



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**INTERVENCIONES PARA MEJORAR  
LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:  
REVISIÓN DE LOS RESULTADOS PUBLICADOS.**

**ALUMNA:**

PAOLA BUENO FRANCO



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**TRABAJO FIN DE GRADO**

GRADO EN FARMACIA

**INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL  
TRATAMIENTO: REVISIÓN DE LOS RESULTADOS PUBLICADOS**

AUTORA: PAOLA BUENO FRANCO

TUTORA: DOCTORA MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TIPOLOGÍA DE PROYECTO: BIBLIOGRÁFICO

LUGAR DE PRESENTACIÓN: FACULTAD DE FARMACIA

FECHA DE PRESENTACIÓN: 11 DE JUNIO DE 2019

## **RESUMEN**

La adherencia al tratamiento es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el grado de seguimiento por parte del paciente de las recomendaciones aportadas por su facultativo. Existen varios métodos para medirla y se clasifican en dos grandes bloques, directos e indirectos pero, sin embargo, ninguno se considera de referencia, por lo que se recomienda la combinación de varios de ellos. Por otro lado, hay múltiples factores y frecuentemente interrelacionados que provocan que la adhesión a los fármacos sea un verdadero problema en algunos pacientes. En la actualidad, se estima que el 50% de los pacientes crónicos no son adherentes a los tratamientos prescritos y esta ausencia de adherencia conlleva un peor control de la enfermedad, la aparición de un mayor número de complicaciones, a lo que le sigue un aumento de hospitalizaciones y pruebas complementarias, es decir, relevantes repercusiones clínicas y económicas. Por ello, surge la necesidad de desarrollar intervenciones que consigan suavizar o disminuir esta importante cuestión. En el presente trabajo, se hace un estudio acerca de la efectividad de las intervenciones aplicadas hasta el momento con el fin previamente nombrado. Hay ocho prototipos diferentes de intervenciones (técnicas, educativas, conductuales, de apoyo social y familiar, terapias directamente observables, psicológicas, combinadas y dirigidas a los profesionales sanitarios), así como diversas y diferentes estrategias encuadradas en alguno de esos tipos. Los resultados fueron que un gran número de ellas sí conseguían el objetivo perseguido, mejorar los niveles de adherencia en los pacientes mientras que otras no llegando incluso en alguna ocasión a empeorarla. Sin embargo, es de importancia destacar que muchos de esos estudios presentaban un alto riesgo de sesgo, lo que sugiere la necesidad de redefinir los diseños experimentales para mejorar la calidad de la evidencia que avalen intervenciones sobre los pacientes.

Palabras clave: adherencia terapéutica, estrategias, efectividad, estudios.

## **TITLE**

INTERVENTIONS TO IMPROVE TREATMENT ADHERENCE: REVIEW OF PUBLISHED RESULTS.

## **ABSTRACT**

Treatment adherence is defined by the World Health Organization (WHO) as the degree to which the patient's history of therapeutic drug-taking coincides with the treatment prescribed by his medical practitioner. There are several methods to measure it and they are classified in two large blocks, direct and indirect, but none is considered a reference so the combination of several of them is recommended. On the other hand, there are multiple and frequently interrelated factors that can cause adherence to medication to be a real problem in some patients. Currently, it is estimated that 50 % of chronic patients are not adherent to prescribed treatments and this lack of adherence leads to a worse control of the disease, the appearance of a greater number of complications, which are followed by an increase of hospitalizations and complementary tests that has relevant clinical and economic repercussions. Therefore, the need arises to develop interventions that get to moderate or reduce this important issue. In the present work, a study is made about the effectiveness of the interventions applied so far within the previously mentioned purpose. There are eight different prototypes of interventions (technical, educational, behavioral, social and family support, directly observable therapy, psychological, combined and directed to health professionals) as well as diverse and different strategies framed in any of those types. The results of the studies were that a large number of them achieved the objective pursued, improved levels of adherence in patients while others did not, sometimes even getting worse. However, it is important to highlight that many of these studies presented a high risk of bias, which suggests the need to redefine the experimental designs to improve the quality of the evidence that supports interventions on patients.

Keywords: therapeutic adherence, strategies, effectiveness, studies.

## ÍNDICE

### **1. INTRODUCCIÓN**

1.1. Concepto de adherencia terapéutica.....	4
1.2. Diferencia entre cumplimiento y adherencia.....	4
1.3. Pilares que conforman la adherencia.....	4
1.4. Tipos de falta de adherencia y clasificación de los incumplimientos.....	5
1.5. Fases del proceso.....	6
1.6. ¿Cómo se mide la adherencia al tratamiento farmacológico?.....	6
1.7. Falta de adherencia.....	10
1.8. Factores que causan la falta de adherencia y predictores.....	11

### **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....12**

### **3. METODOLOGÍA.....12**

### **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....13**

4.1. Intervenciones técnicas.....	14
4.2. Intervenciones educativas.....	15
4.3. Intervenciones conductuales o de comportamiento.....	20
4.4. Intervenciones de apoyo social y familiar.....	23
4.5. Terapia directamente observable.....	24
4.6. Intervenciones psicológicas.....	25
4.7. Intervenciones combinadas.....	26
4.8. Intervenciones dirigidas a los profesionales sanitarios.....	30

### **5. CONCLUSIONES.....31**

### **6. BIBLIOGRAFÍA.....32**

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. CONCEPTO DE ADHERENCIA TERAPÉUTICA**

Se define como el grado o magnitud con la que un paciente toma la medicación, hace seguimiento de una dieta alimentaria y modifica los hábitos de vida, de acuerdo a lo establecido por un profesional sanitario según su criterio, con el objetivo siempre de mejorar considerablemente la salud de la persona enferma o prevenir ciertas patologías (Buitrago, 2011).

## **1.2. ¿ES LO MISMO CUMPLIMIENTO QUE ADHERENCIA?**

Ambos conceptos se encargan de medir la cantidad de dosis que toma el paciente y, compararla con la que debería de tomar de forma teórica obteniéndose así un porcentaje de adhesión. Sin embargo, se diferencian en un pequeño detalle y es que, en el contexto de cumplimiento, el paciente se limita a seguir las instrucciones tal cual del facultativo presentando una figura pasiva mientras que, en adherencia hay una participación activa del paciente refiriéndose a la aceptación o acuerdo de las recomendaciones aportadas por su facultativo (Ibarra y Morillo, 2017). El médico tiene la responsabilidad de crear una comunicación entre ambos que facilite la toma de decisiones compartidas consiguiendo de este modo el paso de cumplimiento a adherencia (Osakidetza, 2011).

## **1.3. PILARES QUE ESTRUCTURAN LA ADHERENCIA.**

La práctica clínica de la adherencia se encuentra englobada por tres conceptos. El primero de ellos es el cumplimiento u observancia, definido este como la medida o magnitud con la que el paciente sigue las instrucciones prescritas. Consiste en tomar los fármacos en el horario, la dosis y la frecuencia fijada por el profesional (Merino, 2014). En segundo lugar se encuentra la persistencia, la cual se refiere al número de días que se utiliza de manera continua la medicación durante un periodo específico. Se basa en acatarse a la duración completa del tratamiento. No es suficiente una buena adherencia al principio, sino que es fundamental mantenerla en el tiempo (Dilla et al., 2009). El tercero de los pilares es la aceptación de la enfermedad y del tratamiento, fundamental para la colaboración y mejoría del paciente (Ara, 2009).

#### **1.4. TIPOS DE FALTA DE ADHERENCIA Y CLASIFICACIÓN DE LOS INCUMPLIMIENTOS**

- Falta de adherencia primaria: consiste en que el paciente no llega ni a retirar de la oficina de farmacia u hospital los medicamentos que se le han sido recetado, no los adquiere (Ibarra y Morillo, 2017).
- Falta de adherencia secundaria: consiste en alterar la las recomendaciones ofrecidas, es decir, toma inadecuada de los medicamentos una vez recogidos refiriéndose a dosis incorrectas (superiores o inferiores), olvidos de dosis, modificar la frecuencia de las mismas o abandonar el tratamiento antes de la fecha establecida por el médico (Ibarra y Morillo, 2017).
- Falta de adherencia intencionada: en este caso, se ve claro que el paciente no desea tomar la medicación. Puede darse que no la comience a tomar o que la suspenda por percepción de ausencia de mejoría, creencia de que la medicación es innecesaria... (Ibarra y Morillo, 2017).
- Falta de adherencia no intencionada: es el resultado de una confusión u olvido involuntario relacionado con la pérdida de memoria o autonomía del paciente, la complejidad del tratamiento, la falta de creación de rutinas y hábitos diarios, entre otros motivos (Ibarra y Morillo, 2017).
- Adherencia cuantitativa: se calcula dividiendo la cantidad de fármaco que toma el paciente entre la cantidad que realmente debería tomar. De este modo se obtiene el porcentaje de adherencia a dicha medicación (Ibarra y Morillo, 2017).
- Adherencia cualitativa: hace referencia a la calidad de la toma, es decir, si respeta la frecuencia, dosis y horario fijado, las restricciones alimentarias (tomar en ayuno, antes o después de la alimentación, con comida grasa...) (Ibarra y Morillo, 2017).

Por otro lado, se han descrito diferentes tipos de incumplimiento en función del periodo de seguimiento. Se conoce como incumplimiento parcial cuando el paciente toma la medicación unas veces sí y otras no, es decir, se adhiere cuando considera oportuno mientras que el incumplimiento esporádico es el característico de olvidos de dosis ocasionales y no de manera frecuente (Ibarra y Morillo, 2017).

