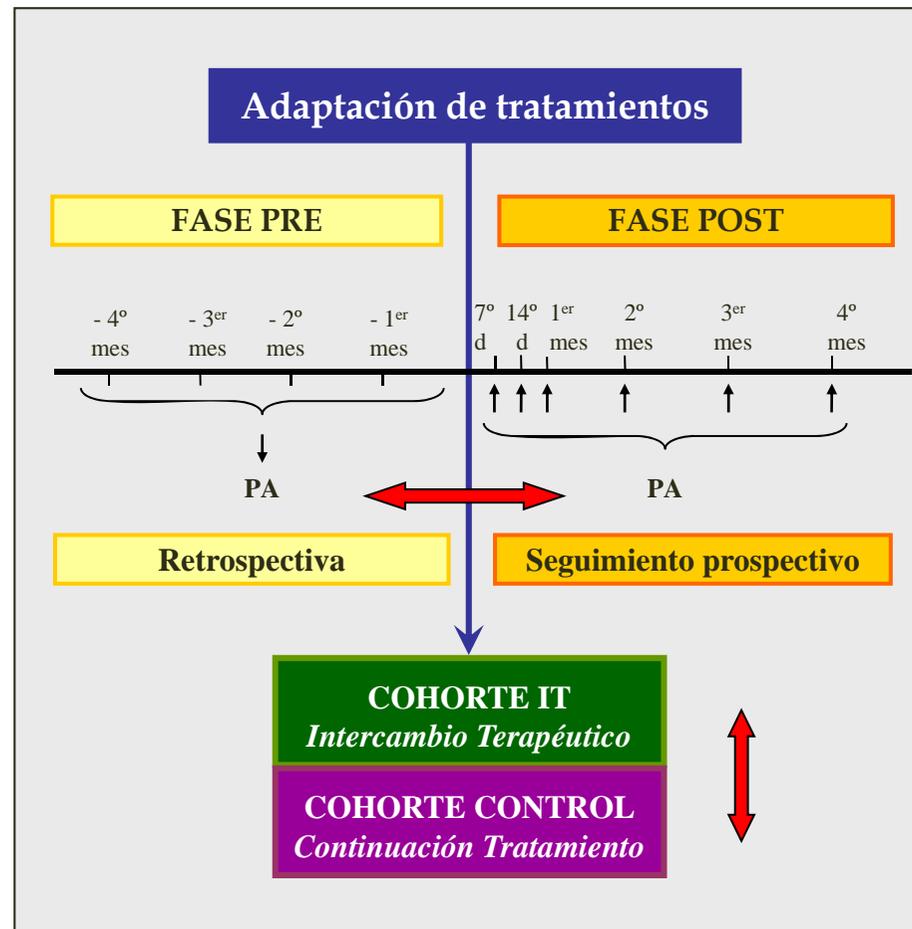
- Comparar la PAS y la PAD medias antes y después del intercambio terapéutico.
- Determinar la relevancia clínica de la magnitud de la diferencia observada en las presiones arteriales sistólica y diastólica. Comparar el porcentaje de pacientes con cambio clínicamente relevante en la presión arterial.
- Comparar el porcentaje de pacientes con hipertensión controlada antes y después del intercambio terapéutico.
- Evaluar el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento antihipertensivo ha sido un éxito.
- Evaluar el resultado del intercambio terapéutico por subgrupos.
- Evaluar la probabilidad de éxito del tratamiento antihipertensivo.
- Evaluar económicamente el programa de intercambio terapéutico frente al mantenimiento del tratamiento original.



## Diseño del estudio.

- Observacional.
- Prospectivo.
- Controlado.
- Cohortes:
  - Cohorte IT.
  - Cohorte Control.
- No inferioridad.

