

CURSO FORMACIÓN CONTINUADA PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: INFLUENCIA DE LA
SIMPLIFICACIÓN Y LA FACILIDAD DE ADMINISTRACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

Autora:

Olatz Ibarra

Hospital de Galdakao



Índice

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición, tipos de adherencia y terminología

1.2. Importancia de la adherencia

1.2.1. Adherencia y resultados terapéuticos

1.2.2. Consecuencias de la falta de adherencia

2. ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA: MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE ADHERENCIA

3.1. Factores sociales y económicos

3.2. Factores relacionados con el sistema sanitario y equipo asistencial

3.3. Factores relacionados con la enfermedad o condición clínica

3.4. Factores relacionados con el tratamiento

3.5. Factores relacionados con el paciente

4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

4.1. Estrategias educativas y de *counseling*

4.2. Estrategias sobre el paciente

4.3. Estrategias en el tratamiento: Asociadas a la simplificación y facilidad de administración de medicamentos.

4.4. Estrategias de intervención

4.5. Estrategias basadas en las nuevas tecnología



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición, tipos y terminología

En la bibliografía científica encontramos distintos términos que hacen referencia a la toma no adecuada de la medicación, entre ellos los más relevantes son la *adherencia*, el *cumplimiento* y la *persistencia*.

En cuanto al *cumplimiento* y la *adherencia*, se pueden considerar sinónimos porque ambos términos miden el porcentaje de dosis que toma el paciente respecto al teórico. Aun así, tienen un matiz distinto, de forma que el *cumplimiento* es un término con un enfoque más paternalista, debido a que solamente refleja el grado en que el paciente se ajusta a las instrucciones del médico, de una forma pasiva. Por otro lado, el término *adherencia*, tiene en cuenta la aceptación o acuerdo de las recomendaciones por parte del paciente, y por lo tanto, exige una mayor colaboración entre el prescriptor y el paciente. Es por ello que actualmente, se prefiere el uso del término *adherencia* frente al de *cumplimiento*.

En esta misma línea, el documento de “Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral”, define la adherencia como “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”¹.

La OMS² define la adherencia como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación a la toma de medicación, al seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”. La definición que hace la OMS es muy amplia y aborda la adherencia más allá de la toma de la medicación. En este capítulo se tratará solamente la adherencia relacionada con la medicación o “Adherencia a la medicación”, término que se propuso en el consenso europeo organizado por ESPACOMP (*European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence*) y

se definió como “el proceso en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito”³.

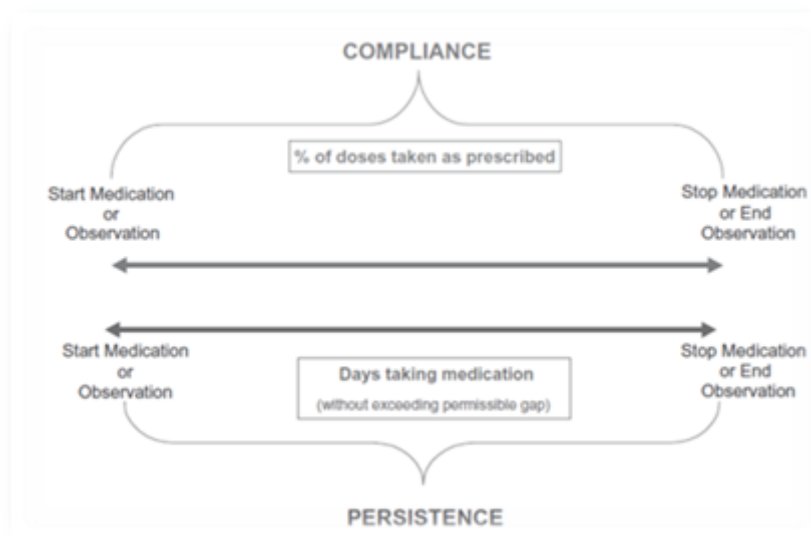


Figura 1. Representación gráfica de la adherencia, cumplimiento y persistencia según Cramer et al. 2008⁵.

La persistencia refleja la duración del tratamiento, considerada desde el momento en que se inicia el tratamiento hasta la última dosis, previa a la interrupción^{4,5}. En el caso de un tratamiento crónico está estrechamente relacionado con el abandono o la pérdida del seguimiento del paciente, o con lo que es lo mismo, la “captación y retención del paciente en el sistema de salud”. Tema que se ha estudiado especialmente en el tratamiento antirretroviral, porque es obvio que solo tenemos datos de aquellos pacientes que conocemos y seguimos. El meta-análisis de estudios americanos de Marks et al.⁶, concluye que de los pacientes conocedores de tener VIH, solamente el 69% acuden al sistema sanitario y que solo el 59% se mantiene en él. Por ello en las guías de adherencia de la International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC) del 2012, se dan recomendaciones para monitorizar tanto la adherencia como la captación y retención del paciente en el sistema sanitario⁷.

TIPOS DE ADHERENCIAS

Se ha intentado clasificar la adherencia de distintas maneras, en este capítulo vamos a intentar explicar las clasificaciones que más se utilizan actualmente.

En primer lugar, interesa conocer si la adherencia es intencionada o no intencionada, porque las estrategias planteadas para mejorar la adherencia serán distintas en cada caso. En la *adherencia intencionada*, hay una clara intención de no tomar la medicación por parte del paciente; mientras que la *adherencia no intencionada* es el resultado de un olvido involuntario relacionado con la pérdida de memoria y/o autonomía del paciente, la complejidad del tratamiento, la falta de creación de rutinas y hábitos diarios, etc.⁸ El estudio de Gadkari, sugiere que la adherencia no intencionada se ve influida por los mismos factores que la intencionada, es decir las creencias del pacientes sobre la medicación, especialmente la necesidad percibida de medicación y la percepción de medicación asequible económicamente⁹.