El Descanso farmacológico o vacaciones terapéuticas se establecen cuando los pacientes no toman la medicación durante el periodo en el que se encuentran bien, pero la retoman al aparecer algún síntoma, siendo totalmente diferente al concepto de cumplimiento de bata blanca que radica en que los pacientes toman la medicación en los momentos previos a la visita médica para engañar al facultativo acerca de su cumplimiento. En el extremo se encuentra el incumplimiento absoluto que se fundamenta en el abandono del tratamiento de forma indefinida y que se da con alta frecuencia en los pacientes con patologías crónicas (Sanahuja et al., 2012).

### **1.5. FASES DE LA ADHERENCIA**

El proceso de adherencia a la medicación comienza con la iniciación del tratamiento, que consiste en la administración de la primera dosis prescrita. Existe la posibilidad de no comenzar por diferentes motivos como, por ejemplo son la negación del diagnóstico que se le ha sido comunicado, la falta de confianza en el profesional sanitario o simplemente por miedo a los efectos colaterales del medicamento (Melero et al., 2017). Esta primera fase va seguida de la ejecución haciendo esta referencia al grado de concordancia entre la pauta real del paciente y, la prescrita por el médico, desde la primera hasta la última dosis. En esta etapa influyen características individuales como el estilo de vida, las actitudes o creencias. La última fase es la discontinuación, que comienza en el momento que se omite la primera dosis y no hay más dosis a partir de ese momento, es decir, marca el final del tratamiento médico (Plan de adherencia al tratamiento: uso responsable del medicamento, 2016).

### **1.6. MEDIDA DE LA ADHERENCIA**

Existen dos secciones claramente diferentes: métodos directos e indirectos.

#### **○ MÉTODOS DIRECTOS**

Estos son tres básicamente: la observación directa de la toma del medicamento, la determinación de la concentración del fármaco prescrito al paciente o de alguno de sus metabolitos en los fluidos orgánicos y la medición de un biomarcador en una muestra biológica.



Son métodos objetivos, de elevado coste e invasivos por lo que dificultan la utilización por los médicos de atención primaria. Con respecto a la determinación de los niveles plasmáticos, hay que conocer que existe variabilidad interindividual entre los pacientes debido a los procesos de absorción, distribución o eliminación de los fármacos por lo que la obtención de unos niveles inferiores o superiores de un medicamento en un determinado momento no pueden atribuirse de forma segura a una adherencia inadecuada. En relación a la vigilancia de la toma podemos encontrar que el paciente esconde la medicación en la cavidad bucal para no tomarla y, cuando deja de ser observado, la tira (Pagès-Puigdemont y Valverde-Merino, 2018).

#### ○ MÉTODOS INDIRECTOS

Existe, en este caso, un amplio abanico:

- Juicio clínico del médico acerca de cómo cumple el enfermo: predomina la subjetividad puesto que el propio médico es quien hace una estimación acerca del grado de cumplimiento por parte de los pacientes (Gil, 2018).
- Inasistencia a las citas previas y programadas: se basa en que los pacientes que no acuden a las reuniones acordadas, lo más probable es que tampoco cumplan el régimen farmacológico. Sin embargo, que el paciente asista a todas las citas tampoco es seguridad de un buen cumplimiento (Gil, 2018).
- Resultados del tratamiento respecto al control de la enfermedad: un indicador de buena adherencia puede ser la mejoría o curación de la enfermedad aunque existen casos en los que, aunque la adherencia sea la correcta, no se consigue un buen control de la patología porque el fármaco no sea bastante eficaz por precisar además de otras series de medidas o por existir circunstancias paralelas que afectan e impiden el buen transcurso (Gil, 2018).
- Valoración de la presencia de efectos colaterales del fármaco administrado: un alto porcentaje de los medicamentos existentes producen efectos colaterales en aquellos que los toman, como por ejemplo es la sequedad de boca por la ingesta de fármacos anticolinérgicos. La ausencia de estas manifestaciones puede llevar a la idea de que no esté tomándolo. Sin embargo, hay pacientes que se informan de las mismas e intervienen para no convivir con ellas (Gil, 2018).

- Recuento de unidades sobrantes en el envase, no consumidas: puede ocurrir que el número de comprimidos sobrantes sea el adecuado pero eso no garantiza que el resto los haya ingerido el paciente y, en el momento adecuado. Cabe la posibilidad que los haya tomado un familiar, conocido, los haya perdido o simplemente antes de ir a la consulta prepara el envase tal y como debería de estar para hacer creer al médico que los toma. Existe una fórmula para conocer el porcentaje de cumplimiento, que consiste en dividir el número total de comprimidos consumidos entre el número total de comprimidos que debería de haber consumido y, multiplicado por cien. Esta designado que si dicho valor esta comprendido entre 80-110%, el paciente es buen cumplidor mientras que si se encuentra por debajo de 80% o por encima de 110% es hipo o hipercumplidor respectivamente (Gil, 2018).
- Control de las retiradas de la medicación por parte del paciente u otro en la oficina de farmacia: consiste en suponer que el hecho de retirar la medicación del establecimiento va unido a la administración del mismo (Ibarra y Morillo, 2017).
- Monitores electrónicos acoplados a los envases de la medicación: gracias a los monitores, es posible saber en qué momento del día ha sido abierto el envase del fármaco aunque la apertura del envase no implica necesariamente la ingestión del medicamento. La desventaja es el alto coste que conlleva (Gil, 2018).
- Conocimiento del paciente de su enfermedad: se supone que si el paciente está informado de su afección y, es lo suficientemente consciente, va a seguir las normas terapéuticas establecidas por su médico, aunque también existen casos en los que no es así (Gil, 2018). Para conocer lo que saben o no de su patología se utilizan cuestionarios tales como el test de Batalla, utilizado para pacientes con hipertensión arterial, el cual incluye preguntas enfocadas a la duración natural de la enfermedad, medidas para el control de la patología (como la dieta y medicación) y, además solicita la citación de 2 o más órganos que puedan dañarse como consecuencia de mantener la presión arterial elevada. Si el paciente responde bien a las tres cuestiones, se clasifica como conocedor de la enfermedad y buen cumplidor. En cambio, si el paciente no menciona los dos órganos afectados, a pesar de responder adecuadamente a las anteriores, se categoriza como poseedor de un conocimiento regular o malo y, como

incumplidor. Permite adaptarse también a otras patologías crónicas (Rodríguez et al., 2008).

- Entrevista personalizada o comunicación del auto-cumplimiento: está fundamentado en que el propio paciente responde a una serie de preguntas formuladas por el médico o, a cuestionarios. El test que gana mayor importancia en este campo es el de Morisky-Green. Es un test sencillo, validado para la gran mayoría de las patologías crónicas, que explora las causas de las no adherencia y compuesto por cuatro pregunta que son las siguientes:

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Es cumplidor si contesta correctamente las cuatro preguntas (No/Si/No/No) y, en caso de fallar alguna seria no cumplidor (Rodríguez et al., 2008).

Otro test, situado en un escalón inferior es el de Haynes-Sackett. Igual que el anterior, esta basado en cuestiones hacia el paciente con el fin de conocer cuáles son las causas de la no adherencia. En el formulario aparece:

1. La mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos; ¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?
2. ¿Cómo los toma? ( todos los días, muchos días, algunos días)
3. Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no me comenta cómo le va a usted? (Rodríguez et al., 2008).

La efectividad del test está limitada por: las habilidades e identidad del entrevistador, la memoria del paciente e inquietud del enfermo acerca de la repercusión de las respuestas. Es muy importante evitar generar sentimientos de culpa y juzgar (Gil, 2018).

Otros test a nombrar son: Brief Adherence Rating Scale (BARS), que consiste en un cuestionario validado en esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, Medication Adherence Rating Scale (MARS) utilizado en psiquiatría, Escala de Hill-Bone, Test de Prochaska-Diclemente, Test de Hermes, Test de Herrera Carranza, entre otros (Rodríguez et al., 2008).

Dichos métodos son sencillos, prácticos y económicos haciendo posible su aplicación en la práctica clínica diaria (consulta médica, farmacia comunitaria o servicio de farmacia hospitalaria) pero el principal inconveniente es que no pueden evaluar la adherencia de manera objetiva debido a que la información es aportada por los mismos pacientes, familiares o alguien del equipo de salud. Tienden a sobreestimar el cumplimiento, identificando solo a una minoría de los no cumplidores (López-Romero, 2016).

De este modo, no existe un método ideal para su utilización en atención primaria, por lo que lo adecuado es utilizar una combinación de varios métodos indirectos por ser más baratos y sencillos (Gil, 2018).

### **1.7. FALTA DE ADHERENCIA**

Una adherencia a la medicación excelente se traduce en una disminución de la morbilidad, mortalidad y costes sanitarios (Conn y Ruppert, 2017). Sin embargo, para muchos pacientes resulta muy complicado seguir adecuadamente las recomendaciones del tratamiento por diversas causas convirtiéndose así la falta de adherencia en un problema mundial de alarmante magnitud (Merino, 2014).

Una adhesión baja o incumplimiento terapéutico consigue que la efectividad del régimen terapéutico sea mucho inferior a la esperada consiguiendo de este modo no prevenir ciertas enfermedades o alcanzar tan solo leves mejorías. Paralelamente, la ausencia de los efectos deseados puede propiciar un aumento en las dosis, cambios a tratamientos más agresivos, pruebas adicionales, aumento del número de visitas al profesional sanitario, mayor duración de la enfermedad y número de ingresos hospitalarios, entre otras, que globalmente implica un incremento importante en el gasto sanitario (Ibarra y Morillo, 2017).

