

Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora

Medication Adherence: Modifiers and Improvement Strategies

Neus Pagès-Puigdemont¹, M Isabel Valverde-Merino²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Clínic (Barcelona)

² Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada (UGR). España

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i4.7357>

Artículo de Revisión Review Article

Correspondencia

Correspondence

M Isabel Valverde-Merino
isabelvalverde@catedraaf.es

Financiación

Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés

Competing interest

No existe conflicto de intereses

Received: 24.04.2018

Accepted: 27.09.2018

RESUMEN

Objetivos: Describir los factores que pueden influir en la adherencia a los tratamientos farmacológicos y las intervenciones que han sido desarrolladas para su mejora.

Métodos: Se realizó una búsqueda de los artículos de investigación más importantes publicados sobre el tema en la base de datos National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed).

Resultados: La adherencia al tratamiento es un comportamiento complejo influenciado por múltiples factores: socioeconómicos, relacionados con el sistema sanitario, con el tratamiento, con la patología o con el paciente. En cuanto a las intervenciones, principalmente pueden diferenciarse en intervenciones de tipo técnico, intervenciones conductuales o intervenciones educativas. Ninguna de las intervenciones estudiada hasta la fecha ha demostrado ser efectiva de forma universal y permanente.

Conclusiones: La adherencia terapéutica es un comportamiento dinámico influenciado por una gran variedad de factores y, por ello, las estrategias para mejorarla deberán individualizarse para cada paciente.

Palabras clave: adherencia al tratamiento; factores; estrategias

ABSTRACT

Objective: To describe what factors may influence medication adherence and what interventions have been developed to improve it.

Methods: A search of the most relevant research articles published on the subject was performed in the National Library of Medicine database, Washington, DC (MEDLINE: PubMed).

Results: Medication adherence is a complex behavior that has been linked to many aspects, such as socio-economic status, the healthcare team and the healthcare system, condition-related factors, therapy-related factors, and patient-related factors. Many interventions have been developed to improve therapeutic adherence, however, none of them have proved to date to be effective in all patients and permanently. Interventions to enhance adherence can be differentiated in technical interventions, behavioral interventions or educational interventions.

Conclusions: Medication adherence is a dynamic behavior influenced by a great variety of factors. Consequently, improvement strategies should be individualized for each patient.

Keywords: medication adherence; determinants; strategies

INTRODUCCIÓN

Haynes definió el término cumplimiento como “el grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor”⁽¹⁾. Sin embargo, esta definición implica una conducta pasiva del paciente en su tratamiento sin que haya habido una negociación y es más propio de un modelo paternalista del sistema sanitario al culpabilizar al paciente. Por este motivo, actualmente, se prefiere utilizar el término adherencia terapéutica que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”⁽²⁾. A pesar de que tanto el concepto de cumplimiento como el de adherencia terapéutica sobrestiman el control del profesional sanitario en la toma de medicación, este último implica la participación del paciente y la toma compartida de decisiones con el profesional sanitario.

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico crónico es un problema de salud pública muy prevalente. Además, debido al aumento de la esperanza de vida de la población, se prevé que este problema siga incrementando. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes crónicos en países desarrollados no son adherentes al tratamiento⁽²⁾. Entre las principales consecuencias de una incorrecta adherencia terapéutica se encuentran: la disminución de la efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios, lo cual repercute en la eficiencia de los sistemas sanitarios⁽³⁻⁶⁾. Además, puede comprometer la seguridad de las terapias farmacológicas ya que, en algunos casos, lleva a la intensificación de los tratamientos al no lograr el objetivo terapéutico. Asimismo, algunos estudios han demostrado que la falta de adherencia al tratamiento se correlaciona con un aumento de la mortalidad^(7,8).

Por todos estos motivos, resulta evidente la necesidad de abordar la falta de adherencia para mejorar los resultados clínicos y la sostenibilidad del sistema sanitario. El farmacéutico, como profesional sanitario con una gran proximidad con el paciente, constituye un agente clave para evaluar el grado de adherencia de los pacientes al tratamiento e instaurar intervenciones para su mantenimiento o mejora. La adherencia terapéutica puede evaluarse a través de distintos métodos (directos e indirectos) aunque ninguno de ellos es óptimo. En la práctica clínica diaria es de gran utilidad evaluar la información proporcionada por el paciente o cuidador ya sea a través de la entrevista clínica o el empleo de cuestionarios. Dentro de este grupo, destaca el cuestionario de Morisky-Green que fue desarrollado en 1986⁽⁹⁾ y validado en una cohorte de pacientes hipertensos, y des-

de entonces se ha utilizado tanto en investigación como en la práctica clínica habitual para evaluar la adherencia de los pacientes con enfermedades crónicas. Por otra parte, y gracias a la implementación de la receta electrónica, resulta más fácil para los profesionales sanitarios evaluar la adherencia terapéutica a través de los registros de dispensación de la medicación⁽¹⁰⁾.