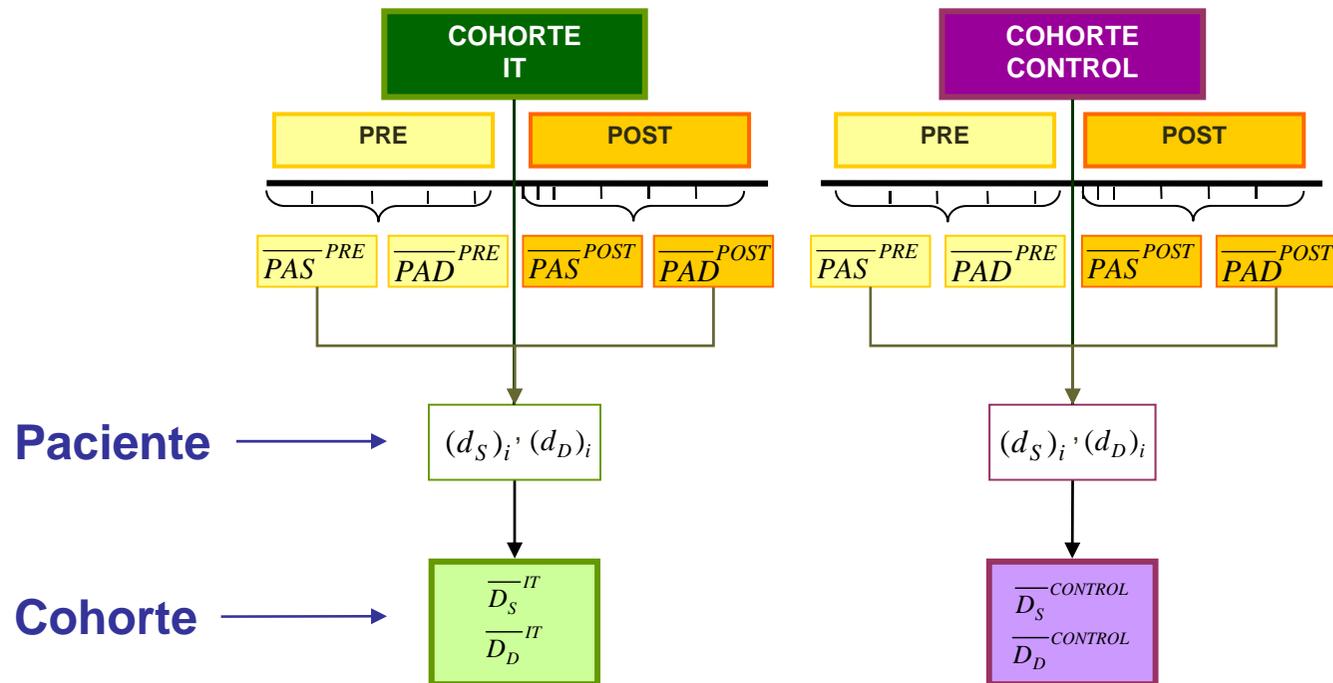
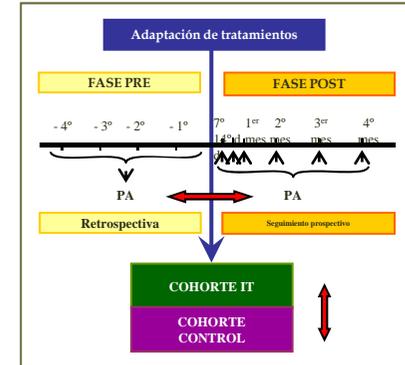
# Fases del estudio.



- Comparación de tipo pre-post controlada.

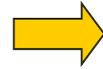
# Variable Principal.

- Magnitud del cambio en el valor medio de la PA.