Los niveles de adherencia varían entre patologías y edades. En depresión, un 28% es el valor medio de adherencia, es decir, existe una notable falta de adherencia en los pacientes con este trastorno del estado de ánimo. En contraposición, en patologías como el cáncer o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tasa de adherencia se sitúa en un 70% y 80% respectivamente, los pacientes son buenos cumplidores. Un 27% de adherencia es la cifra media en los jóvenes (18-31 años) determinada por el

cuestionamiento de los tratamientos y la falta de concienciación sobre la importancia de un correcto cumplimiento. En el extremo opuesto se encuentran los pacientes con edad avanzada (71-81 años), los cuales presentan un 52% de adherencia debido principalmente a miedo, olvidos y confusiones principalmente (Plan de adherencia al tratamiento: uso responsable del medicamento, 2016).

### **1.8. FACTORES QUE CAUSAN LA FALTA DE ADHERENCIA Y PREDICTORES DE ELLA**

La edad, el género, el entorno cultural y social del paciente, el nivel de educación, la personalidad, las creencias o los recursos económicos son algunos de los factores relacionados con el paciente, que, pueden determinar o influir en el grado de adherencia a la medicación (Dilla et al., 2009). También influye el hecho de padecer algún tipo de trastorno psiquiátrico o psicológico como depresión o ansiedad. Estas últimas se han asociado a una menor adherencia terapéutica, al igual que el Alzheimer o adicción a drogas o alcohol (Ibarra y Morillo, 2017).

Aquellos que están relacionados con el fármaco son la aparición de efectos adversos, las formas farmacéuticas, las características organolépticas, la complejidad de la pauta terapéutica, la polimedicación, el retraso en la aparición del efecto o el coste del fármaco. Si el paciente no observa un resultado beneficioso a corto plazo, es frecuente que abandone el tratamiento y cuanto más difícil es el régimen terapéutico, mayor es la probabilidad de error en la toma de la medicación (Dilla et al., 2009).

Las enfermedades crónicas que cursan sin síntomas o, son inaparentes tales como la diabetes o la hipertensión arterial presentan tasas de incumplimiento mayores que las enfermedades agudas porque los pacientes olvidan que las padecen al no experimentar los síntomas. El incumplimiento terapéutico, en los casos de infecciones es de gran relevancia porque conduce a las resistencias, además de convertirse en un problema de salud pública dado que aumenta la probabilidad de contagio (Dilla et al., 2009).

La combinación de falta de tiempo en la comunicación médico-paciente a niveles básicos asistenciales y las dificultades en la comunicación entre ambos es un motivo para el abandono de la pauta terapéutica. La continuidad asistencial al paciente y una

adecuada accesibilidad al centro dispensador son factores relacionados con la asistencia sanitaria (Dilla et al., 2009).

Existen diferentes aspectos que pueden indicarle al facultativo la presencia en el paciente de una posible tasa de adhesión deficiente y, algunos de ellos se nombran a continuación: Régimen terapéutico de alta complejidad, politerapia y varias dosis diarias, miedo por parte de los pacientes a los efectos adversos de la medicación, detectar que el paciente no cree que el fármaco le pueda beneficiar o solucionar su problema de salud, conocimiento y concienciación deficiente acerca de la enfermedad que presenta, problemas cognitivos como falta de memoria, problemas psicológicos (generalmente la depresión es una enfermedad en la que la persona se siente anímicamente fatal y no le importa nada, por tanto puede ser que no tome su medicación), enfermedad asintomática puede hacer creer al paciente que no tiene nada y no la tome, coste de la medicación, inadecuada relación entre el médico y el paciente, falta de coordinación entre diferentes prescriptores (es conocido como atención fragmentada), ausencia a las citas programadas, carencia de la descripción detallada del régimen terapéutico tras la alta médica o dificultades para acceder a los medicamentos (Osakidetza, 2011).

## **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

- Identificar las intervenciones aplicadas a los pacientes con el fin de mejorar la adhesión a los tratamientos farmacológicos.
- Conocer los resultados clínicos publicados acerca de dichas estrategias.
- Descubrir qué profesionales están implicados en estas intervenciones.

## **3. METODOLOGÍA**

A fin de dar respuesta al segundo de los objetivos, se procedió a realizar una búsqueda en la base de datos Pubmed. Para ello se empleó el filtro MeSH terms y los términos clave ‘Medication Adherence’ y ‘Clinical Trial’. El resultado fue de 738 documentos en total pero se seleccionaron y estudiaron 5 con detenimiento, los

cuales tenían en común que en su título aparecía el concepto de adherencia al tratamiento, siendo por tanto este el principal criterio de inclusión.

En segundo lugar, se probó con ‘Medication Adherence’ y ‘Intervention Trial’ en la opción de All Fields. En este caso, aparecieron disponibles 4833 artículos, de los cuales se eligió una revisión sistemática y meta análisis tras seguir con el criterio de inclusión previamente mencionado. El mismo procedimiento se siguió empleando ‘Medication Adherence Cognitive Impairment’, ‘Multi-compartment Compliance Aids’ y ‘Motivational interview and medication adherence’ obteniéndose 312, 13 y 292 artículos respectivamente. De los 312 se analizó 1 en profundidad, de los 13 tan solo 2, aquellos que mostraban mayor importancia sobre el tema a tratar y de los 292 otros 2.

Cochare library fue la siguiente base de datos utilizada en este trabajo. Aquí se exploró a partir de ‘Enhancing Medication adherence’. La búsqueda aportó 18 enlaces y se decidió seleccionar la primera de las revisiones y meta-análisis.

En último lugar, con la finalidad de conocer y explicar brevemente los diversos y diferentes tipos de intervenciones para incrementar la adherencia a la medicación se realizó una búsqueda en el navegador Google académico. Para ello se empleó la siguiente frase: estrategias para mejorar la adherencia a la medicación y, tras ello se seleccionó la segunda de las opciones siendo esta un artículo de revisión incorporado en la revista Pharmaceutical Care. El título de dicho artículo es ‘Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico’ y, con fecha de 2014.

#### **4. RESULTADOS**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico es un tema prioritario de salud pública en los pacientes que presentan enfermedades crónicas por las consecuencias clínicas y económicas que derivan de ella (Martínez et al., 2016). Por ello, resulta imprescindible la aplicación de medidas y estrategias que permitan corregir esta situación (Rodríguez et al., 2014). Hasta el momento existe una amplia variedad de tipos de intervenciones como se muestran a continuación.

#### 4.1.INTERVENCIONES TÉCNICAS

También conocidas como intervenciones basadas en la simplificación del tratamiento. Existe una relación inversamente proporcional entre la complejidad del tratamiento y la adherencia. Es por ello que, existe la posibilidad de reducir el número de unidades diarias a tomar (implicaría recurrir a formulaciones de liberación controlada de dicho fármaco) así como la opción de combinar dos fármacos en un mismo medicamento (Rodríguez et al., 2014).

El deterioro cognitivo y la demencia presenta una relación con la edad. En la última década, ha habido un continuo incremento de ambos debido al aumento progresivo de la longevidad en la población (Amor y Martín, 2006). La presencia de alguno de ellos limita o, más bien reduce la adherencia a la medicación en este grupo de pacientes que, además se caracterizan por presentar en la mayoría de los casos, varias enfermedades crónicas concomitantes y politerapia (Sociedad Española de Medicina Interna, 2017).

Por ello, Kröger et al. en 2017 decidieron centrarse en esta población para elaborar su revisión sistemática. Tomaron diversos estudios pero en este apartado se mencionaran tan solo tres de ellos. Adler et al. valoraron la efectividad de la sustitución de la vía oral por la transdérmica en 1104 pacientes ambulatorios. Tanto al comienzo como al final del estudio, el cual tuvo una duración de 6 meses, fue anotado el valor de adherencia de cada uno de los participantes y obtuvieron como resultado una diferencia significativa entre ambas cifras, o lo que es lo mismo, un aumento de la adherencia a la rivastigmina tras aplicar la modificación de la vía de administración (Adler et al., 2014).

Muy similar al anterior fue el dirigido por Tian et al. En este caso, el total de pacientes que formaban el estudio fueron 772, de los cuales un cierto número cambiaron la administración oral de donepezilo por el parche transdérmico de rivastigmina. Determinaron que, los pacientes que cambiaron al parche de rivastigmina tuvieron una adherencia significativamente mayor que los que tomaban donepezilo (Tian et al., 2013).

Oswald et al, en cambio se decantó por disminuir la frecuencia de las tomas de la medicación. El grupo de intervención conformado por el 51% de los pacientes tomaron la medicación una vez al día mientras que, el 49% restante perteneciente al grupo control la tomaban tres veces. El cumplimiento fue evaluado por diferentes medios



como el recuento de unidades manual o un dispositivo electrónico de recuento de unidades conocido como ``Aprex''. Los resultados extraídos por estos autores fueron que la adherencia fue significativamente mayor en los pacientes incluidos en el grupo de intervención que en el grupo control y que, además los pacientes del grupo de intervención tomaban la medicación prescrita en el momento establecido y no demasiado pronto o demasiado tarde (Oswald et al., 1993).