El objetivo de la presente revisión es describir los factores asociados a la adherencia terapéutica y las posibles intervenciones que han sido desarrolladas para su mejora.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática en la base de datos National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) sobre los factores determinantes de la adherencia terapéutica y las intervenciones que han sido desarrolladas o estudiadas para su mejora.

RESULTADOS

Factores relacionados con la adherencia terapéutica

La OMS clasificó los factores que intervienen en la adherencia terapéutica en cinco dimensiones: factores socioeconómicos, factores relacionados con el sistema sanitario y sus profesionales, factores relacionados con el tratamiento, factores relacionados con la patología y factores relacionados con el paciente⁽²⁾ (figura 1):



Figura 1: Factores que intervienen en la adherencia terapéutica según la clasificación de la OMS.

Factores socioeconómicos

Dentro de este grupo, destaca la importancia del soporte familiar y/o social del paciente⁽¹¹⁻¹³⁾. Aquellos pacientes que cuentan con un buen soporte emocional de su entorno o forman parte de una familia cohesionada tienen una mejor adherencia al tratamiento. Por el contrario, aquellas enfermedades altamente estigmatizadas por la sociedad como, por ejemplo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis o ciertas patolo-

gías psiquiátricas, pueden impactar de forma negativa en la adherencia al tratamiento ^(11,13,14). Asimismo, el coste del tratamiento ⁽¹¹⁾, la falta de cobertura sanitaria ⁽¹²⁾, pertenecer a una clase social baja o tener problemas económicos ^(15,16), en general, han sido descritos como factores negativos para la adherencia terapéutica. En cuanto a la situación laboral los resultados son contradictorios.

Factores relacionados con el sistema sanitario

Uno de los factores más influyentes dentro de esta categoría es la relación profesional sanitario – paciente ^(11,13,17,18). Una comunicación deficiente entre ambas partes, una falta de confianza hacia el profesional sanitario o una insatisfacción con la atención recibida pueden influir negativamente en la adherencia al tratamiento. También puede impactar negativamente si el paciente no ha recibido suficiente información acerca de su tratamiento y/o patología, así como una falta de accesibilidad a la atención sanitaria, largos tiempos de espera, horarios limitados, faltas de suministro o la falta de privacidad durante la atención médica ⁽¹⁹⁾.

Factores relacionados con el tratamiento

La aparición de efectos adversos o tratamientos con pautas complejas también pueden comprometer la adherencia terapéutica ⁽¹⁹⁾. En general, la administración diaria versus la administración múltiple diaria facilita la adherencia ⁽²⁰⁾, así como la coformulación de medicamentos o las formulaciones depot ya que permiten la toma de un menor número de comprimidos o una menor frecuencia de administración ^(21,22). En cambio, la necesidad de una cierta forma de administración (en ayunas, con comida rica en grasa o de forma separada a otros fármacos) puede empeorar la adherencia al tratamiento ^(14,21), así como también puede disminuir en situaciones de polimedicación ^(18,23).

Hay algunos aspectos de la propia formulación del fármaco que también pueden modificar la adherencia como el tamaño de los comprimidos, el sabor de la formulación, la administración por vía parenteral o la dificultad en abrir el envase ^(14,24). Otro factor muy importante es la duración del tratamiento. En este sentido, muchos estudios han demostrado que duraciones largas de tratamiento pueden afectar negativamente al cumplimiento ^(11,18,25).

Factores relacionados con la patología

La severidad de la patología, su pronóstico o el impacto que puede tener en la calidad de vida también puede modificar el comportamiento terapéutico de los pacientes. De esta forma, la ausencia de síntomas o la mejoría clínica de la enfermedad, pueden suponer una barrera para un correcto cumplimiento terapéutico ^(26,27). Por el contrario, cuando hay

un empeoramiento de los síntomas o la propia enfermedad provoca cierto grado de discapacidad, generalmente, se produce un efecto positivo en la adherencia terapéutica ^(15,18,21). Además, se ha observado que ciertos diagnósticos, como los trastornos psiquiátricos son, por sí mismos, barreras para un correcto cumplimiento del tratamiento ^(18,28).