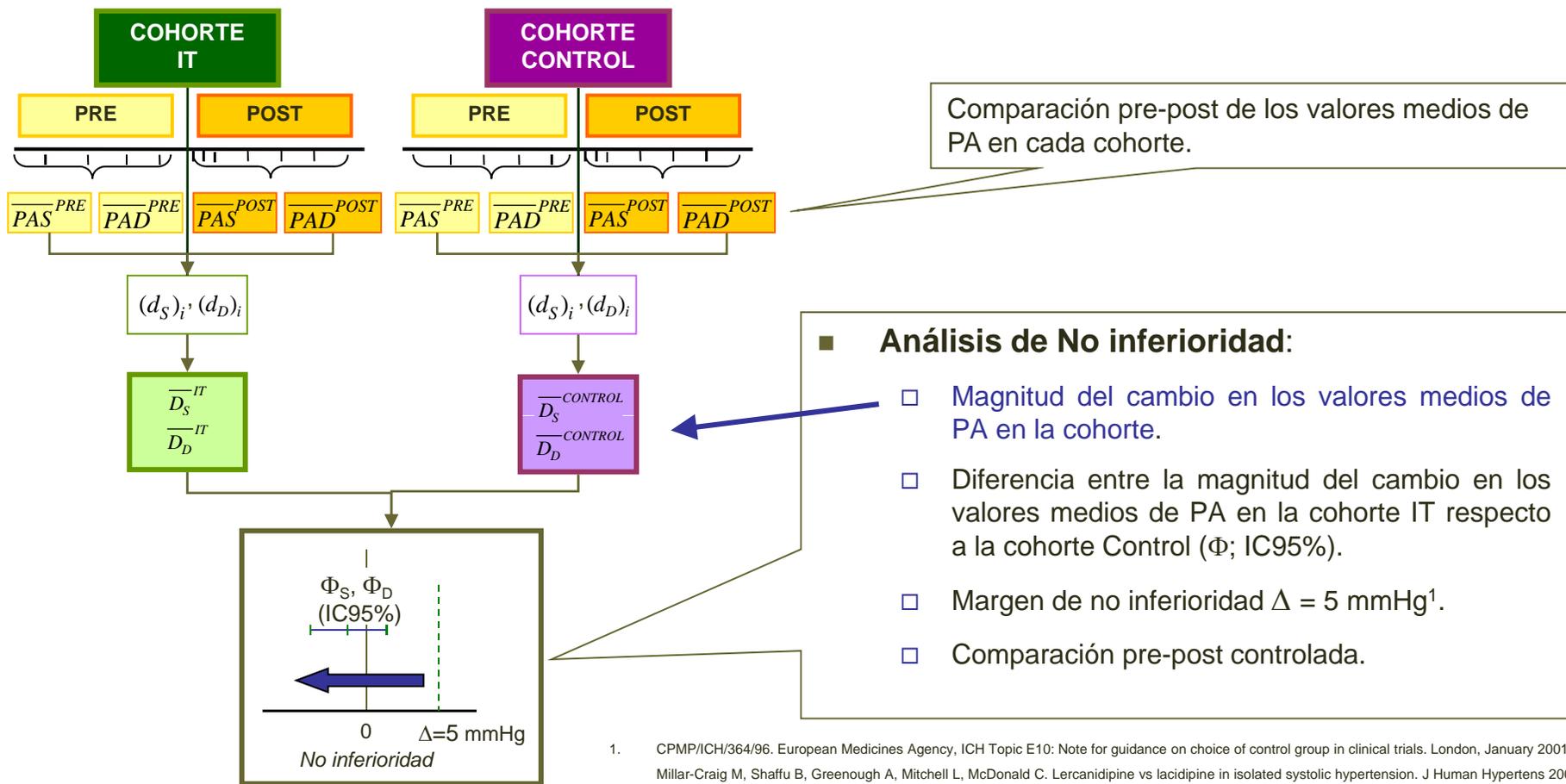


# Evaluación de la Efectividad Clínica.

Análisis principal



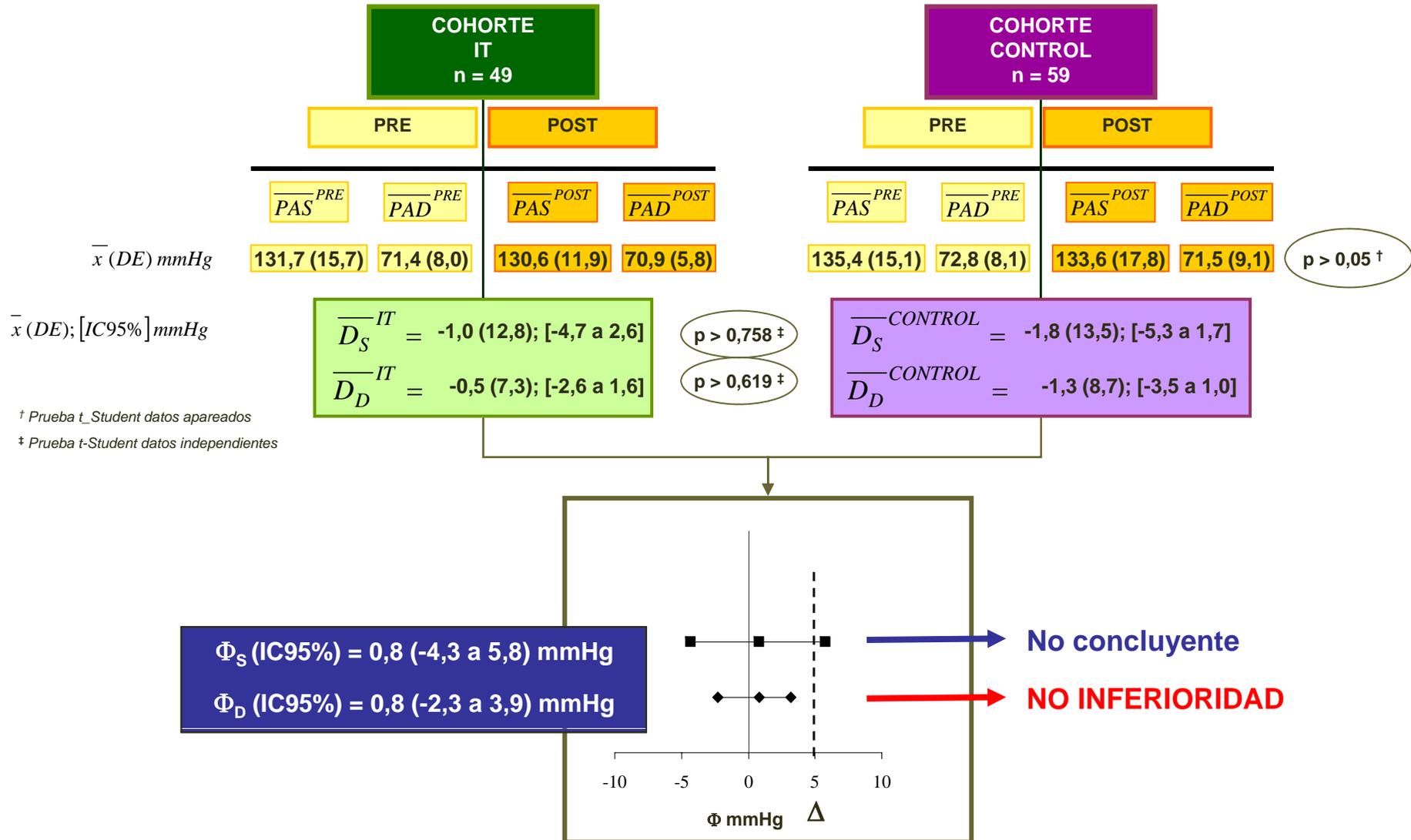
No inferioridad, en el mantenimiento del control de la HTA, del intercambio terapéutico respecto a la continuación del tratamiento con el medicamento original.