La adherencia primaria y secundaria son dos aspectos distintos de la no adherencia al tratamiento. Se ha considerado como *adherencia primaria*, la adherencia que ocurre cuando se le prescribe un nuevo tratamiento a un paciente y no llega ni tan siquiera a recoger la medicación en la farmacia. La *adherencia secundaria* sería la toma inadecuada de medicación una vez se recoge la medicación^{10,11}.

La adherencia y el cumplimiento son términos cuantificables, de forma que se habla de una “adherencia cuantitativa”, cuando nos referimos a la cantidad de fármaco que toma el paciente respecto al teórico (proporción de dosis respecto al teórico). En cambio, no abordan otros aspectos de la toma “correcta” de la medicación o lo que es lo mismo, la calidad de la toma o “*adherencia cualitativa*”, como pueden ser la frecuencia de administración adecuada (*adherencia al horario*), las restricciones alimentarias (ayunas, con comida grasa), etc. Tampoco nos dan información sobre el tipo de olvido, si es puntual, relacionado con los fines de semana o si son interrupciones de tratamiento (número de días completos que no se ha tomado la medicación).

1. 2. Importancia de la adherencia

La toma adecuada de los medicamentos va a ser un determinante importante para alcanzar resultados en salud. De hecho, ¡Los medicamentos no funcionan en los pacientes que no los toman!

Es un hecho, que el incumplimiento compromete la efectividad de los tratamientos, disminuyendo la probabilidad de éxito terapéutico, lo que puede propiciar un aumento de dosis o cambios a tratamientos más agresivos, aumentando los riesgos y los costes asociados. Es por ello, que ante un fracaso terapéutico se debe siempre comprobar la adherencia antes de plantearse aumentos de dosis y cambios de tratamiento.

La falta de la adherencia en los tratamientos crónicos es un problema universal y real que compromete la efectividad de los mismos y se traduce en unos peores resultados en salud con un impacto negativo en el gasto sanitario. No sé conoce el nivel de adherencia a los tratamientos, aunque se ha estimado que la adherencia en tratamientos crónicos es baja. De hecho, la OMS¹ la sitúa en torno al 50% en tratamientos crónicos y otros estudios indican que la prevalencia de la falta de adherencia varía entre el 25 y 50%¹². En nuestro medio, en un estudio trasversal realizado en el 2013 en 723 pacientes en tratamiento crónico en España, el 11% de los pacientes refirió tener dificultades con la medicación y solamente el 56% se consideraron adherentes según el cuestionario de Morisky- Green, dato muy próximo al indicado por la OMS¹³ y muy similar al de Nuñez-Montenegro, en pacientes españoles polimedicados (con más de 8 medicamentos en su mayoría), mayores de 65 años, donde el porcentaje de cumplimiento con el test de Morisky-Green fue también del 51,7%¹⁴.

Según la encuesta realizada por la *National Community Pharmacists Association* (NCPA), casi la mitad de encuestados decían haber olvidado tomar la medicación; cerca de un tercio (31%) no recogían la medicación prescrita; un 29% abandonaban el tratamiento una vez iniciado y un 24% tomaban menos que la dosis recomendada¹⁵.

En el documento del Plan Nacional Americano del 2007, *“Enhancing prescription Medicine Adherence”*, se ha estimado que la baja adherencia supone un coste anual de aproximadamente 177 billones de dólares en costes sanitarios directos e indirectos, siendo el coste derivado de la pérdida de productividad relacionada con la salud aún mayor que los costes directos¹⁶. También hay estudios que han relacionado la falta de adherencia con un mayor número de visitas a urgencias e incluso hospitalizaciones, además de relacionarla directamente con la mortalidad¹⁷.

No hay un consenso claro en relación al nivel de adherencia necesario o lo que es lo mismo la adherencia óptima que debemos pedir a los pacientes. En el caso del tratamiento antirretroviral, en el años 2000, el conocido estudio de Paterson¹⁸, demostró que eran necesarios niveles de adherencia superiores al 95% para alcanzar la supresión virológica, aunque estudios posteriores concluyen que son suficientes niveles de adherencia superiores al 90%¹⁹. En muchos tratamientos crónicos y especialmente por falta de datos, se considera aceptable una adherencia superior al 80%²⁰⁻²¹.

Otro condicionante a tener en cuenta a la hora de establecer el nivel de adherencia será el escenario clínico, de forma que es lógico pensar que sea más exigente en el inicio del tratamiento o tras múltiples fracasos, en situaciones donde las opciones terapéuticas estén muy reducidas; así como en situaciones especiales como embarazo, y en enfermedades más graves.

Por lo tanto, si la adherencia es esencial para alcanzar los resultados en salud, esta debería ser prácticamente perfecta y en el caso de tratamientos crónicos, debería mantenerse en el tiempo²².

2. Estimación de la adherencia: Métodos de medida de la adherencia al tratamiento

No siempre es fácil saber si el paciente está tomando la medicación correctamente o no; para ello se debería medir la adherencia de forma sistemática y continuada en la práctica asistencial.

A la hora de medir la adherencia es esencial conocer los diferentes métodos disponibles y las características de cada uno de ellos.

El método ideal de estimación de la adherencia, debería ser sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo, aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico¹⁸. Pero en la realidad, este método ideal no existe, por ello, debemos conocer las limitaciones y fortalezas de cada uno de los métodos que aplicamos, tal y como se indican en la tabla 1.