#### 4.2.INTERVENCIONES EDUCATIVAS

Consiste en proporcionar información a los pacientes, ya sea de forma individual o grupal, oral, escrita o audiovisual con un lenguaje claro y fácil de entender. De ello, se encarga el médico en el momento de la consulta y, también el farmacéutico responsable de la dispensación. El objetivo final es que el paciente conozca todo acerca de ella, incluyendo el tratamiento, la dosis que debe tomar, cuando y a cada cuanto tiempo, así como concienciarle de la importancia de la adherencia para su mejoría. Es importante que conozca también las condiciones de conservación, los efectos adversos y los problemas derivados del incumplimiento así como los beneficios del cumplimiento. Siempre se le debería proporcionar información escrita (trípticos, información en revistas de salud o educación individual motivadora) y un número de contacto para que el paciente tenga la opción de consultar las dudas que puedan surgirle posteriormente (Rodríguez et al., 2014).

Oldenmenger et al. realizaron una revisión sistemática en febrero de 2018 a partir de 26 ensayos controlados aleatorios los cuales comparaban la intervención educativa con la atención habitual en pacientes que presentaban dolor relacionado con el cáncer para determinar el grado de efectividad de la primera sobre el control del dolor oncológico. Tan solo 6 de ellos (Miaskowski et al., 2004; Oldenmenger et al., 2011; Anderson et al., 2004; Jahn et al., 2014; Lin et al., 2006; Oliver et al., 2001) recogieron datos de los efectos de intervención educativa sobre la adherencia al régimen de la medicación (Oldenmenger et al., 2018).

Miaskowski et al. asignaron al azar a los participantes del estudio, de forma que 93 conformaron el grupo que recibiría la intervención y 81, el grupo de atención estándar. Enfermeras de oncología especialmente entrenadas se encargaron de desempeñar la intervención psicoeducativa, basada en enseñar a los pacientes a usar un pastillero además de darle instrucciones por escrito sobre cómo comunicarse con su médico sobre

el dolor no aliviado y la necesidad de cambios en sus prescripciones analgésicas, durante las dos visitas domiciliarias y las tres llamadas telefónicas (Miaskowski et al., 2004). Oldenmenger et al. se inclinaron por asignar también a enfermeras entrenadas en cuidados paliativos la tarea de educar al grupo de intervención sobre el dolor, la monitorización semanal del mismo y los efectos secundarios del tratamiento (Oldenmenger et al., 2011). Anderson et al. centraron su estudio en pacientes ambulatorios afroamericanos e hispanos marginados y, del mismo modo que con los estudios previos, fue una enfermera de oncología la asignada en aportar un video y un folleto sobre el manejo del dolor. En el grupo control, el folleto era sobre nutrición (Anderson et al., 2004).

La educación sobre la patología (cáncer), el entrenamiento de habilidades y el asesoramiento fueron los 3 componentes de la intervención ideada por Jahn et al. A partir de la admisión, los pacientes recibieron sesiones de refuerzo cada tres días y una sesión de asesoramiento telefónico de seguimiento dentro de los 2 a 3 días posteriores al alta (Jahn et al., 2014). El estudio de Lin et al. puede estar incluido tanto en este apartado como en el de intervenciones de apoyo social y familiar (se verá más adelante) puesto que la intervención educativa va destinada tanto a pacientes como a familiares del mismo. Ambos recibieron un programa de educación sobre el dolor con el fin de reducir las barreras de los pacientes con cáncer y la de los familiares con las preocupaciones o conceptos erróneos sobre el manejo del dolor (Lin et al., 2006). El último de los ensayos es similar al anterior puesto que Oliver et al. decidieron investigar cuanto de efectivo era proporcionar una educación individualizada a los pacientes mas una sesión de entrenamiento destinada a aumentar el conocimiento sobre el autocontrol del dolor y corregir las ideas equivocadas (Oliver et al., 2001).

En solo 3 de ellos (Oldenmenger et al., 2011; Jahn et al., 2014; Oliver et al., 2001) se encontró un aumento estadísticamente significativo de la adherencia a la medicación en el grupo que recibía la enseñanza (Oldenmenger et al., 2018).

El mismo procedimiento siguieron Palmer et al, en 2018, que estudiaron si resultaba efectivo el uso de los teléfonos móviles en el ámbito de la adherencia en pacientes que tenían prescritos medicamentos para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Para ello, tuvieron en cuenta 4 ensayos diferentes en los cuales los

pacientes fueron asignados al azar al grupo control o al grupo que recibiría la intervención a estudiar (Palmer et al., 2018).

El primero de ellos fue dirigido en el año 2016 por Bobrow et al. En este se evaluó la eficacia del envío de mensajes cortos educativos (el grupo de intervención se encontraba a su vez dividido en dos, aquellos pacientes que solo recibían el mensaje y, los pacientes que podían tener interactividad adicional). En este caso, el trabajo fue desarrollado por un equipo multidisciplinar (Bobrow et al., 2016). El segundo fue guiado por Logan et al, los cuales decidieron que la intervención consistiese en una combinación de la toma de la presión sanguínea y comentarios enviados a través del teléfono y que, además fuesen los médicos los profesionales sanitarios que se encargaran de ello (Logan et al., 2012).

Parraga-Martínez et al. establecieron que en su estudio se hiciese entrega de una combinación de modificaciones en el estilo de vida por mensajes de texto, folletos de información escrita y tarjetas de autocompletado. En este, el tercer ensayo, los autores no revelan cual era el equipo que atendía al paciente (Parraga-Martínez et al., 2017). En último lugar, el cuarto era semejante al anterior pero incluía asesoramiento personal y también un equipo multidisciplinar había sido el asignado para las diversas funciones (Liu et al., 2015).

Los autores descubrieron o encontraron que en el segundo, tercer y cuarto ensayo se había conseguido aumentar la adherencia a los medicamentos en el grupo sometido a la correspondiente intervención mientras que, en el primer ensayo, el brazo del envío únicamente sí que consiguió un aumento pero en el brazo de la interactividad adicional había evidencia incierta de beneficio. Estos resultados evidenciaban un efecto positivo de las anteriores intervenciones pero, sin embargo, Palmer y demás autores detectaron que existía en ellos un alto riesgo de sesgo, lo cual conducía a una disminución importante de la calidad de la evidencia de los resultados (Palmer et al., 2018).

Siguiendo con el estudio acerca de este bloque de intervenciones, Nieuwlaat et al. realizaron otra revisión sistemática en el año 2014, que incluía 182 artículos. Resultó ser una actualización de la revisión de Haynes y col. la cual constaba de tan solo 73 artículos y fue elaborada en 2008. De los 182 artículos, solo los 17 de menor riesgo de sesgo fueron estudiados en profundidad para realizar su revisión sistemática y meta análisis. En la tabla 1, se resumen ciertas características de aquellos estudios que

presentaban intervenciones de carácter educativo. Al contrario que en las revisiones anteriores, este meta-análisis incluía diferentes patologías.

Tabla 1: Estudios recogidos en el meta-análisis de Nieuwlaat et al. con intervenciones educativas (Nieuwlaat et al., 2014).

AUTOR	PARTICIPANTES Y DURACIÓN	PATOLOGÍA	INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL Y PROFESIONAL SANITARIO ENCARGADO	RESULTADOS PRINCIPALES
Gray, 2012	127 24 meses	Pacientes con hipertensión ocular recién diagnosticada.	Plan de atención individualizada para cada uno de los pacientes, que incluía educación, capacitación (también para los cuidadores) y contacto. 5 contactos cara a cara o por teléfono.	Atención habitual  Enfermera experta en la enfermedad	Medida de la adherencia mediante auto informe en el mes 12 y, el grupo de intervención tenía una mayor proporción de pacientes con un 100% de adherencia.
Solomon, 2012	2097 12 meses	Pacientes mayores con osteoporosis y bajos ingresos.	Correos más llamadas telefónicas de educadores de la salud para asesoramiento.	Correo electrónico  Educadores de salud	No supuso mejoría porque los resultados en cuanto a adherencia fueron semejantes a los del grupo control.
Morgado, 2011	197 9 meses	Pacientes con hipertensión arterial y al menos 6 meses con terapia antihipertensiva.	Asesoramiento por un farmacéutico del hospital en una clínica ambulatoria especializada. Educación oral y escrita.	Atención en clínica tradicional sin farmacéutico  Farmacéuticos	Reducción de la proporción de pacientes con baja adherencia a la medicación.
Wu, 2006	442 2 años	Pacientes estables no adherentes con 5 o más medicamentos crónicos.	Asesoría farmacéutica por teléfono para abordar la adherencia, recomendaciones sobre el estilo de vida y visitas de seguimiento.	Atención habitual.  Farmacéuticos	El grupo de intervención experimentó una reducción del número de pacientes no adherentes.
Laporte, 2003	86 3 meses	Pacientes hospitalizados con enfermedad tromboembólica que necesitan anticoagulación oral al menos 3 meses.	Educación intensiva de la patología y la necesidad de toma continuada y adecuada de la medicación, material visual, visitas diarias del personal médico y pruebas diarias de la medicación.	Atención estándar  Médicos	Después de la hospitalización, no se encontraron diferencias entre el grupo de intervención y el control con respecto al número y momento de aberturas de la tapa de la medicación y recuento de píldoras.
Stevens, 2002	335 -	Dispepsia e infección por Helicobacter Pylori.	Asesoramiento farmacéutico detallado de quince minutos al inicio de la terapia más una llamada telefónica dos o tres días posteriores.	Sesión de 5 minutos y oportunidad de preguntas.  Farmacéuticos	No hay diferencias en cuanto a la adherencia a la medicación y la tasa de erradicación de Helicobacter pylori entre ambos grupos.