1. CPMP/ICH/364/96. European Medicines Agency, ICH Topic E10: Note for guidance on choice of control group in clinical trials. London, January 2001.  
Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, Mitchell L, McDonald C. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Human Hypertens 2003; 17: 799-806.  
Pessina A, Boari L, Dominiccis E, Giusti C, Marchesi M, Marelli G, Mattarei M, Mos L, Pirrelli A, Santini M, Santonastaso M, Semeraro S, Uslenghi E, Ochan M. Efficacy, tolerability and influence on «Quality of Life» of nifedipine GITS versus amlodipine in elderly patients with mild-moderate hypertension. Blood Press. 2001; 10: 176-83.

# Resultados: Evaluación de la Efectividad Clínica.

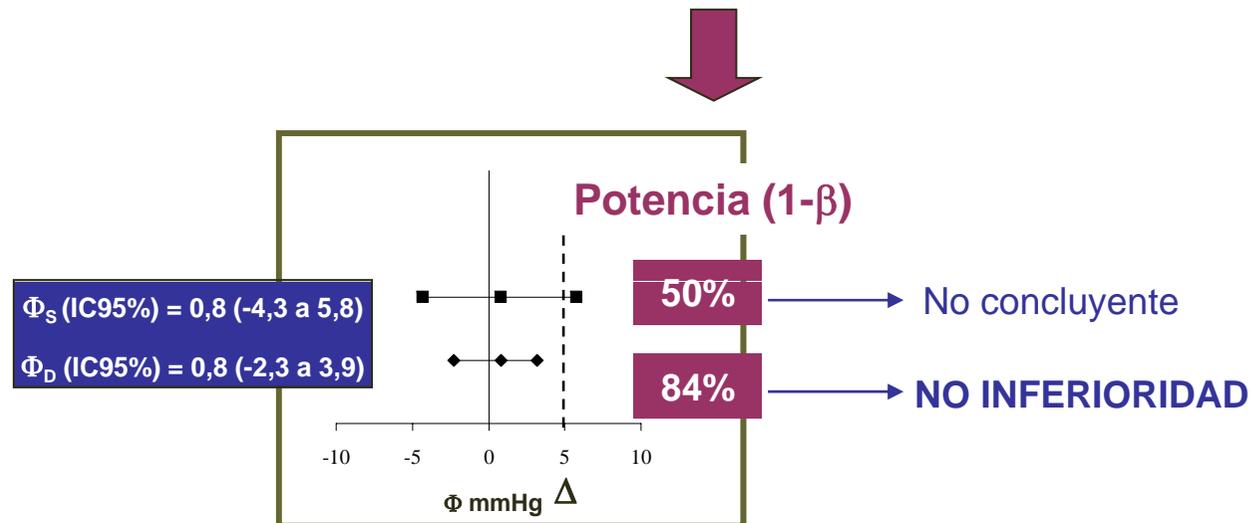
## Análisis de No inferioridad.



# Potencia del estudio.

- Tamaño de las cohortes limitado => Cálculo de la potencia del estudio para el análisis principal.
  - Diseño de no inferioridad en la comparación de dos medias independientes (valores medios de la magnitud del cambio en la PAS y PAD tras la adaptación de tratamientos); Margen de no inferioridad:  $\Delta = 5$  mmHg;  $\alpha = 5\%$  unilateral ; Desviación típica conjunta (DE).

Cohorte	$\overline{D}_S$ (IC95%)	$\overline{D}_D$ (IC95%)	$S^2_{\overline{D}_S}$ (DE)	$S^2_{\overline{D}_D}$ (DE)
IT	-1,0 (12,8); [-4,7 a 2,6]	-0,5 (7,3); [-2,6 a 1,6]	173,53 (13,17)	65,00 (8,06)
Control	-1,8 (13,5); [-5,3 a 1,7]	-1,3 (8,7); [-3,5 a 1,0]		



$$H_0 : \Phi_S (\overline{D}_S^{IT} - \overline{D}_S^C) > 5 \text{ mmHg}; \quad \Phi_D (\overline{D}_D^{IT} - \overline{D}_D^C) > 5 \text{ mmHg}$$

$$H_1 : \Phi_S (\overline{D}_S^{IT} - \overline{D}_S^C) \leq 5 \text{ mmHg}; \quad \Phi_D (\overline{D}_D^{IT} - \overline{D}_D^C) \leq 5 \text{ mmHg}$$

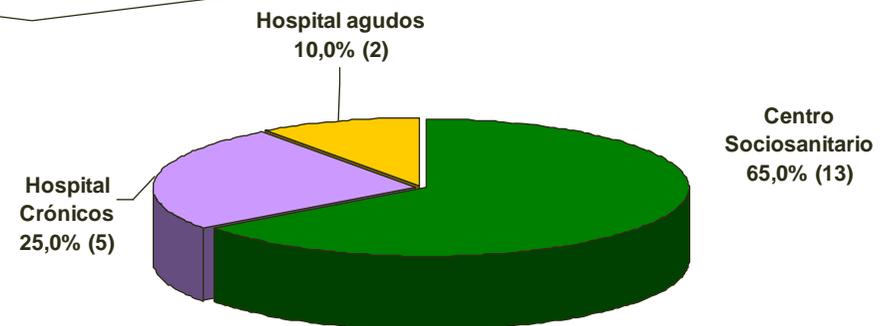
# Reunión comité coordinador del grupo

- Junio 2009
- Planteamiento de un estudio multicéntrico análogo al desarrollado en el SF La Cañada:
  - Aumento del tamaño muestra
  - Potencia adecuada para obtener conclusiones válidas
- Envío cuestionario participación

## Resultados cuestionario participación

- Enviado a todos los miembros del grupo (09/07/2009).
- Contestaciones: 20 (37%).