Método	Ventajas	Desventajas
Cuestionario	Bajo coste; Fácil de implementar Correlación moderada con resultados virológicos Permite investigar motivos de no adherencia Mide adherencia cualitativa	Muchos cuestionarios, poco estandarizado Sobreestimación de la adherencia Sensibilidad baja Información de adherencia reciente (4 días, 30 días, etc.).
MEMS	Buena correlación con resultados virológicos Análisis de dosis y frecuencia de administración Patrones de adherencia en el tiempo	Muy caro No disponible en muchos centros Infra-estimación Vulnerable a fallos tecnológicos
Recuento de medicación	Bajo coste Correlación moderada con resultados virológicos	Mucho tiempo Sobreestimación Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación) Asume que no almacena medicación y dispensación en único centro

Registros dispensación de farmacia	Datos fáciles de obtener en organizaciones cerradas con dispensación únicas Correlación moderada con resultados virológicos	Sobreestimación No mide frecuencia horaria Asume que la recogida de medicación equivale a adherencia No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.) No útil si la dispensación se realiza automáticamente o para períodos de tiempo largos
Determinación plasmática	Único método directo de adherencia Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta virológica Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco Ventaja en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática, etc.)	Caro Invasivo Niveles pueden estar disminuidos por otras razones distintas a la no adherencia (ej. Interacciones, etc.) Información sobre adherencia reciente. No está estandarizada la recogida, ni la interpretación.

Tabla 1. Métodos de estimación de la adherencia.

Los métodos para la valoración de la adherencia se han clasificado tradicionalmente como directos e indirectos. Entre los métodos directos está la **“determinación plasmática de fármacos”**. Se basa en la determinación de las concentraciones del fármaco o de sus metabolitos en un fluido biológico, habitualmente en plasma. Aunque la principal ventaja de este método sea su objetividad, presenta muchas e importantes limitaciones para su uso rutinario

como método de medida de la adherencia. Entre ellas están la dificultad para establecer el rango óptimo, la escasez de estudios farmacocinéticos poblacionales, la variabilidad intra e interindividual y sobretodo, que no está disponible en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones, con determinados fármacos (como por ejemplo, los inmunosupresores) y también en casos de toxicidad o interacciones.

Entre los métodos indirectos está la “**valoración del profesional sanitario**”, que tiende a sobreestimar la adherencia y es la utilizada cuando no se dispone de otro método. Se hace intuitivamente, pero resulta una valoración excesivamente subjetiva y no se debería utilizar. La evolución clínica y los datos analíticos, también han sido utilizados por los clínicos, suponiendo que si hay un resultado clínico satisfactorio hay buena adherencia. En sí, los resultados clínicos no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de ésta.

Otros métodos indirectos utilizados habitualmente son: los “dispositivos electrónicos”, los “registros de prescripción y dispensación”, el “recuento de medicación sobrante” y los “cuestionarios” o la adherencia auto-referida por el paciente.

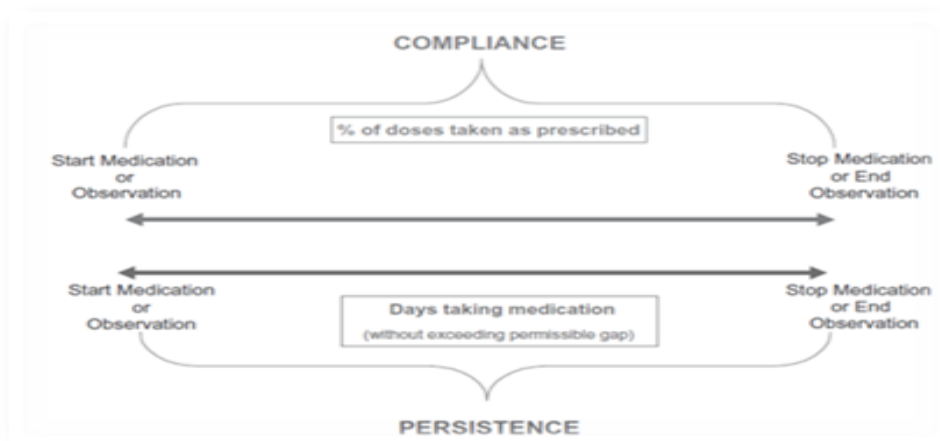
DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS

Los **dispositivos electrónicos**, son sistemas de control electrónico de apertura de los envases tipo “*medication event monitoring system (MEMS) o electronic drug monitors (EDM)*”. Contiene un microprocesador en la tapa y registra la hora y el día en que se ha abierto el envase. Se considera un método relativamente objetivo y fiable, teniendo una alta correlación con la efectividad del tratamiento, por ello se ha utilizado como referencia para establecer la validez de otros métodos. Se utilizan en el ámbito de la investigación, especialmente como gold estándar para validar otro método de adherencia^{22,23}.

Entre sus limitaciones están su elevado coste y la necesidad de tener que acondicionar la medicación en el dispositivo electrónico, por lo que normalmente se mide la adherencia a un único fármaco de todo el tratamiento del paciente y se extrapola este dato a todo el tratamiento. Es por ello, que habitualmente se utilice en estudios de investigación clínica o para evaluar alguna intervención para mejorar la adherencia o validar algún método de adherencia.

En una revisión reciente se comparaba la adherencia calculada por MEMS con otros métodos de medida y se concluyó que la mediana de adherencia de los otros métodos sobreestimaba la adherencia respecto al MEMS, concretamente en un 17% en el caso de los cuestionarios y en un 8% con el recuento de medicación sobrante²⁴.

Una de las ventajas de los dispositivos electrónicos es la posibilidad de conocer el patrón de adherencia individual y aspectos concretos de la toma de la medicación, como es la *adherencia al horario*, dato imposible de calcular con otros métodos²⁵.



<http://www.informationmediary.com/ecap>



MEMS[®] 6 TrackCap [HTTP://www.aardexgroup.com](http://www.aardexgroup.com) MEMS

Figura 2. Diferentes modelos de dispositivos electrónicos: eCAP, MEMS.

RECUESTO DE MEDICACIÓN SOBRANTE

El recuento de medicación sobrante, supone contar la medicación sobrante que trae el paciente. Es un método barato y fácil, que permite una medida cuantitativa y es objetivo, pero requiere mucho tiempo y personal, y puede ser manipulado por el paciente. En general, sobreestima la adherencia, aun así, muchas veces se ha utilizado como gold estándar o de referencia, además de ser un método ampliamente utilizado en los ensayos clínicos.