Factores relacionados con el paciente

Uno de los más estudiados es la edad. En general, se ha observado que cuanto más joven es el paciente, menor es la adherencia al tratamiento ^(11,15,28). El género y el nivel educativo también pueden influir, pero los resultados son contradictorios ⁽¹⁹⁾. En cuanto al estado civil, algunos estudios apuntan a que el matrimonio o el hecho de vivir en compañía son factores facilitadores para una correcta adherencia terapéutica ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Por otra parte, los pacientes con deterioro cognitivo o problemas de memoria o de atención también pueden presentar una menor adherencia de origen involuntario ⁽²⁸⁻³⁰⁾. Además, los olvidos constituyen una de las causas más habituales de la falta de adherencia al tratamiento ^(14,24,29).

En cuanto a la influencia del conocimiento que tiene el paciente de la enfermedad y del tratamiento en la adherencia terapéutica, los estudios son bastante unánimes: una falta de comprensión de la enfermedad y/o su tratamiento, un malentendido sobre la prescripción y las instrucciones del tratamiento, el desconocimiento de las posibles consecuencias de la no adherencia, o concepciones erróneas acerca de la medicación, han sido descritos como barreras para una correcta adherencia terapéutica ^(11,14,24,31).

Las creencias de los pacientes también están íntimamente relacionadas con la adherencia terapéutica. Por ejemplo, la negación de la enfermedad y la posibilidad de curación, tener unas expectativas poco realistas del beneficio del tratamiento, creer que el tratamiento puede ser tóxico o perjudicial o estar cansado de tomar medicación pueden afectar negativamente la adherencia ^(13,14,18,24,25). En cambio, la confianza en el tratamiento farmacológico, una gran motivación por parte del paciente o tener una actitud escéptica hacia tratamientos naturales se ha visto que pueden actuar como facilitadores para un correcto cumplimiento ^(12,15,18,21,32).

Asimismo, la personalidad del paciente también puede actuar de factor modificador. Un perfil de persona optimista, esperanzada, satisfecha de la vida, con capacidad de autocontrol y capacidad para afrontar el diagnóstico han sido identificados como factores positivos ^(11,12,14,32). En cambio, la falta de autoestima, un pensamiento pesimista, una actitud hostil, cínica o autodestructiva pueden tener un efecto

negativo en la adherencia terapéutica ^(11,14,25,32). Por último, el abuso de drogas, tabaco o la dependencia al alcohol han sido ampliamente descritos como barreras para una correcta adherencia ^(13-15,28,33).

Intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica

Hasta la fecha, ninguna intervención por sí misma ha sido capaz de mejorar la adherencia de forma universal, en todos los pacientes, patologías o contextos. Los estudios que han evaluado la efectividad de diferentes estrategias presentan mucha variabilidad entre ellos, tanto por el tipo de pacientes incluidos, el tipo de estrategias evaluadas como los métodos para medir el grado de adherencia al tratamiento. Por otra parte, la mayoría de estudios para medir la eficacia de una intervención se centran en pacientes con patologías crónicas aisladas ⁽³⁴⁾. Debido a la gran variedad de factores que influyen en la adherencia terapéutica, es necesaria una aproximación multifactorial y el empleo de varias estrategias combinadas ⁽³⁵⁻³⁷⁾. Es importante tener en cuenta que muchos estudios han demostrado que la efectividad de las intervenciones disminuye a lo largo del tiempo, por lo que deberá evaluarse su efectividad de forma periódica. Otro inconveniente es que hay poca evidencia sobre su efecto en los resultados clínicos.

A continuación, se describen diferentes tipos de estrategias que pueden ayudar a mejorar o mantener la adherencia al tratamiento farmacológico (figura 2).

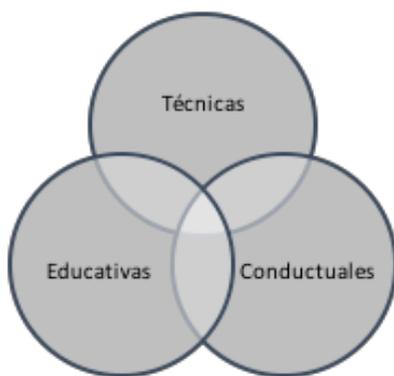


Figura 2: Tipos de estrategias utilizadas mejorar o mantener la adherencia terapéutica.