Tipo Centro:



# Resultados cuestionario participación

<i>Pregunta</i>	<i>Respuestas</i>		
<i>1. Participación en el estudio:</i>	Sí => 95% (19)	No => 5% (1)	
<i>2. Incorporación de nuevos centros:</i>	Sí => 30% (6)	No => 70% (14)	
<i>3. Edad media de los pacientes:</i>	> 50-60 años => 10% (2)	>65 años => 90% (18)	
<i>4. Existencia de PIT antihipertensivos:</i>	Sí => 75% (15) IECA => 75% (15) ARA-II => 75% (15) ACA-DHP => 55% (11) DIU => 50% (10)	No => 25% (5)	
<i>5. Dispensación en DU:</i>	Sí => 75% (15) Diaria => 35% Semanal => 30% Otra => 10%	No => 25% (5)	
<i>6. Accesibilidad H<sup>a</sup>C<sup>a</sup>:</i>	Sí => 85% (17)	No => 15% (3)	
<i>7. Accesibilidad información clínica del paciente de forma previa a su ingreso en el centro:</i>	Sí => 30% (6)	No => 70% (14)	
<i>8. Colaboración del personal sanitario del centro en la toma de registros de PA:</i>	Sí => 74% (14)	Depende estancia => 16% (3)	No => 10% (2)

# Resultados cuestionario participación

<i>Pregunta</i>	<i>Respuestas</i>		
1. Participación en el estudio:	Sí => 95% (19)	No => 5% (1)	
2. Incorporación de nuevos centros:	Sí => 30% (6)	No => 70% (14)	
3. Edad media de los pacientes:	> 50-60 años => 10% (2)	>65 años => 90% (18)	
4. Existencia de PIT antihipertensivos:	Sí => 75% (15) IECA ARA-II ACA-DHP DIU	No => 25% (5)	
5. Dispensación en DU:	Sí => 75% (15) Diaria => 35% Semanal => 30% Otra => 10%	No => 25% (5)	
6. Accesibilidad H <sup>a</sup> C <sup>a</sup> :	Sí => 85% (17)	No => 15% (3)	
7. Accesibilidad información clínica del paciente de forma previa a su ingreso en el centro:	Sí => 30% (6)	No => 70% (14)	
8. Colaboración del personal sanitario del centro en la toma de registros de PA:	Sí => 74% (14)	Depende estancia -> 16% (3)	No => 10% (2)



# Proyecto estudio

## ■ *Estudio 1*

- Mismo diseño que el estudio previo efectuado en el SF La Cañada.
- Requiere el inicio de la prestación farmacéutica a un centro donde el paciente ya está ingresado.
  - Se dispone de una fase PRE en la que de forma retrospectiva se recoge la información clínica necesaria.

## ■ *Estudio 2*

- Pacientes que ingresan en un centro que ya recibe prestación farmacéutica desde el Servicio de Farmacia.
  - No se dispone de una fase PRE.
  - Valoración se realiza sobre una variable diferente.