6 de los 17 estudios presentaban estrategias destinadas a transmitir información básica y necesaria y, de esos 6, en solo 3 (Gray, 2012; Morgado, 2011 y Wu, 2006) se conseguía mejorar la adherencia, es decir, ciertas intervenciones educativas fueron más efectivas que otras. Nieuwlaat et al, tras detectar un gran número de ensayos con alto riesgo de sesgo (165), sugirieron que no se hiciesen más estudios sino que se solucionen las deficiencias metodológicas, se realice un mejor diseño de las intervenciones a largo plazo, se utilicen mediciones objetivas de adherencia y un poder estadístico del estudio suficiente para detectar mejorías en resultados clínicos (Nieuwlaat et al., 2014). Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, la observación directa de la toma y la medición de la concentración plasmática (ambas medidas directas de la adherencia), son complicadas en sí misma y presentan un coste elevado, por lo que resulta difícil llevarlo a la práctica habitual.

#### 4.3. INTERVENCIONES CONDUCTUALES O DE COMPORTAMIENTO

Son aquellas encaminadas a recordarle al paciente la toma del fármaco o, lo que es lo mismo, que influyen en su conducta o comportamiento. Destacan:

- Sistemas personalizados de dosificación (SPD): son sistemas de post dispensación que están diseñados para facilitar la toma correcta de los medicamentos y en el cual se reacondiciona toda la medicación sólida que toma el paciente (siempre que las características tecnológicas de los medicamentos así lo permitan), según la pauta prescrita y siguiendo unos protocolos normalizados de trabajo. Es de gran utilidad en personas de edad avanzada, pacientes con problemas cognitivos, pacientes sin familiares o cuidador habitual (Rodríguez et al., 2014).
- Sistema de recuerdo horario: se basan en recordar al paciente el momento del día en el que le toca la medicación. Se encuentra: alarmas horarias, llamadas telefónicas realizadas por sistemas automáticos, familiar o por sanitarios, mensajes postales de recuerdo horario, mensajes SMS a teléfonos móviles tales como ‘recuerde tomar el comprimido de la diabetes con el desayuno’, asociación de la toma de la medicación con alguna actividad cotidiana, mensajes de correo

electrónico, envases con chip inalámbrico emisor de señales (el chip del envase envía una señal a una lámpara enchufable para emitir las señales luminosas), envases o tapas para frascos que actúan como cronómetros (funcionan contando las horas y minutos desde que el envase fue abierto por primera vez) y monitores electrónicos de control de la medicación (Rodríguez et al., 2014).

- Sistema de recuerdo de la pauta y de instrucciones básicas: hoja de medicación o tarjetas de tratamiento, etiquetas adhesivas con pictogramas de posología, anotación de posología y consejos de uso en la caja, blíster calendario, fichas calendarios de cumplimiento para anotación de que se ha tomado la medicación, apps para móviles (‘Medisafe’, ‘Recuerdamed’ o ‘My Therapy’ entre otras) o tablets (Rodríguez et al., 2014).

El meta-análisis realizado por Conn y Ruppap en 2017 que evaluó de manera conjunta 771 ensayos clínicos (Conn y Ruppap, 2017), llega a la conclusión de que este tipo de intervenciones son las más significativamente efectivas. Consideran que aquellas centradas en hábitos, como por ejemplo hacer coincidir la administración de la medicación con una rutina diaria ya existente en los pacientes son mucho más eficientes que aquellas diseñadas a cambiar el conocimiento, creencias o actitudes (cognitivas). Aseguran que las intervenciones que presenten alguna estrategia de comportamiento son mucho más efectivas y valiosas. Al igual que en el resto de revisiones, en los ensayos analizados existe un riesgo de sesgo (Conn y Ruppap, 2017).

Otro meta-análisis, solamente dirigido a evaluar intervenciones conductuales y educativas para mejorar la adherencia a la terapia inmunosupresora en pacientes de trasplante renal (Mathes et al., 2017), mostró que la efectividad de un sistema recordatorio de la toma de la medicación inmunosupresora en pacientes después del trasplante de riñón no era suficiente para mejorar la adherencia de los pacientes (Henriksson et al., 2016). De nuevo, y en consonancia con los meta-análisis anteriormente citados, los ensayos revisados tenían un considerable riesgo de sesgo (Mathes et al., 2017).

En 2014 se lleva a cabo un meta- análisis con el objetivo de valorar específicamente la repercusión de los envases que contienen dispositivos electrónicos (alarmas, contadores

de medicación y/o herramientas de aviso al equipo sanitario del paciente) sobre la adherencia a la medicación (Checchi et al., 2014). La revisión incluye trabajos con diferentes tipos de dispositivos que, en ocasiones son combinados con intervenciones educativas. Coincidiendo con el resto de revisiones sistemáticas, muchos de estos estudios tienen un elevado riesgo de sesgo y, en algunos casos, limitaciones por el bajo número de participantes. Estos hechos limitan la posibilidad de identificar la intervención más efectiva para mejorar la adherencia. Sin embargo, si se evidencia que las intervenciones tecnológicas combinadas con otras son, generalmente más efectivas (Checchi et al., 2014).

La validez del sistema personalizado de dispensación (SPD) fue investigada por Mosca et al. Plantearon un estudio en una farmacia comunitaria en Portugal. Se invitó a participar a pacientes de 65 años o más que usaran 3 o más medicamentos (el número medio fue de 5,1) y que estuviesen en un seguimiento en la farmacia. Se les hacía entrega de 4 SPD en cada visita mensual, uno para cada semana mientras que el control recibía la medicación en las cajas de ventas habituales. Se aplicó el test de Morisky-Green a todos los participantes al inicio y al final del estudio, así como se les hizo completar un cuestionario con características sociodemográficas, medicamentos y afecciones médicas. 44 pacientes aceptaron incorporarse al grupo de intervención y 10 no. Después de 4 meses de seguimiento, aparecieron leves mejoras en la mayoría de los biomarcadores para ambos grupos (Mosca et al., 2014).

Sin embargo, después de un análisis bivariado pre-post en el grupo control, apareció una diferencia significativa, una reducción relevante solo de la presión arterial sistólica mientras que este mismo análisis en el grupo de intervención evidenciaba diferencias para la glucemia en ayunas, lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial sistólica y diastólica. Encontraron una mejora aparente en el grupo de intervención cuando se usaron SPD y fue desempeñada durante 4 meses por un farmacéutico (Mosca et al., 2014). Un estudio cualitativo de las opiniones de los usuarios (Lecouturier et al., 2001) permitió descubrir que el uso del sistema multicompartimental es beneficioso pero que sería útil contar con asesoramiento y apoyo sobre la mejor manera de administrar sus medicamentos y sobre el diseño más adecuado para satisfacer sus necesidades (Lecouturier et al., 2001).



#### 4.4. INTERVENCIONES DE APOYO SOCIAL Y FAMILIAR

Estas tienen como objetivo mejorar la adherencia a través de elementos sociales como concesiones de ayudas para el pago de la medicación, prescripción de medicamentos con buena relación coste-beneficios o programas de ayuda domiciliaria y, también la integración de la familia o entorno para controlar la enfermedad y el régimen terapéutico del paciente (Dilla et al., 2009).

Algunos trabajos han evaluado la utilidad de este tipo de intervención sobre la adherencia. El meta-análisis de Nieuwlaat et al. incluye tres ensayos de bajo sesgo con intervenciones de apoyo para mejorar la adherencia. Entre ellos, se encuentra el llevado a cabo en 146 adolescentes diabéticos mal controlados (Ellis et al., 2012). La intervención evaluada consistía en reuniones de los terapeutas con las familias, los médicos encargados de su caso, personal escolar, etc. La duración del ensayo fue de 5.6 meses y la frecuencia de las sesiones era de dos veces por semana al comienzo de la intervención y se iba reduciendo conforme avanzaba el ensayo. Por el contrario, el grupo control tan solo recibió soporte telefónico semanal durante 4,9 meses. El desenlace fue que los participantes que integraban el grupo de intervención obtuvieron un mejor control de la glucemia (valorado a través de la hemoglobina glicosilada) y una mejor adherencia a la medicación.

Sin embargo, la efectividad de la intervención de apoyo familiar no fue tan clara en otro estudio llevado a cabo sobre pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivos (Farooq et al., 2011). La intervención consistía en la supervisión de un familiar de la administración de la medicación por el paciente como complemento a la atención habitual. A ese familiar se le educaba acerca de la naturaleza de la enfermedad, los conceptos erróneos sobre el tratamiento, la importancia de la continuación, las habilidades básicas para administrar, los pasos necesarios para recoger los medicamentos del centro de tratamiento así como el almacenamiento en el hogar. Al final del periodo de observación, se dedujo que la proporción de pacientes con adherencia perfecta medida por un auto-informe y apoyada por el recuento de la medicación fue mayor a los 3 y 12 meses en el grupo de intervención pero no a los 6 (Nieuwlaat et al., 2014). El planteamiento de este trabajo resultaba de especial interés

para países en vías de desarrollo en los que se estima que la atención a pacientes psiquiátricos presenta enormes barreras económicas y sociales.