Intervenciones técnicas

Generalmente, este grupo de intervenciones van dirigidas a la simplificación del tratamiento ya sea cambiando la pauta posológica (por ejemplo, reduciendo el número de tomas diarias mediante fórmulas de liberación sostenida), un cambio en la formulación (como un cambio de comprimidos a formulación líquida oral en el caso de pacientes con problemas de deglución) o la prescripción de medicamentos coformulados en un único comprimido ^(20,28,38-40).

Otras estrategias de carácter técnico se basan en la utilización de sistemas recordatorio. Existen distintos dispositivos electrónicos o métodos técnicos para recordar la toma de medicación entre los que destacan: el envío de mensajes de texto a través del móvil, la utilización dispositivos electrónicos dentro del envase de la medicación (EMD o *electronic medication packaging devices*) o de aplicaciones a través de teléfonos inteligentes o tabletas. Los EMD son envases que incorporan una alarma que indica cuando debe tomarse la siguiente dosis y/o con un indicador que informa cuando el envase fue abierto por última vez. Sin embargo, la utilización de EMD es difícil en la práctica clínica habitual por lo que su uso se restringe más al ámbito de los ensayos clínicos.

En cuanto a las aplicaciones sanitarias para teléfonos y tabletas, estas constituyen una de las estrategias más recientes. Para hablar de este tipo de tecnología ha surgido el término *mobile health*, cuya abreviatura es *mHealth*, y consiste en la práctica de la medicina o de la salud pública a través de dispositivos móviles. Una de las barreras que ha surgido para la utilización del *mHealth* es la edad ya que la aceptación es mayor entre la población adolescente ⁽⁴¹⁾. Otros posibles inconvenientes son la infraestimación de la adherencia, si el paciente no utiliza la aplicación pero toma la medicación, y la reducción de la utilización de las aplicaciones al cabo del tiempo ⁽⁴²⁾. Respecto a las posibles ventajas, la tecnología *mHealth* puede ayudar al empoderamiento de los pacientes en el manejo de su salud, permite enviar mensajes de forma bidireccional entre profesionales sanitarios y pacientes y las intervenciones pueden ser individualizadas en función de las necesidades de cada paciente (envío de recordatorios a una hora concreta a petición del paciente o envío de mensajes motivacionales, por ejemplo).

Además, dentro del apartado de intervenciones técnicas también encontramos la utilización de pastilleros y los sistemas personalizados de dosificación (SPD). La utilización de pastilleros es un método más económico que los SPD u otros dispositivos electrónicos, por lo que su uso es más generalizado. El SPD es un dispositivo desechable en el que el farmacéutico prepara toda la medicación sólida que toma el paciente en el orden posológico prescrito. Este contenedor identifica mediante colores y pictogramas el día y la toma, así como algunas indicaciones especiales sobre la administración del tratamiento (tomar en ayunas, con líquidos abundantes, etc.). Es importante resaltar que, las intervenciones basadas en el embalaje de los medicamentos (ya sea la utilización de pastilleros o SPD) pueden mejorar la adherencia, pero no son útiles para solucionarla cuando la falta de adherencia es intencionada.

Finalmente, también existen ciertas tecnologías utilizadas por los pacientes para medir un resultado clínico que fomentan un mejor autocuidado e indirectamente pueden favorecer la adherencia como, por ejemplo, los glucómetros o los tensiómetros ^(43,44). Además, hay sistemas diseñados para proporcionar a los pacientes un *feed-back* del registro de la monitorización electrónica de la adherencia o de los resultados clínicos obtenidos.

Intervenciones conductuales

Al ser la adherencia terapéutica un comportamiento, serán de gran utilidad las intervenciones de tipo conductual. Este grupo de estrategias consisten en cambiar o reforzar el comportamiento de los pacientes y empoderarlos para que participen en su propio cuidado y la resolución de problemas. Esto incluye un cambio a positivo de sus habilidades y rutinas diarias o la individualización del régimen para adaptarlo al estilo de vida del paciente. Algunas de las intervenciones previamente mencionadas también forman parte de este grupo como, por ejemplo, la utilización de pastilleros, calendarios o sistemas recordatorio.