CUESTIONARIOS O ADHERENCIA AUTOREFERIDA

Los cuestionarios para medir la adherencia son un método sencillo, que requieren pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro. Aparte de las preguntas relacionadas con el número de tomas olvidadas, que intentan cuantificar el grado de adherencia, existen otras que intentan valorar la calidad de la toma (adherencia al horario, relación con comidas, motivos de no adherencia, etc.)²⁶⁻²⁸.

Los cuestionarios se clasifican como tipo Morisky- Green (la adherencia es una variable dicotómica y el paciente se considera adherente o no, según como

responda a las preguntas); tipo dosis omitidas (intentan cuantificar la adherencia o conocer el número de dosis no tomadas); y mixtos, intentan recoger ambos tipos de información.

Las principales limitaciones son la subjetividad, el sesgo de memoria (es por ello que solo mide la adherencia en un período de tiempo corto, no más de 30 días) y sesgo de respuesta, el paciente tiende a responder lo que se espera de él. Una de sus limitaciones es que no detecta la adherencia no intencionada, los olvidos no conscientes.

Es uno de los métodos más ampliamente utilizado, pero existe una amplia variedad de cuestionarios que presentan una gran heterogeneidad. Es por ello, que interesa que el cuestionario seleccionado este validado en población española y la patología a estudio.

Entre los cuestionarios más utilizados en enfermedades crónicas podemos citar:

Test de Haynes- Sackett: cuestionario de cumplimiento autocomunicado^{29,30}:

1. La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?

Si la respuesta es afirmativa se solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo (por ejemplo los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado. Se considera buena adherencia en aquel paciente que declara haber tomado una cantidad de comprimidos > 80% y < 110% de los prescritos.

Test de Morisky- Green³¹.

1.-¿Se le olvida alguna vez tomar sus medicinas?

2.-¿Es Ud. cuidadoso con las horas de tomarlas?

3.-Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?

4.-Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?

Cualquier respuesta no adecuada (no, sí, no, no), se considerará como no adherente.

Originalmente se ha estudiado en pacientes con hipertensión y posteriormente ha sido validada en múltiples patologías crónicas y distintos idiomas.

También existe un cuestionario desarrollado a partir del Morisky- Green original con otras preguntas adicionales, en total 8, con la idea de obtener más información para entender el comportamiento de la adherencia. Este cuestionario, *8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)*, ha sido validado en población española e incluso en patología psiquiátrica^{32,33}.

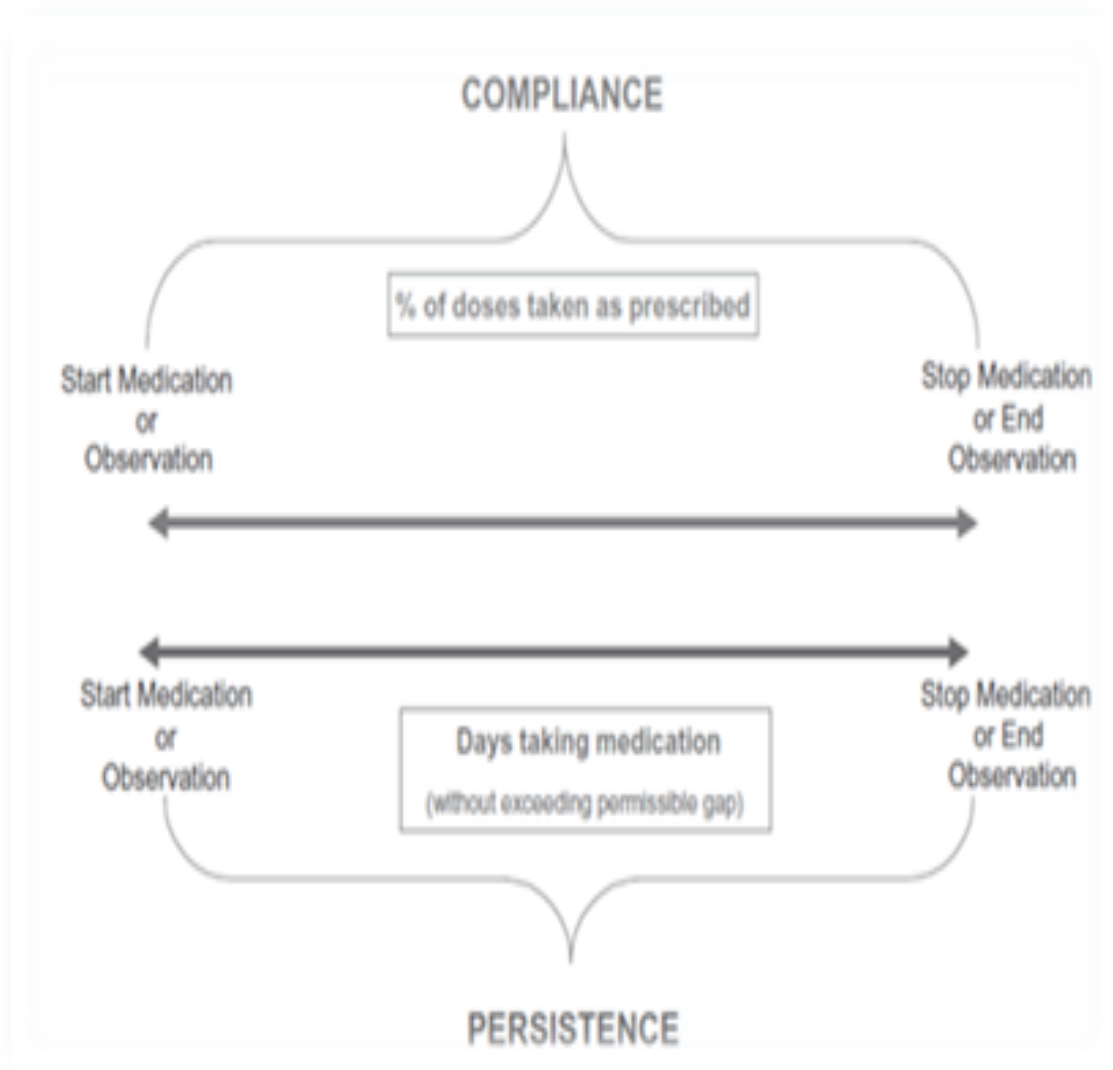


Figura 3. Interpretación de los test MMAS-4 y MMAS-8.