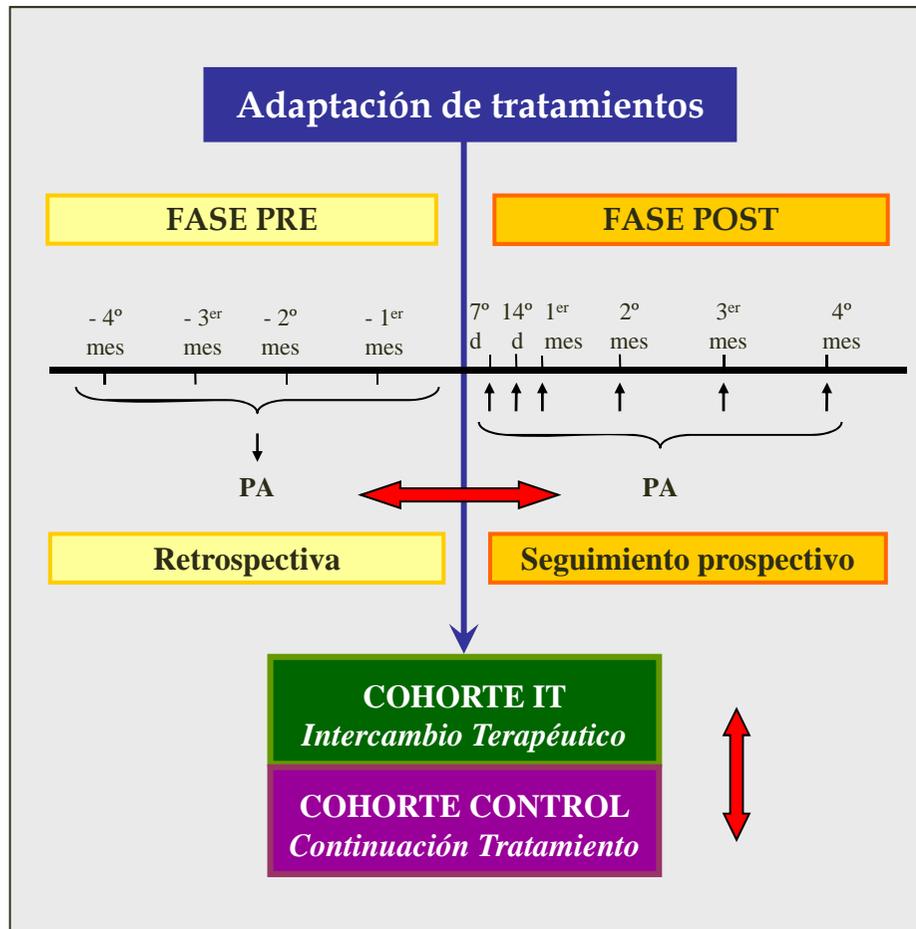


# 1. Diseño.

- Observacional.
- Prospectivo.
- Controlado.
- Cohortes:
  - *Cohorte IT*: pacientes a los que se efectúa un IT de antihipertensivos.
  - *Cohorte Control*: pacientes en tratamiento con antihipertensivos incluidos en GFT.
- No inferioridad.

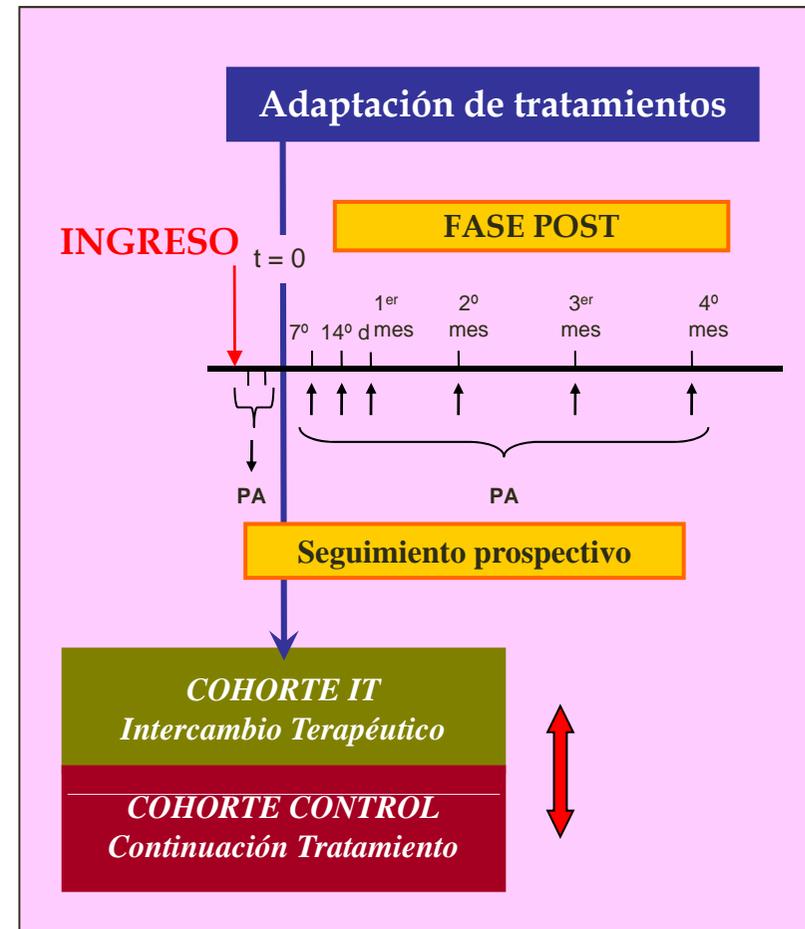
## 2. Fases del estudio.

Estudio 1



- Comparación de tipo pre-post controlada.

Estudio 2



- Comparación entre cohortes



### 3. Criterios de Inclusión

#### ■ *Estudio 1 y 2*

- Pacientes geriátricos institucionalizados con diagnóstico de hipertensión.
- Pacientes a los que se efectúe un IT de antihipertensivos de los grupos terapéuticos para los que se dispone de protocolo de IT (IECA, ARA-II, DHP, DIU).
- Ausencia de contraindicación clínica para el IT.
- Aceptación de la propuesta de IT por parte de médico y paciente.
- Consentimiento del paciente para la utilización de su información clínica en el estudio (Consentimiento informado).

#### ■ *Estudio 1*

- Pacientes  $\geq 65$  años.
- Tratamiento estable de la hipertensión al menos 2 meses previos al IT.
- Existencia de al menos 2 registros de presión arterial en los 4 meses previos al IT.







Grupo Trabajo Geriatria

IT-antihipertensivos

### DATOS ECONÓMICOS

- Presentación del antihipertensivo que se va a intercambiar (código nacional, nombre medicamento, dosis, nº unidades por envase)
- Método adquisición (receta SNS y Oficina Farmacia; .....)
- Coste de adquisición (PVP-IVA;.....)

Situación Basal

FECHA:     /     /     .