Por otra parte, una de las herramientas más útiles para los profesionales sanitarios para promover un cambio conductual del paciente, es la entrevista clínica de tipo motivacional. Este tipo de entrevista se basa en que la motivación es el elemento necesario para promover el cambio. Es una técnica de comunicación bidireccional que nos permite conseguir la mejor información del paciente como, por ejemplo, el grado de adherencia terapéutica y las posibles barreras que experimenta para la toma correcta de su tratamiento. La entrevista clínica motivacional permite incrementar la motivación del paciente, mejorar la relación profesional sanitario-paciente y construir una alianza terapéutica con el paciente. Este tipo de entrevista tiene una aplicación progresiva ya que no intenta persuadir al paciente, sino posicionarlo. Para ello, deberá facilitarse un clima adecuado a través de una actitud colaboradora, no autoritaria.

Intervenciones educativas

Estas intervenciones consisten en proporcionar información oral, escrita, a través de soporte audiovisual, vía telefónica, por correo electrónico, de forma individual o grupal o a través de visitas al domicilio, entre otras. Están diseñadas para motivar y educar a los pacientes basándose en el concepto que aquellos pacientes que conocen su enfermedad y medicamentos estarán más informados y empoderados y podrán ser más adherentes al tratamiento. Varios metaanálisis han demostrado su efectividad en la mejora de la adherencia terapéutica en patologías crónicas como la diabetes, la hipertensión, la EPOC o el asma ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

También se han creado programas de “Pacientes Expertos” para promover el autocuidado y mejorar la adherencia terapéutica de los pacientes crónicos ⁽⁴⁹⁾. A través de estos programas se pretende cambiar el modelo de educación sanitaria dependiente del profesional y con cierto carácter paternalista a otro modelo en el que el paciente es más autónomo. El paciente experto, que es quien transmite los conocimientos y comparte experiencias durante las sesiones con otras personas que padecen la misma enfermedad, está en una posición privilegiada porque ha vivido en primera persona la misma experiencia. Durante las sesiones, los profesionales sanitarios realizan el papel de observadores y solo intervienen en caso necesario.

Papel del farmacéutico en la adherencia terapéutica

Los farmacéuticos son profesionales sanitarios con un rol central en la adherencia terapéutica. Su formación y experiencia en medicamentos, la adquisición de destrezas y habilidades para fomentar cambios de comportamiento de forma efectiva y su proximidad con los pacientes durante su actividad diaria son cualidades que van a facilitar su intervención directa con los pacientes de manera individualizada.

La actuación del farmacéutico sobre la adherencia puede realizarse de manera coincidente a otros servicios (dispensación, seguimiento farmacoterapéutico, indicación farmacéutica u otras consultas) o bien como un servicio independiente a través de una entrevista clínica con el paciente. En el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), la adherencia es evaluada en las diferentes etapas, mediante la obtención de información sobre la toma de medicamentos en la primera entrevista o entrevistas sucesivas o la identificación de la falta de adherencia como un Problema Relacionado con los Medicamentos (PRM) causante de un Resultado Negativo de la Medicación (RNM) ⁽⁵⁰⁾.

La intervención farmacéutica en la adherencia terapéutica comprenderá diferentes pasos ⁽⁵¹⁾ (figura 3):



Figura 3: Pasos de la actuación farmacéutica sobre la adherencia terapéutica.

- Detectar aquellos pacientes y situaciones más susceptibles de la intervención farmacéutica, a través de diferentes señales de alarma como registros de dispensación no concordantes, utilización incorrecta de medicamentos complejos, información referida espontáneamente por el paciente o preguntada por el farmacéutico, etc. La selección de pacientes puede incluir tanto a pacientes no adherentes como adherentes.
- Evaluar el grado de adherencia al tratamiento y, en su caso, determinar el tipo de no adherencia presente (intencionada, no intencionada o combinada). Para ello el farmacéutico puede valerse de diferentes métodos de detección y evaluación de la adherencia, como la utilización de cuestionarios validados (como el cuestionario de Morisky-Green-Levine), el análisis de los registros de dispensación bien sea mediante receta tradicional o receta electrónica, y/o la información referida por el paciente durante la entrevista clínica. La clasificación del paciente según su adherencia es un punto clave del servicio ya que va a condicionar toda la intervención posterior.
- Conocer los motivos concretos de la falta de adherencia del paciente que están actuando como barreras o dificultades. Estas barreras pueden ser muy heterogéneas pero se podrían englobar en dos tipos: barreras prácticas (relacionadas con los recursos o habilidades que tenga el paciente, complejidad terapéutica, olvidos etc) y barreras de percepción (relacionadas con las creencias y motivaciones del paciente sobre su enfermedad, sus medicamentos o el sistema sanitario).
- Seleccionar las estrategias más adecuadas para mantener o mejorar la adherencia encaminadas a la resolución de los problemas encontrados. Cada intervención debe diseñarse de manera individualizada y no se circunscribe únicamente a un momento puntual, sino que debe ajustarse a un plan de actuación con una o varias estrategias asociadas, ya que todo cambio es un proceso continuo en el tiempo, por lo que los objetivos deben ser considerados a corto y largo plazo.