Cuestionario SMAQ (“Simplified medication adherence questionnaire”), consta de 6 items, los cuatro primeros similares al test MAQ. Ha sido validado en población española para pacientes VIH y también en trasplante renal³⁴.

BMQ (“*Brief Medication Questionnaire*”), cuestionario validado en diabetes e hipertensión³⁵.

BARS (“*The brief adherent rating scale*”), cuestionario validado en esquizofrenia y desordenes esquizoafectivos. Otro cuestionario validado y utilizado en psiquiatría es el cuestionario **MARS** (“*Medication Adherence Rating Scale*”).

REGISTROS DE DISPENSACIÓN DE FARMACIA

En general, los diferentes tipos de registros han sido ampliamente utilizados para medir la adherencia, especialmente por las aseguradoras americanas. Concretamente se han utilizado los registros de prescripción, los de dispensación y más recientemente incluso los registros de administración (dispositivos que generan un registro en el momento en el que el paciente se administra la medicación)³⁶.

El dato obtenido por los registros de dispensación de farmacia, resulta un método indirecto que supone que un paciente toma la medicación que le es dispensada. Es un método factible en los sistemas de salud donde se dispone de los datos de dispensación. En concreto es ampliamente utilizado para calcular la adherencia de los medicamentos de dispensación hospitalaria donde la dispensación se realiza de forma centralizada en las farmacias de los hospitales³⁷. Es relativamente económico y permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes, habiéndose demostrado una buena correlación entre la adherencia medida por este método y los resultados clínicos.

Con los registros de dispensación se calcula la “Tasa de posesión de la medicación” (TPM) o “*Medication possession rate*” (MPR), utilizando las fechas de dispensación.

Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación tal y como se indica en la fórmula siguiente:

$\% \text{ TPM} = \text{n}^\circ \text{ unidades totales dispensadas} / \text{n}^\circ \text{ unidades totales teóricas prescritas}$
en ese intervalo de tiempo *100

Se recomienda estudiar como mínimo, periodos de 3 meses en fases iniciales del trata-miento y de 6 meses en fases más avanzadas³⁸.

Sus principales limitaciones son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, de hecho, la tendencia a acumular la medicación sobreestima la adherencia con este método y, por otra parte, que la movilidad de los pacientes y el compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración, infra o sobreestimando la adherencia.

Hay estudios que evidencian el hecho de que los registros de dispensación junto con los datos de la medicación sobrante mejora la estimación de la adherencia³⁹.

El proyecto de la receta electrónica impulsado por el Departamento de Sanidad del País Vasco, permite disponer de forma centralizada de todos los datos de dispensación de la medicación prescrita al paciente.

A partir de los datos de la cantidad de medicación dispensada en la farmacia comunitaria del País Vasco y/o impresa en caso de desplazamiento del paciente a otra comunidad, se estima el porcentaje de posesión de la medicación de los tratamientos crónicos. En aquellos casos en que el porcentaje sea inferior al 80%, aparecerá una alerta, concretamente un símbolo de problema de adherencia en la prescripción del paciente y el profesional de salud podrá abordarlo en la entrevista con el paciente, para confirmar el dato estimado de adherencia.

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia, sobreestiman la adherencia; mientras que los sistemas electrónicos la infra-estiman. El problema derivado de la sobreestimación

es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

Debido a las limitaciones que presentan cada uno de los métodos, se recomienda combinar varios de ellos para obtener información sobre la adherencia con la mayor exactitud posible. Según las “Recomendaciones de Adherencia al tratamiento antirretroviral del 2008”, se considera aceptable la asociación de un cuestionario validado y de los registros de dispensación de farmacia.

Otro aspecto a considerar a la hora de seleccionar un método, es el objetivo que buscamos. Si queremos medir la adherencia longitudinal o adherencia en el tiempo es necesario disponer de métodos de medida que nos midan la adherencia en un intervalo de tiempo amplio, por ejemplo, los registros de dispensación de farmacia y los dispositivos electrónicos tipo MEMS. Si queremos una medida puntual de adherencia, por ejemplo, lo que ha ocurrido el mes previo, como puede ser en un inicio o cambio de tratamiento, nos será de mayor utilidad un cuestionario. Si por el contrario queremos conocer características de la no adherencia, necesitaremos cuestionarios con preguntas cualitativas, que evalúen el tipo de olvido, relacionado o no con los fines de semana, la tolerancia, los olvidos puntuales o número de días sin tomar la medicación, etc.

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE ADHERENCIA PREDICTORES DE "NO ADHERENCIA" O INCUMPLIMIENTO

Pero, ¿porqué algunos pacientes no toman su medicación? Y a esta pregunta se intentará contestar en este apartado.

La adherencia se ve afectada por múltiples factores, entre los que destacan los efectos adversos, la complejidad del tratamiento, el consumo activo de drogas y/o alcohol, las creencias del paciente, así como la existencia de una enfermedad mental^{40,41}.