## 4. Recogida de datos

Grupo Trabajo Geriatria

Estudio IT-antihipertensivos

### PERÍODO SEGUIMIENTO POST-INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

<b>NºH<sup>a</sup></b>		<b>Residencia</b>	Código:
<b>ID</b>			Nombre:
<b>TRATAMIENTO INICIAL</b>	Fecha inicio	TTO (Nombre medicamento y presentación, dosis, intervalo posológico):	
<b>TRATAMIENTO EQUIV. TPTICO.</b>	Fecha inicio	TTO (Nombre medicamento y presentación, dosis, intervalo posológico):	

<b>T (días)</b>	<b>Fecha/Hora</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>	<b>FcCa (p/min)</b>	<b>Pauta EQ<sup>1</sup></b>	<b>Modif. Tto. Anti-HTA<sup>2</sup></b>	<b>Modif. TTo que afecte PA<sup>3</sup></b>
7							
14							
<b>30</b>							
60							
90							
<b>120</b>							

EQ: equivalente terapéutico; FcCa: frecuencia cardiaca.

<sup>1</sup>: indicar nueva dosis o intervalo posológico en caso de modificación del mismo y la fecha en que se inicia la administración al paciente.

<sup>2</sup>: indicar si se ha producido modificación en el resto de los antihipertensivos del paciente: medicamento, dosis, pauta posológica, fecha de inicio y motivo. Antihipertensivos (Diuréticos, ACA, IECA, ARA-II, B-Bloqueantes, Vasodilatadores)

<sup>3</sup>: indicar la adición o retirada de medicamentos que afecten a la PA (AINE, alfa-bloqueantes.....): medicamento, dosis, intervalo posológico, fecha de inicio y motivo.

SEGUIMIENTO

## 4. Recogida de datos

Grupo Trabajo Geriatria

Estudio IT-antihipertensivos

ANALÍTICA																		
Fecha	Hb (mg/dL)	Hto (%)	Glu (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Úrico (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Bil (mg/dL)	GOT (UI)	GPT (UI)	TG (mg/dL)	Col <sub>TOT</sub> (mg/dL)	Col <sub>LDL</sub> (mg/dL)	Col <sub>HDL</sub> (mg/dL)		

*Problemas relacionados con el tratamiento antihipertensivo*

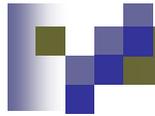
EFFECTOS SECUNDARIOS

OBSERVACIONES

DATOS ECONÓMICOS

- Equivalente terapéutico (código nacional, nombre medicamento, dosis, nº unidades por envase)
- Método adquisición (receta SNS y Oficina Farmacia; compra directa a laboratorio; .....)
- Coste de adquisición (PVP-IVA; Precio medio factura (PVL + IVA – Descuentos); .....)

SEGUIMIENTO



Grupo Trabajo Geriatria

IT-antihipertensivos

RESIDENCIA	
MÉDICO	Código

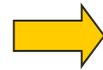
ENCUESTA SATISFACCIÓN

Evaluación final

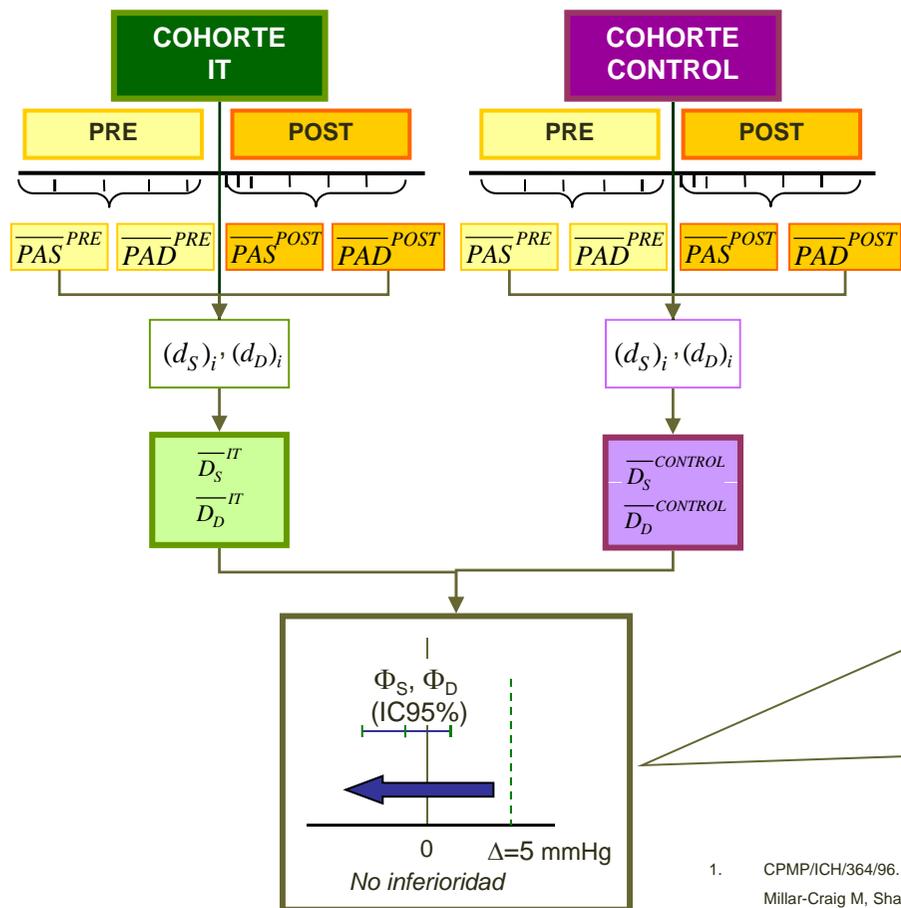
FECHA:     /     /     .