Otro grupo de pacientes en los que se han evaluado intervenciones de tipo social, son los pacientes de SIDA. El apoyo entre pares fue la estrategia seguida por Simoni en 2009. Consistía en seleccionar a un compañero que tuviese la misma patología que el paciente (en este caso, el virus de la inmunodeficiencia humana) y, una alta adherencia a la terapia, asistiese regularmente a las visitas clínicas y tuviese habilidades sociales, entre otras, con el objetivo de ayudar a su compañero. Durante tres meses tenían reuniones grupales dos veces al mes y llamadas telefónicas tres veces por semana, de forma que la persona cumplidora aborde las barreras de adhesión a los medicamentos del paciente y le busque soluciones. El grupo control, recibía como es habitual, la atención normalizada. Aunque la intervención mejoró la adherencia a corto plazo, los efectos no se mantuvieron en el tiempo ni tuvieron repercusión en las variables clínicas a largo plazo. Por tanto, la intervención no es suficiente para abordar la persistencia del paciente de VIH (Simoni et al., 2009)

En último lugar, Conn y Ruppap revelan en su revisión y meta-análisis que aquellas intervenciones que fueron aplicadas por los profesionales de la salud directamente a los sujetos fueron más efectivas que aquellas en las que participaba una tercera persona en el proceso (Conn y Ruppap, 2016).

#### 4.5.TERAPIA DIRECTAMENTE OBSERVABLE (TDO)

Una tercera persona, durante dos o tres veces por semana, observa cómo el paciente se administra su propia medicación. Es útil emplear este tipo de intervención en pacientes que hayan tenido un mal cumplimiento previo, que tengan dificultad para seguir otros tratamientos, que presenten enfermedades mentales, que tengan un consumo de sustancias psicoactivas tales como el alcohol o que avisen desde el comienzo de la terapia que son incapaces de cumplir el régimen terapéutico ininterrumpidamente (Rodríguez et al., 2014). A continuación resumiremos los ensayos de bajo sesgo mostrado en los meta-análisis revisados.

Este tipo de intervención se ha evaluado en el tratamiento de enfermedades infecto-contagiosas en países en vías de desarrollo. En 2001 se llevó a cabo un estudio en

Pakistán valorando las tasas de curación en tres grupos de pacientes: el primero recibió la observación directa por los trabajadores de salud seis días a la semana, el segundo la recibió por familiares y el tercero no tuvo observación directa sino que empleó la terapia auto administrada (obtenida cada 15 días en un centro de salud). Todos los grupos tuvieron similares tasas de curación, sin que el esfuerzo económico que supone la terapia directamente observada se mostrara como una ventaja (Walley et al., 2001).

Los pacientes con enfermedades crónicas y trastorno por abuso de sustancias y su relación con la adherencia a la medicación despertaron el interés de Clements et al. en 2018, que los llevó a hacer una revisión sistemática de los estudios ya publicados sobre ello (Clements et al., 2018).

El trastorno por abuso de sustancias es definido como el uso recurrente de alcohol y/o drogas que causan un impedimento significativo desde el punto de vista clínico y funcional y el impedimento de las principales responsabilidades en el trabajo, escuela y hogar, por lo que puede conducir al profesional sanitario a dudar sobre si prescribir o no un medicamento que requiera una alta adherencia. Clements et al. seleccionaron 4 estudios (Altice et al., 2007; Lucas et al., 2013; Nahvi et al., 2012; Sorensen et al., 2012) en los cuales se evaluaba la efectividad de la terapia directamente observable en pacientes que tenían tratamiento antirretroviral y, también consumo actual o previo de cocaína, heroína u opioides. La duración de ellos y las medidas de adherencia fueron diferentes entre las que cabe destacar auto informe, envases electrónicos de recuento de medicación. Mientras que en los estudios de Altice et al. y Lucas et al. no se encontraron diferencias significativas en cuanto a adherencia entre el grupo de intervención (observación directa de la terapia) y el control, los otros dos ensayos (Nahvi et al., 2012 y Sorensen et al., 2012) sí que alcanzaron mayores tasas de adherencia en el grupo de terapia directamente observada.

#### 4.6. INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

Las conocidas dentro de este grupo son la entrevista motivacional y las estrategias cognitivo-conductuales (Muñoz y Cortés, 2007). La primera de ellas es una intervención estratégica que persigue aumentar el nivel de conciencia del problema al paciente, así como la decisión de cambio y la valoración adecuada de las consecuencias futuras de tal

cambio de conducta. Existe una motivación extrínseca que influye a la persona en el ámbito de la adherencia a la medicación pero también existe una motivación intrínseca, que es la diana de este tipo de intervención.

Así, la estrategia motivacional pretende que sea el propio sujeto quien valore las consecuencias de tomar uno u otro camino y establezca un compromiso consigo mismo. Por el contrario, la terapia o estrategia cognitivo-conductual persigue ayudar al paciente a cambiar su forma de pensar y actuar para que, este pueda centrarse en sus problemas y dificultades y, sentirse mejor (Pedrero, 2011).

Weber, en su estudio del año 2004 decidió estudiar si una intervención cognitivo-conductual resultaba efectiva en el ámbito de la adherencia a la medicación. Para ello, seleccionó a 60 pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana que tuviesen una combinación de al menos tres medicamentos antirretrovirales y una carga viral de menos de 50 ejemplares/ml. Determinados pacientes reciben primero información por un psicoterapeuta y a continuación concretan un calendario de visitas para el año y, otros reciben la atención habitual. La conclusión fue que la proporción de pacientes con adherencia del 95% fue mayor en el grupo de intervención desde los 10 a los 12 meses (Weber, 2004). Este trabajo fue uno de los seleccionados en el meta-análisis de Nieuwlaat et al. por su calidad en el diseño (Nieuwlaat et al., 2014).

Personas con este mismo virus fueron los participantes del estudio dirigido por Sued et al. Diseñaron un estudio piloto en 2018, en el cual los médicos identificaban a los pacientes que no recibían tratamiento en clínicas públicas y privadas en Buenos Aires, Argentina y, les aportaba entrevista motivacional para mejorar la motivación y el compromiso en el uso de la medicación y la reducción de riesgos. Los resultados demostraron que este ejemplo de intervención era factible y eficaz para mejorar y mantener la adherencia en el paciente (Sued et al., 2018).

#### 4.7.INTERVENCIONES COMBINADAS

Hasta el momento se ha hablado de utilizar un solo modelo de intervención para abarcar el problema pero, cabe la posibilidad de aplicar simultáneamente los anteriores prototipos de intervenciones, lo que se conoce como intervenciones combinadas o mixtas (Dilla et al., 2009).

Con anterioridad hemos mencionado la revisión sistemática realizada por Mathes et al. en el año 2017 con el propósito de conocer y evaluar intervenciones destinadas a promover la adherencia a la terapia inmunosupresora elaborada por Mathes et al. 11 (Annunziato, 2015; Breu-Dejean, 2016; Chisholm, 2001; Chisholm, 2013; De Geest, 2006; Fennell, 1994; García, 2015; Hardstaff, 2003; Joost, 2014; Russel, 2011; Tschida, 2013) de los 12 estudios incluidos en dicha revisión incorporan intervenciones mixtas, educativas y conductuales que, siempre lograron mejorar la adherencia. Básicamente en estos se hacía entrega a los pacientes seleccionados de folletos educativos combinados con videos de orientación y retroalimentación sobre la conducta del paciente en la admisión. Todas las distintas intervenciones fueron positivas o efectivas para mejorar la adherencia (Mathes et al., 2017).

Los estudios que combinaban componentes (educativos como la información sobre la adherencia, y conductuales) mostraban mayores efectos que aquellos que solo tenían un componente. Por ello, determinaron que, una intervención multimodal es más efectiva pero, también requiere de un equipo multidisciplinar, lo cual podría no ser viable en la atención ambulatoria o en hospitales pequeños. De nuevo, conviene recordar que estos estudios tenían un alto riesgo de sesgo y que, los métodos empleados para conocer la magnitud de la adherencia no eran los más correctos puesto que tienden a sobre-estimar la adherencia (Mathes et al., 2017).

La efectividad de las intervenciones combinadas, con entrevista motivacional y terapia cognitiva-conductual, fueron objeto de otra revisión sistemática (Spoelstra et al., 2015). En ella se incluyen 6 ensayos aleatorios rigurosos (Cook et al., 2007; Cook et al., 2008; Cook et al., 2009; Cook et al., 2010; Hilliard et al., 2011; Parsons et al., 2005) que cumplieran con los criterios de inclusión (aplicación de ambos tipos de intervención a la vez y fecha de elaboración comprendida entre 2005 y 2014). En el primero, tercero y cuarto intervinieron enfermeras mientras que en el quinto y sexto, terapeutas. En el segundo se desconoce esa información. En 5 de ellos (Cook et al., 2007; Cook et al., 2008; Cook et al., 2009; Cook et al., 2010; Hilliard et al., 2011) se encontraron mejoras en la adherencia a la medicación (Spoelstra et al., 2015).

Cuando Clements et al. decidieron estudiar cuanto mejoraban la adherencia a la medicación distintas intervenciones en pacientes con trastorno por abuso de sustancias,

también seleccionaron aquellos ensayos que combinaban diferentes tácticas. En la tabla 2, se puede observar algunos de ellos

Tabla 2: Estudios recogidos en la revisión sistemática de Clements et al. que abordan intervenciones mixtas (Clements et al., 2018).