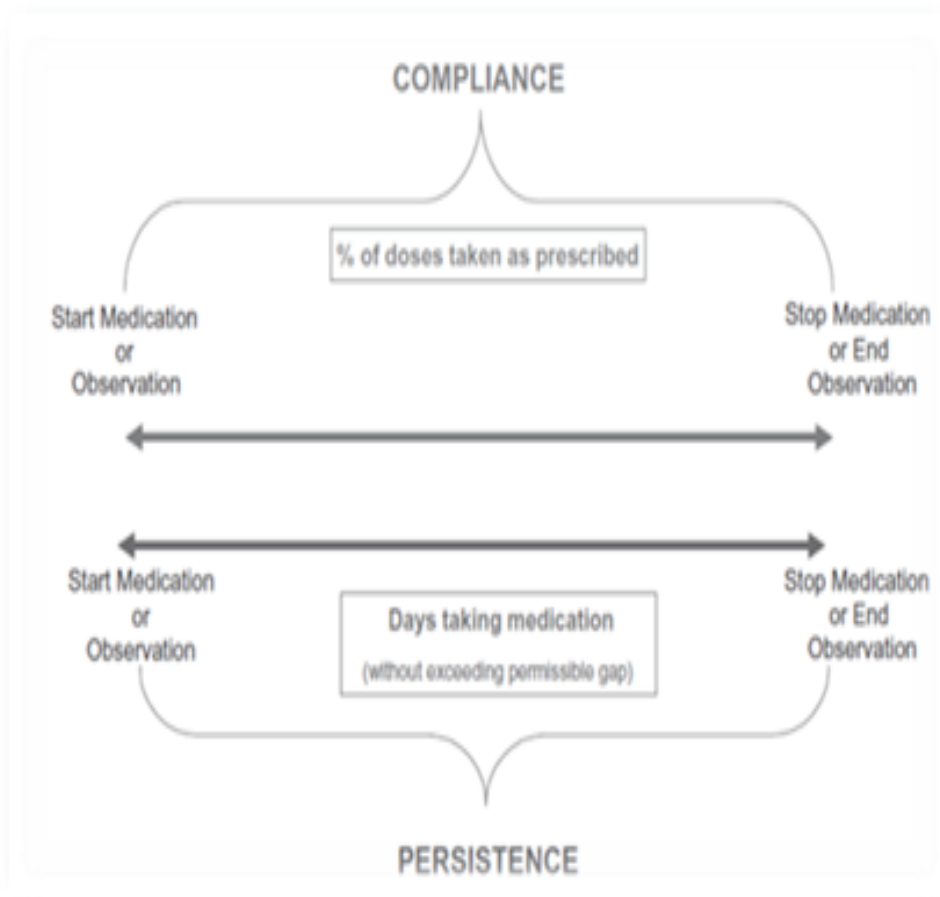


Figura 4. Las 5 dimensiones de la falta de adherencia según la OMS.

La OMS² clasifica los factores o predictores de no adherencia en 5 grupos que se detallan a continuación:

3.1. Factores sociales y económicos

La situación económica (pobreza), el bajo nivel educativo, la situación laboral (parado), el poco soporte social-familiar, la vida inestable, la larga distancia al centro sanitario, los costes del tratamiento y del transporte, la raza, las creencias culturales y la edad, son factores que pueden condicionar la adherencia y que han de considerarse como barreras para alcanzar una buena adherencia.

3.2. Factores relacionados con el sistema sanitario y equipo asistencial

Es importante establecer una relación fluida entre el profesional sanitario y el paciente, porque influirá positivamente en la adherencia. Es importante también el seguimiento del paciente ya que es frecuente el abandono o la interrupción del tratamiento, que se ha de prevenir para evitar los problemas negativos de salud. En este contexto, se debe vigilar la inasistencia a las consultas médicas y a la recogida de medicación e intentar intervenir precozmente para evitarlo.

La actitud del personal sanitario también influye en la adherencia, ya que es importante la educación e información que se le trasmite al paciente, tanto sobre la enfermedad como del tratamiento. Dar información y educación sobre el uso correcto del tratamiento es esencial para evitar la falta de adherencia relacionada con la falta de información o conocimiento, por ejemplo, indicar al paciente que puede hacer cuando olvida una dosis o proporcionarle información relacionada con los efectos adversos y su manejo.

3.3. Factores relacionados con la enfermedad o condición clínica

En función de la percepción o creencias que tenga el paciente sobre el riesgo de la enfermedad y la importancia de un adecuado tratamiento, la adherencia será diferente.

Se pueden considerar como factores importantes en la adherencia, la gravedad y el grado de progresión de la patología, el grado de discapacidad y la disponibilidad de tratamientos eficaces. La adherencia en las patologías crónicas (generalmente de progresión lenta) suele ser menor que en las agudas; y por otro lado el cumplimiento es mayor en aquellas patologías donde se presenta una mejoría de los síntomas cuando se toma la medicación.

Ciertas comorbilidades, como pueden ser la depresión y el abuso “activo” de drogas y/o alcohol, suelen asociarse a la no adherencia.

3.4. Factores relacionados con el tratamiento

En la literatura médica se han considerado distintos factores relacionados con la medicación que pueden influir o dificultar la adherencia. Entre ellos cabe destacar los siguientes:

- Complejidad (número de comprimidos y número de tomas), duración del tratamiento y restricciones alimentarias
- La tolerancia y los efectos adversos del tratamiento
- Fracaso a tratamientos previos y frecuencia de cambios de tratamiento
- Percepción de efecto beneficioso inmediato

A medida que aumenta la complejidad del tratamiento, es de suponer que disminuya la adherencia, o por lo menos, se aumenta la dificultad para cumplir el tratamiento correctamente.

Frecuencia de administración

Distintos estudios sugieren que hay una relación inversa entre la frecuencia de dosificación y la adherencia al tratamiento, pero con el inconveniente de que incluyen pocos estudios con frecuencias de dosificación de tres y cuatro veces al día⁴². En el meta-análisis de Claxton⁴³, en estudios anteriores al 2000, encuentran que la adherencia fue significativamente mayor en las dosificación de una vez al día (QD) comparada con tres y cuatro veces al día, pero no encontraron diferencias significativas entre la dosificación QD y los regímenes de dos veces al día (BID).