Para la indagación de estas barreras y la elección de estrategias de intervención, los farmacéuticos pueden valerse de competencias aprendidas a partir de modelos teóricos de cambios de comportamiento en salud, como son el Modelo de Necesidad percibida y Preocupaciones⁽⁵²⁾, el Modelo de Creencias en Salud⁽⁵³⁾, el Modelo de Información-Motivación-Estrategia⁽⁵⁴⁾, el Modelo Teórico del Cambio⁽⁵⁵⁾ y la Entrevista motivacional⁽⁵⁶⁾. Estos modelos han mostrado ser efectivos en la mejora de la adherencia y su utilización conjunta durante la entrevista facilita el desarrollo de la intervención de manera efectiva.

- Acordar entre el farmacéutico y el paciente la forma de llevar a cabo la estrategia, creando una alianza terapéutica entre ambos que refuerza el empoderamiento del paciente y apoya el comportamiento posterior del mismo.
- Dado que la adherencia es un concepto dinámico y multifactorial, puede verse afectada por determinadas circunstancias que haga que se modifique en el tiempo. Por ello es importante realizar el seguimiento continuo de la adherencia en visitas sucesivas, comprobando el resultado de la intervención anterior y reevaluando la adherencia a lo largo del tiempo.

Por último, hay que resaltar que para llevar a cabo estas acciones será fundamental el trabajo coordinado con otros profesionales de la salud como el personal médico y de enfermería, con quien promover y mantener relaciones de práctica colaborativa en adherencia. Para ello es necesario mejorar la comunicación entre los distintos niveles asistenciales y profesionales, con el fin de poder comunicar la falta de adherencia terapéutica o cualquier problema relacionado con la medicación de una forma ágil y fácil. De esta forma, pueden instaurarse intervenciones acordadas de forma conjunta, tales como la disminución de la complejidad del tratamiento mediante un cambio de prescripción del médico responsable, el refuerzo del plan de tratamiento con enfermería o la preparación de la medicación en sistemas personalizados de dosificación (SPD) por el farmacéutico. También es importante la creación de equipos interdisciplinarios para la atención y seguimiento de pacientes pluripatológicos, que incluyan el equipo de Atención Primaria, Atención Especializada y la Farmacia Comunitaria de referencia del paciente.

CONCLUSIONES

La falta de adherencia terapéutica tiene un origen multifactorial. Además, al tratarse de un comportamiento dinámico, puede modificarse a lo largo del tiempo, por lo que deberá evaluarse periódicamente. Hasta la fecha, ninguna de las intervenciones descrita para mejorar la adherencia ha sido efectiva de forma universal, en todos los pacientes y en todos los contextos, por lo que su elección deberá individualizarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press; 1979.
2. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland: World Health Organisation; 2003.
3. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, *et al.* Poor adherence is the main reason for loss of

- CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-6.
4. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, *et al*. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.
 5. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi J-F, Goldberg GA, *et al*. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(6):481-96.
 6. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
 7. Simpson SH. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
 8. Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(8):1028-36.
 9. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
 10. Piñeiro-Abad A, Mera-Gallego R, Andrés-Iglesias JC, Fornos-Pérez JA, Vérez-Cotelo N, Andrés-Rodríguez NF. Análisis del rechazo de dispensaciones en receta electrónica y la relación con el incumplimiento. *Pharm Care Esp*. 2018;20(4): 247-268.
 11. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research. Rylko-Bauer B, editor. *PLoS Med*. 2007;4(7):e238.
 12. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med*. 2008;10(9):225.
 13. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):83-6.
 14. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, *et al*. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. Attaran A, editor. *PLoS Med*. 2006;3(11):e438.
 15. Lanouette N, Folsom D, Sciolla A, Jeste D. Psychotropic Medication Nonadherence Among United States Latinos: A Comprehensive Literature Review. *Psychiatr Serv*. 2009;60(2):157-74.
 16. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
 17. Hodari KT, Nanton JR, Carroll CL, Feldman SR, Balkrishnan R. Adherence in dermatology: a review of the last 20 years. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(3):136-42.
 18. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):331-42.
 19. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:1-16.
 20. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, *et al*. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther*. 2002;24(2):302-16.
 21. Charach A, Gajaria A. Improving psychostimulant adherence in children with ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(10):1563-71.
 22. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):935-9.
 23. Broekmans S, Dobbels F, Milisen K, Morlion B, Vanderschueren S. Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: Is there a problem? *Eur J Pain*. 2009;13(2):115-23.
 24. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):303-12.
 25. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B, Johnson C V, Safren SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med*. 2009;17(1):14-25.
 26. Olthoff CMG, Schouten JSAG, van de Borne BW, Webers CAB. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005;112(6):953-61.
 27. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How Can Osteoporosis Patients Benefit More from Their Therapy? Adherence Issues with Bisphosphonate Therapy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1143-50.
 28. Nosé M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(7):1149-60.
 29. Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns*. 2002;46(2):93-108.
 30. Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res*. 2009;14(5):185-90.

31. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A Systematic Review of Pediatric Adherence to Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):686–91.
32. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(5):751–66.
33. Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health*. 2007;7(1):104.
34. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Atención Primaria*. 2016;48(2):121–30.
35. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.
36. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167(6):540–50.
37. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, *et al*. Identification and Assessment of Adherence-Enhancing Interventions in Studies Assessing Medication Adherence Through Electronically Compiled Drug Dosing Histories: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545–62.
38. Richter A, Anton SF, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther*. 2003;25(8):2307–35; discussion 2306.
39. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):e22-33.
40. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, *et al*. Dosing Frequency and Medication Adherence in Chronic Disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527–39.
41. Shellmer DA, Dew MA, Mazariegos G, DeVito Dabbs A. Development and field testing of Teen Pocket PATH ® , a mobile health application to improve medication adherence in adolescent solid organ recipients. *Pediatr Transplant*. 2016;20(1):130–40.
42. Sarzynski E, Decker B, Thul A, Weismantel D, Melaragni R, Cholakis E, *et al*. Beta Testing a Novel Smartphone Application to Improve Medication Adherence. *Telemed J E Heal*. 2017;23(4):339-348
43. Kassahun A, Gashe F, Mulisa E, Rike W. Nonadherence and factors affecting adherence of diabetic patients to anti-diabetic medication in Assela General Hospital, Oromia Region, Ethiopia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(2):124.
44. Vaala SE, Hood KK, Laffel L, Kumah-Crystal YA, Lybarger CK, Mulvaney SA. Use of Commonly Available Technologies for Diabetes Information and Self-Management Among Adolescents With Type 1 Diabetes and Their Parents: A Web-Based Survey Study. *Interact J Med Res*. 2015;4(4):e24.
45. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns*. 1990;16(3):189–215.
46. Devine EC, Reifschneider E. A meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with hypertension. *Nurs Res*. 1995;44(4):237–45.
47. Devine EC, Pearcy J. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Educ Couns*. 1996;29(2):167–78.
48. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res Nurs Health*. 1996;19(5):367–76.
49. González-Mestre A. Programa Pacient Expert Catalunya®: una estratègia per potenciar l'autoresponsabilitat del pacient i el foment de l'autocura [Internet]. 2015. Available from: http://canalsalut.gencat.cat/ca/sistema-de-salut/participacio/pacient_expert/
50. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5–17.
51. Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez-Martínez F *et al*. Atención farmacéutica servicios farmacéuticos orientados al paciente. ISBN: 978-84-16992-59-1. Depósito Legal: GR 90-2018. (2018)
52. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*. 2013;8(12):e80633.
53. Carpenter CJ. A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior. *Health Commun*. 2010;25(8):661-9.
54. DiMatteo MR, Haskard-Zolnieriek KB, Martin LR. Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychology Review* 2012;6(1): 74-91.
55. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot*. 1997;12(1):38-48.
56. Motivational interviewing: research, practice, and puzzles. *Addict Behav*. 1996;21(6):835-42.