AUTOR	PACIENTE	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Parsons et al., 2007	Dependencia al alcohol y tratamiento antirretroviral	Entrevista motivacional + desarrollo de habilidades cognitivas-conductuales	Adherencia en el grupo de intervención incrementó desde 74% al 92% y, en el grupo control, de 80% a 87%. Las ganancias en adherencia no se mantuvieron 6 meses después.
Parsons et al., 2005	Consumo ilícito de drogas y tratamiento antirretroviral	Entrevista motivacional + terapia cognitiva conductual	La adherencia decreció desde un 47% al 33% después de la intervención, cambio no estadísticamente significativo
Chaisson et al., 2001	Droga intravenosa actual y en tratamiento para tuberculosis	-Terapia directamente observada + recompensa -Educación+ asesoramiento+ recompensa	100% de adherencia en los que habían recibido terapia directamente observada y recompensa 57% de adherencia en educación, asesoramiento y recompensa y, 49 % del grupo control al finalizar el ensayo.
Cooperman et al., 2012	Uso anterior y activo de opiáceos y tratamiento antirretroviral	Asesoramiento + entrevista motivacional+ terapia cognitiva conductual	Cada hora adicional de asesoramiento se asoció con un aumento del 20% del cumplimiento posterior
Guadiano et al., 2011	Consumo ilícito de drogas y alcohol recibiendo estabilizadores del humor para el trastorno bipolar	Asesoramiento + servicios de manejo de casos con pacientes y familiares	Todos los pacientes tuvieron una mejoría de la adherencia desde el inicio. Tres pacientes documentaron una adherencia del 100%.
Manuel et al., 2011	SUD <sup>1</sup> activos no especificados y tratamiento con antipsicótico	Intensivo manejo de casos + monitoreo de la medicación	Los valores de adherencia no diferían en gran medida entre el grupo de intervención y el grupo control

<sup>1</sup>SUD: trastorno por abuso de sustancias.

Algunas intervenciones no logran mantener el nivel de adherencia alcanzado a largo plazo, en los meses posteriores a la aplicación de la intervención (Parsons et al., 2007). También se encontró una que, incluso empeora el valor de adherencia (Parsons et al., 2005). En el estudio de Chaisson et al. se descubre que la modalidad de terapia directamente observable más recompensa es más efectiva que aquella que mezcla la educación con asesoramiento y recompensa (Chaisson et al., 2001).

#### 4.8. INTERVENCIONES DIRIGIDAS A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

El sanitario debe responsabilizarse de diferentes aspectos. El primero de ellos es la educación a su paciente para que este asuma y sea consciente de la enfermedad que presenta. Del mismo modo, tiene que aportarle información sobre el tratamiento que se le prescribe así como convencerle de que su estricto cumplimiento es fundamental para su mejoría o curación. Por otro lado, puede enseñarle a manejar los fármacos, es decir, entrenar con el paciente con el fin de disminuir la complejidad y, para todo le sea más fácil en el momento en que se los administre por sí solo. Y por último, el experto debe enseñarle a manejar los efectos adversos que pueden aparecer durante el transcurso de su patología así como intentar establecer una relación de confianza entre ambos, motivarlo, prestar apoyo y recursos (Ara, 2009). Entendido esto, el último tipo de intervención que existe, va dirigido a los profesionales sanitarios que intervienen en el proceso: médicos, enfermeros y farmacéuticos (Dilla et al., 2009). Reside en formarlos con el objetivo de conseguir mejorar, incrementar la adherencia del paciente a través de programas o cursos educacionales sobre técnicas de comunicación y enseñanza o estrategias conductuales. El control y seguimiento por parte de estos profesionales favorece el cumplimiento (Rodríguez et al., 2014).

En la revisión y meta- análisis de Conn y Ruppert se pone de manifiesto que las intervenciones fueron significativamente más efectivas cuando se realizaban por farmacéuticos que por cualquier otro profesional de la salud y también menores cuando se realizaba en casa de los sujetos en comparación con otras localizaciones como una clínica o una farmacia. Estos autores también concluyen que las intervenciones cara a cara fueron más efectivas que las intervenciones realizadas de otra forma como por



ordenador, teléfono, correo, mensaje de texto o material por escrito (Conn y Ruppap, 2016).

## 5. CONCLUSIONES

Una vez descubierta la diversidad de intervenciones destinadas a mejorar la adherencia a la medicación y, reflejado los resultados clínicos publicados sobre dichas estrategias, se pueden obtener varias deducciones:

- 1) Las evidencias disponibles avalan las intervenciones encaminadas a la simplificación del régimen, la combinación de fármacos o cambio hacia una alternativa mejor. Siempre que la intervención facilite la vida al paciente, se verá favorecido el cumplimiento por parte del mismo.
- 2) Parecen ser intervenciones potencialmente factibles las psicológicas y las combinadas. Las primeras porque si se consigue transmitir la información al paciente y concienciarlo sobre su problema, se implicará en él y, las segundas porque al ser la adherencia un fenómeno complejo, resulta más adecuado una combinación de diferentes estrategias para poder mejorarla.
- 3) Las intervenciones conductuales tales como sintonizar una rutina diaria con la toma de la medicación y los Sistemas Personalizados de Dispensación, ayudan a incrementar la adherencia.
- 4) En último lugar, se encuentran resultados diferentes en el apartado de intervenciones educativas y de apoyo social y familiar. Ciertas estrategias conseguían incrementar los niveles de adherencia y, otras no.
- 5) Es esencial destacar que casi todos los estudios empleados tenían un alto riesgo de sesgo, deficiencias metodológicas, limitaciones por los que los ensayos pierden calidad. Es por ello que, los autores de las revisiones sistemáticas sugieren no aumentar el volumen de estudios repitiendo dichas deficiencias sino centrarse en solucionarlas para obtener evidencias de mayor calidad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Adler G, Mueller B, Articus K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(4): 465–70.
2. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(6): 770-778.
3. Amor Andrés MS, Martín Correa E. Deterioro cognitivo leve. En Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) S.A. Tratado de Geriatria para residentes. 1ª ed. Madrid: International Marketing & Communication, S.A; 2006. p.169-172.
4. Anderson KO, Mendoza TR, Payne R, Valero V, Palos GR, Nazario A, et al. Pain education for underserved minority cancer patients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24): 4918–4925.
5. Annunziato RA, Parbhakar M, Kapoor K, Matloff R, Casey N, Benchimol C, et al. Can transition to adult care for transplant recipients be improved by intensified services while patients are still in pediatrics? *Prog Transplant.* 2015; 25(3): 236–242.
6. Ara JR. Adherencia en las enfermedades crónicas.1ª ed. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. 2009 [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/ponencias/1030.pdf>
7. Bobrow K, Brennan T, Springer D, Levitt NS, Rayner B, Namane M, et al. Efficacy of a text messaging (SMS) based intervention for adults with hypertension: protocol for the StAR (SMS Text-message Adherence support trial) randomised controlled trial. *BMC Public Health.* 2014; 14:28. Disponible en: [DOI: dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-28].
8. Breu-Dejean N, Driot D, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Rostaing L. Efficacy of psychoeducational intervention on allograft function in kidney transplant patients: 10-year results of a prospective randomized study. *Exp Clin Transplant.* 2016; 14(1): 38–44.
9. Buitrago F. Adherencia terapéutica ¿qué difícil es cumplir! *Aten primaria.* 2011; 43(7): 331-392.

10. Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, Watkinson L, Kimbrough L, Metha S, et al. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am. J. Med.* 2001; 110(8): 610-615.
11. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence. A systematic review. *JAMA* 2014; 312(12): 1237-1247.
12. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2013; 13(9): 2364–2373.
13. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transpl.* 2001; 15(5): 330–336.
14. Clements KM, Hyder T, Tesell MA, Greenwood BC, Angelini MC. A systematic review of community-based interventions to improve oral chronic disease medication regimen adherence among individuals with substance use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 188: 141-152.
15. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D & McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Education and Counseling.* 2010; 81 (2): 182-186.
16. Cook PF, Emiliozzi S & McCabe MM. Telephone Counseling to Improve Osteoporosis Treatment Adherence: An Effectiveness Study in Community Practice Settings. *American Journal of Medical Quality.* 2007; 22(6): 445-456
17. Cook PF, Emiliozzi S, Waters C & El Hajj D. Effects of telephone counseling on antipsychotic adherence and emergency department utilization. *American Journal of Managed Care.* 2008; 14(12): 841-846.
18. Cook PF, McCabe MM, Emiliozzi S, Pointer L. Telephone Nurse Counseling Improves HIV Medication Adherence: An Effectiveness Study. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care.* 2009; 20(4): 316-325.
19. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine.* 2017; 99: 269–276.

20. Cooperman NA, Heo M, Berg KM, Li X, Litwin AH, Nahvi S, et al. Impact of adherence counseling dose on antiretroviral adherence and HIV viral load among HIV-infected methadone maintained drug users. *AIDS Care*. 2012; 24(7): 828-835.
21. De Geest S, Schäfer-Keller P, Denhaerynck K, Thannberger N, Köfer S, Bock A, Surber C, Steiger J. Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): a pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. *Clin Transpl*. 2006; 20(3): 359–368.
22. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten primaria*. 2009; 41(6): 342-348.
23. Ellis DA, Naar-King S, Chen X, Moltz K, Cunningham PB, Idalski-Carcone A. Multisystemic therapy compared to telephone support for youth with poorly controlled diabetes: findings from a randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*. 2012; 44(2): 207-215.
24. Farooq S, Nazar Z, Irfan M, Akhter J, Gul E, Irfan U, et al. Schizophrenia medication adherence in a resource-poor setting: randomised controlled trial of supervised treatment in out-patients for schizophrenia (STOPS). *British Journal of Psychiatry*. 2011; 199(6): 467-72.
25. Fennell RS, Foulkes LM, Boggs SR. Family-based program to promote medication compliance in renal transplant children. *Transplant Proc*. 1994; 26(1): 102–103.
26. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM, et al. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(11): 1899–1905.
27. Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW .Improving treatment adherence in patients with bipolar disorder and substance abuse: rationale and initial development of a novel psychosocial approach. *J Psychiatr Pract*. 2011; 17(1):5-20.
28. Gil Guillen VF. Métodos para medir el cumplimiento. En: Codina C, coordinador. *Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos*. 1ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p.73-80.