En un estudio más reciente de Coleman⁴⁴ en enfermedades crónicas, la adherencia media fue menor en los regímenes de frecuencia posológica mayor de una vez al día respecto a los de una vez al día. De hecho, la adherencia comparada con el régimen QD, fue 6,7%, 13,5% y 19,2% menor en los tratamientos de dos, tres y cuatro veces al día respectivamente. Al considerar la adherencia al horario las diferencias aun fueron mayores. De todas formas, incluso la prescripción de tratamientos una vez al día no

garantiza totalmente la adherencia. Tal es así que en el estudio de Coleman la adherencia media fue del 76,9% a 93% en estos regímenes, por lo que es obvio que la frecuencia y complejidad del tratamiento no es la única condicionante de la falta de la adherencia.

Numero de comprimidos día

En la revisión de Atkinson⁴⁵⁴, en el tratamiento antirretroviral, demostraban qué una mayor carga posológica, mayor que 10 comprimidos al día, se asoció con mayor falta de adherencia (OR 1,5; IC95%: 1,3-1,7). En otro estudio en cambio, el corte se puso en 4 comprimidos, de forma que Lazo et al.⁴⁶ observaron que el tomar más de 4 comprimidos, influía en la falta de adherencia. En esta línea, el estudio de Cantudo-Cuenca et al., en VIH, concluye que la polifarmacia es un predictor de no adherencia⁴⁷.

Estos hallazgos sugieren que la simplificación de los regímenes terapéuticos y la deprescripción de los medicamentos podría ser una estrategia interesante para favorecer la adherencia. Este dato es especialmente relevante en ancianos polimedicados y pluripatológicos⁴⁸.

Efectos adversos

La tolerancia y los efectos adversos del tratamiento son factores importantísimos que pueden influir sobre la adherencia. Diferentes estudios han demostrado la existencia de una relación entre el número de síntomas relacionados con el tratamiento antirretroviral y una peor adherencia⁴⁹. En el estudio realizado por Heath et al.⁵⁰, un 11% de los pacientes en tratamiento antirretroviral refirió incumplimiento debido a los síntomas provocados por el tratamiento. Los pacientes que presentaron como mínimo un síntoma grave, mostraron un riesgo dos veces superior de no cumplir el tratamiento. Otro estudio llega a la misma conclusión, los pacientes con un cumplimiento terapéutico inferior al 90% refirieron un mayor número de reacciones adversas y de mayor gravedad⁵¹.

En resumen, la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral es frecuente en los pacientes que presentan reacciones adversas y está más relacionada con el modo en que perciben los síntomas que con la estricta importancia clínica de éstas⁵². Por otra parte, la mala tolerancia o la aparición de efectos adversos, provoca en gran medida la discontinuación del tratamiento. Por todo ello en el seguimiento del paciente es esencial realizar una adecuada monitorización e identificación de los síntomas y efectos adversos para poder intervenir o mejorar el manejo de los mismos⁵³.

Vía y dispositivos de administración

Por otra parte, si la administración de la medicación requiere un esfuerzo especial como puede ocurrir con las inyecciones e inhaladores, la adherencia también puede verse afectada.

En el estudio de Ridyard, los pacientes preferían dispositivos tipo pen y autoinyectores frente a las jeringas y agujas. También preferían la vía inhalada frente a la inyección subcutánea⁵⁴.

Otros aspectos como la percepción del efecto del fármaco y también el tipo de administración del medicamento pueden condicionar la adherencia. Por ejemplo, medicamentos como los antidepresivos, que tienen un inicio de acción lento, puede hacer pensar al paciente que el fármaco no está funcionando y dejan de tomarlo⁵⁵.

Isoapariciencia similar

También la forma y presentación del medicamento pueden tener influencia, debido a que los cambios de distintas presentaciones de un mismo principio activo dispensadas en la farmacia comunitaria, pueden dificultar la identificación del medicamento y en definitiva la adherencia. Lo ideal sería que dos productos equivalentes tuvieran envases similares (bioapariciencia o isoapariciencia), que permitan identificar con facilidad esa equivalencia.

Actualmente comienzan a aparecer en la literatura trabajos que demuestran el impacto negativo de la falta de isoapariencia en la adherencia al tratamiento. En un estudio caso-control americano publicado en el año 2013 con el objetivo de determinar si la utilización de fármacos antiepilépticos con distinta bioapariencia se asociaba a un mayor abandono del tratamiento, se observó que el cambio en el color de las pastillas aumentaba significativamente la probabilidad de abandono del tratamiento⁵⁶.

Otro estudio realizado en EEUU por el mismo equipo investigador demostró una disminución en la adherencia a medicamentos cardiovasculares prescritos en el post-infarto reciente del 34% cuando cambiaba el color y del 66% al cambiar la forma de los medicamentos dispensados⁵⁷.

Recientemente, en el ámbito de la psiquiatría un estudio llevado a cabo en 1.017 pacientes en Cataluña ha demostrado una menor adherencia en pacientes en tratamiento con comprimidos de olanzapina (varias presentaciones no isoaparentes disponibles) que con cápsulas, de las que solo existe una presentación comercial⁵⁸.

En definitiva, la complejidad del tratamiento, lo que incluye el número de medicamentos y tomas al día, duración del tratamiento, terapias complicadas o que interfieran el estilo de vida y enfermedades o medicamentos asociados a un estigma social, se han asociado a una menor adherencia.

3.5. Factores relacionados con el PACIENTE

Los factores relacionados con el paciente que afectan sobre la adherencia son:

- Factores sociodemográficos: edad, sexo, raza, nivel sociocultural, situación económica, apoyo familiar, etc.
- Factores psicológicos: ansiedad, depresión, estrés, falta de motivación
- Adicción activa a sustancias de abuso: drogas y/o alcohol.

- Actitudes y creencias de los pacientes: percepción de eficacia de los tratamientos, baja percepción de la necesidad de tratamiento, ansiedad por posibles efectos adversos
- Factores relacionados con la enfermedad: asintomática o sintomática, aceptación de la enfermedad, baja percepción del riesgo de la enfermedad, expectativas del paciente, etc.

El conocimiento de la propia enfermedad y de las consecuencias de tomar o no la medicación influye en la adherencia.