# 5. Evaluación de la Efectividad Clínica: *Estudio 1*

Análisis principal



No inferioridad, en el mantenimiento del control de la HTA, del intercambio terapéutico respecto a la continuación del tratamiento con el medicamento original.



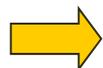
Comparación pre-post de los valores medios de PA en cada cohorte.

- **Análisis de No inferioridad:**
  - Magnitud del cambio en los valores medios de PA en la cohorte.
  - Diferencia entre la magnitud del cambio en los valores medios de PA en la cohorte IT respecto a la cohorte Control ( $\Phi$ ; IC95%).
  - Margen de no inferioridad  $\Delta = 5 \text{ mmHg}^1$ .
  - Comparación pre-post controlada.

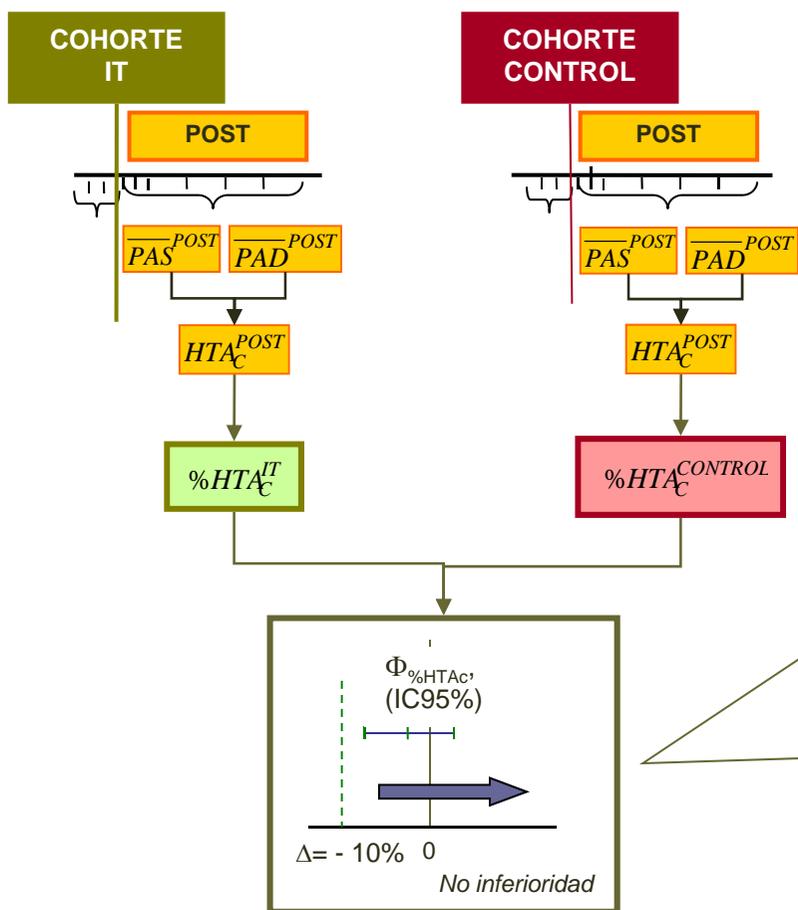
1. CPMP/ICH/364/96. European Medicines Agency, ICH Topic E10: Note for guidance on choice of control group in clinical trials. London, January 2001.  
 Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, Mitchell L, McDonald C. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Human Hypertens 2003; 17: 799-806.  
 Pessina A, Boari L, Dominiccis E, Giusti C, Marchesi M, Marelli G, Mattarei M, Mos L, Pirrelli A, Santini M, Santonastaso M, Semeraro S, Uslenghi E, Ochan M. Efficacy, tolerability and influence on «Quality of Life» of nifedipine GITS versus amlodipine in elderly patients with mild-moderate hypertension. Blood Press. 2001; 10: 176-83.

## 5. Evaluación de la Efectividad Clínica: *Estudio 2*

Análisis principal



No inferioridad, en el mantenimiento del control de la HTA, del intercambio terapéutico respecto a la continuación del tratamiento con el medicamento original.



### ■ Análisis de No inferioridad:

- Valores medios de PAS y PAD en el período de seguimiento y estado de control de la HTA para cada paciente.
- Diferencia entre la cohorte IT y la cohorte Control en el % pacientes con HTA controlada ( $\Phi$ ; IC95%).
- Margen de no inferioridad  $\Delta = 10\%$ .
- Comparación entre cohortes.



# Situación del Proyecto

- Inicio:
  - Octubre-Noviembre 2009.
- Duración
  - *Estudio 1*: hasta completar tamaño de muestra. Análisis parciales.
  - *Estudio 2*: 1-2 años, con análisis parciales a los 6 meses.
- Situación actual
  - Elaboración Protocolo del estudio.
  - Elaboración de la base de datos para la recogida de la información.
- Logística
  - Utilización de la página web del grupo.
  - Correo electrónico.
  - .....