29. Gray TA, Fenerty C, Harper R, Spencer AF, Campbell M, Henson DB, et al. Individualised patient care as an adjunct to standard care for promoting adherence to ocular hypotensive therapy: an exploratory randomised controlled trial. *Eye (Lond)*. 2012; 26(3): 407-17.
30. Hardstaff R, Green K, Talbot D. Measurement of compliance posttransplantation—the results of a 12-month study using electronic monitoring. *Transplant Proc*. 2003; 35(2): 796–797.
31. Henriksson J, Tydén G, Höijer J, Wadström J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation*. 2016; 100(1):203-209.
32. Hilliard ME, Ramey C, Rohan JM, Drotar D & Cortina S. Electronic monitoring feedback to promote adherence in an adolescent with fanconi anemia. *Health Psychology*. 2011; 30(5): 503-509.
33. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. 1ª ed. Badalona: Boehringer Ingelheim; 2017.
34. Jahn P, Kuss O, Schmidt H, Bauer A, Kitzmantel M, Jordan K. et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Pain*. 2014; 155 (4): 746–754.
35. Joost R, Dorje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(8): 1597–1607.
36. Kröger E, Tatar O, Vedel I, Giguère AMC, Voyer P, Guillaumie L, et al. Improving medication adherence among community-dwelling seniors with cognitive impairment: a systematic review of interventions. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(4): 641-656.
37. Laporte 2003: Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, Reynaud J, Tardy-Poncet B, Thirion C, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003; 89(3): 458-467.
38. Lecouturier, J., Cunningham, B., Campbell, D., & Copeland, R. (2011). Medication compliance aids: a qualitative study of users' views. *The British*

- journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners.2011; 61(583): 93–10
39. Lin, C.C., Chou, P.L., Wu, S.L., Chang, Y.C., and Lai, Y.L. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. *Pain*. 2006; 122(3): 271–281.
  40. Liu Z, Chen S, Zhang G, Lin A. Mobile phone-based lifestyle intervention for reducing overall cardiovascular disease risk in Guangzhou, China: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12(12): 15993-16004.
  41. Logan AG, Irvine MJ, McIsaac WJ, Tisler A, Rossos PG, Easty A, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring with self-care support on uncontrolled systolic hypertension in diabetics. *Hypertension*. 2012; 60(1): 51-57.
  42. Lucas GM, Mullen BA, Galai N, Moore RD, Cook K, McCaul ME, et al. Directly administered antiretroviral therapy for HIV-infected individuals in opioid treatment programs: results from a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8(7). Disponible en: [doi: 10.1371/journal.pone.0068286].
  43. Manuel JI, Covell NH, Jackson CT, Essock SM. Does assertive community treatment increase medication adherence for people with co-occurring psychotic and substance use disorders? *J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc*. 2011; 17(1): 51-56.
  44. Martínez Domínguez GI, Martínez Sánchez L, Lopera Valle JS, Vargas Grisales N. La importancia de la adherencia terapéutica. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2016; 14(2): 107-116.
  45. MathesT, Großpietsch K, Neugebauer E, Pieper D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. *Syst Rev*. 2017; 6(1): 236.
  46. Melero Moreno C, Rodríguez Meleán N, Díaz Campos R. Adherencia al tratamiento en asma. *Situación Actual. Asma*. 2017; 2(1): 1-10.
  47. Merino Alonso J. Impacto de la adherencia en los resultados en salud y en la sostenibilidad del sistema sanitario. En: Fundación Salud 2000. *La adherencia, nuevo paradigma en la relación farmacéutico-paciente*. Farma Hosp; 2014.p. 8-22.

48. Miaskowski C, Dodd M, West C, Schumacher K, Paul M, Tripathy D, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2004; 22(9): 1713–1720.
49. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011; 33(1):132-140.
50. Mosca C, Castel-Branco M.M, Ribeiro-Rama AC, et al. Assessing the impact of multi-compartment compliance aids on clinical outcomes in the elderly: a pilot study. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(1): 98-104.
51. Muñoz-Flórez A, Cortés O. Impacto de la entrevista motivacional en la adherencia de pacientes diabéticos inactivos a la actividad física: estudio piloto de un ensayo clínico EMOACTIF-DM. *Revista Colombiana de Psicología*. 2017; 26(2): 263-281.
52. Nahvi S, Litwin AH, Heo M, Berg KM, Li X, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 120(1-3): 174-180.
53. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 11. Art n°: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
54. Oldenmenger WH, Geerling Ji, Mostovaya I, Visitas KCP, Graeff A, Reyners A et al. A systematic review of the effectiveness of patient-based educational interventions to improve cancer-related pain. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63: 96-103.
55. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, Van Montfort CA, De Raaf PJ, Van der Rijt CC. A combined pain consultation and pain education program decreases average and current pain and decreases interference in daily life by pain in oncology outpatients: a randomized controlled trial. *Pain*. 2011; 152(11): 2632–2639.
56. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, Meyers FJ. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol*. 2001; 19(8): 2206–2212.
57. Osakidetza. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas.1ª ed. Información farmacoterapéutica de la comarca. 2011[en línea]. [Consultado

- en                      Febrero                      2019].                      Disponible                      en:  
[http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2011/es\\_def/adjuantos/infac\\_v19\\_n1.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/es_def/adjuantos/infac_v19_n1.pdf)
58. Oswald WD, Gunzelmann T, Wannemacher W. Compliance of patients with dementia syndrome treated with Encephabol forte and Encephabol 600. *Z Gerontopsychologie Psychiatr.* 1993; 6: 17–25.
59. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica.* 2018; 59(3): 117-137.
60. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Issue 6. Art nº: CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub2.
61. Parraga-Martinez I, Rabanales-Sotos J, Lago-Deibe F, Tellez-Lapeira JM, Escobar-Rabadan F, Villena-Ferrer A, et al. Effectiveness of a combined strategy to improve therapeutic compliance and degree of control among patients with hypercholesterolaemia: a randomised clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; 15:8. Disponible en: [DOI: doi.org/10.1186/1471-2261-15-8].
62. Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *J.Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46(4): 443-450.
63. Parsons JT, Rosof E, Punzalan JC, Di Maria L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS.* 2005; 19(1): 31-39.
64. Pedrero-Pérez EJ. Entrevista motivacional en el tratamiento de las adicciones. En: Pedrero-Pérez EJ, coordinador. *Neurociencia y Adicción.* 1ªed. Madrid: Sociedad Española de Toxicomanías SET; 2011. P.233-240.
65. Plan de adherencia al tratamiento: uso responsable del medicamento. 2016: 116. Disponible                      en:  
[https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos\\_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf)



66. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten primaria*. 2008; 40(8): 379-431.
67. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, Coffey D, Peace L. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transpl*. 2011; 25(6): 864–870.
68. Sanahuja MA, Villagrasa V, Martínez-Romero F. Adherencia terapéutica. *Pharmaceutical care*. 2012; 14(4): 162-167.
69. Simoni JM, Huh D, Frick PA, Pearson CR, Andrasik MP, Dunbar PJ, et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009; 52(4): 465-73.
70. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Los pacientes de más de 80 años pueden presentar más de ocho enfermedades crónicas. *Infosalus 1ª ed*. Madrid.2017 [en línea]. [Consultado en Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/mayores/noticia-pacientes-mas-80-anos-pueden-presentar-mas-ocho-enfermedades-cronicas-20170525135843.html>
71. Solomon DH, Gleeson T, Iversen M, Avorn J, Brookhart MA, Lii J, et al. A blinded randomized controlled trial of motivational interviewing to improve adherence with osteoporosis medications: design of the OPTIMA trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21(1): 137-144.
72. Sorensen JL, Haug NA, Larios S, Gruber VA, Tulsy J, Powelson E et al. Directly administered antiretroviral therapy: pilot study of a structural intervention in methadone maintenance. *J. Subst. Abuse Treat*. 2012; 43(4): 418-423.
73. Spoelstra SL, Schueller M, Hilton M, Ridenour K. Interventions combining motivational interviewing and cognitive behaviour to promote medication adherence: a literature review. *Journal of Clinical Nursing*. 2015; 24(9-10): 1163-1173.
74. Stevens V, Shneidman RJ, Johnson RE, Steele PE, Lee NL. Helicobacter pylori eradication in dyspeptic primary care patients: a randomized controlled trial of a pharmacy intervention. *Western Journal of Medicine*. 2002; 176(2): 92-96.

75. Sued O, Casseti I, Cecchini D, Cahn P, de Murillo LB, Weiss SM, Jones DL. Physician-delivered motivational interviewing to improve adherence and retention in care among challenging HIV-infected patients in Argentina (COPA2): study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 396.
76. Tian H, Abouzaid S, Chen W, Kahler KH, Kim E. Adherencia del paciente a la rivastigmina transdérmica después del cambio de donepezilo oral: un estudio de base de datos de reclamaciones retrospectivas. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013; 27: 182–186.
77. Tschida S, Aslam S, Khan TT, Sahli B, Shrank WH, Lal LS. Managing specialty medication services through a specialty pharmacy program: the case of oral renal transplant immunosuppressant medications. *J Manag Care Pharm*. 2013; 19(1):26–41.
78. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. 2001; 357(9257): 664-669.
79. Weber R, Christen L, Christen S, Tschopp S, Znoj H, Schneider C, et al. Swiss HIV Cohort Study. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy* .2004; 9(1):85-95.
80. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006; 333(7567): 522.