La percepción de la necesidad de tratamiento se ve influenciada por los síntomas, y experiencia previas que ha tenido el paciente. Es por ello que se ha de considerar las creencias y preferencias del paciente. Esto significa un enfoque centrado en el paciente y considerar al paciente en la toma de decisiones de su tratamiento.

La prevalencia de falta de adherencia a largo plazo es alta y está relacionada con creencias negativas a cerca de la medicación y la inadecuada información que se les da a los pacientes sobre los tratamientos⁵⁹. La motivación del paciente para la adherencia se obtiene explicándole al paciente la importancia de la adherencia y haciéndole participe en el tratamiento.

4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

¿Cómo podemos mejorar la situación? ¿Cómo podemos motivar a los pacientes con enfermedades crónicas a tomar la medicación y mantener su enfermedad controlada?

A pesar de saber que la adherencia es importante, las tasas de adherencia siguen siendo bajas, es por ello, esencial plantear cambios de comportamiento saludables. Detectar y corregir los factores que pueden influir en la adherencia debe ser una actividad esencial y necesaria en el seguimiento de nuestros pacientes, con el fin de evitar la morbilidad farmacoterapéutica asociada al incumplimiento. El seguimiento y las intervenciones para mejorar la adherencia deben realizarse

dentro de un equipo multidisciplinar que incluya al médico, enfermera, farmacéutico, psicólogo y asistente social, debido a que cada profesional aborda el problema de la adherencia desde su perspectiva y la contribución potencial de las distintas disciplinas puede ser tremendamente beneficiosa siempre que se realice de forma coordinada^{2,60}.

A. Estrategias educativas y de “counseling”. Estrategias de información al paciente.

Las estrategias educativas van orientadas a facilitar al paciente la información necesaria para un uso adecuado de los medicamentos. La información escrita puede dar un valor añadido a la verbal, es por ello que no se debe prescindir de ella. Resulta de gran utilidad las planillas horarias o hojas de tratamiento con información visual de cómo y cuándo se debe tomar la medicación.

El paciente tiene que conocer la siguiente información sobre su tratamiento :

- Nombre de los medicamentos
- Cómo tomar la medicación: número de unidades, cuando los toma (mañana, antes de las comidas, restricciones alimentarias, etc) y frecuencia de administración (dos veces al día cada 8h, etc).
- Cómo almacenar la medicación, especialmente en los medicamentos que requieran refrigeración
- Los objetivos del tratamiento o para qué enfermedad o condición los toma
- Efectos positivos (eficacia) y negativos (efectos adversos frecuentes y su manejo para minimizarlos)
- Importancia de las interacciones de relevancia clínica y comunicación al médico en caso de prescripción de fármacos por otros facultativos
- Importancia de la adherencia y repercusiones de la no adherencia

Dar información y educación sobre el uso correcto del tratamiento es esencial para evitar la falta de adherencia relacionada con la falta de información o conocimiento, por ejemplo, indicar al paciente que puede hacer cuando olvida una dosis. Y los profesionales de la salud han de asegurarse de que el paciente tiene

una buena información sobre su tratamiento⁶¹. Para ello, resulta útil ayudarse de hojas o gráficas de tratamiento que recogen visualmente el nombre de los medicamentos y el momento en que han de tomarlos junto con la dosis y cantidad adecuada.



Figura 6. Hoja de tratamiento activo del Servicio Vasco de Salud- Osakidetza.

B. Estrategias sobre el paciente

Se trataría de reforzar la participación del paciente en la toma de decisiones, para ello necesitamos un paciente activo y empoderado. Todas las estrategias de empoderamiento del paciente contribuirán a ello. Es necesario que haya una relación fluida entre el paciente y el profesional sanitario, para que el paciente este motivado y se involucre en su tratamiento, para ello es necesario que este bien informado tanto sobre el tratamiento como sobre la enfermedad⁶².

También es clave mejorar la comunicación con el paciente.

C. Estrategias en el tratamiento: Asociadas a la simplificación y facilidad de administración de medicamentos

Como se ha comentado anteriormente, la complejidad del tratamiento puede afectar la adherencia. El objetivo es seleccionar el tratamiento que mejor se adapte

al paciente, sobre todo a nivel de tolerancia y conveniencia; y con ello facilitar el cumplimiento.

Cuanto mayor es el número de fármacos prescritos y el número de tomas al día más riesgo tiene el paciente de no tomarlo adecuadamente. La simplificación del régimen terapéutico, supone el cambio a un tratamiento menos complejo; reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o carga posológica, la frecuencia de administración (el número de tomas) y las restricciones alimentarias.

En este apartado estaría las recomendaciones de pautas una vez al día (QD), las combinaciones a dosis- fijas o cambios de comprimidos a formulaciones líquidas para facilitar la deglución, cambios a presentaciones de acción prolongada y la simplificación que pretende disminuir la complejidad del tratamiento^{63,64}.

En cuanto a las combinaciones a dosis-fijas o polipildora (Polypill), que contiene una combinación de antihipertensivo, hipolipemiente y antiagregante en una única pastilla, se ha propuesto como estrategia para reducir la enfermedad cardiovascular debido a su potencial para mejorar la adherencia y reducir costes. Al respecto dice la Cochrane, que comparado con el placebo o los principios activos por separado, los efectos de las combinaciones a dosis fijas sobre la mortalidad de cualquier causa o eventos cardiovasculares es incierta y existe gran heterogenicidad en los datos de los diferentes ensayos clínicos; aunque si se ha asociado a una mejoría en la adherencia⁶⁵.

En el proyecto FOCUS, en la prevención secundaria de IM agudo, se evaluó la adherencia y eficacia del tratamiento a dosis fijas respecto al tratamiento con los tres fármacos por separado, durante 9 meses. La adherencia se midió a través del cuestionario de Morisky y el recuento de medicación sobrante. El grupo de dosis fija presento mejores datos de adherencia respecto al grupo de medicamentos por separado, aunque no hubo diferencias en la presión sistólica, colesterol LDL, ni en efectos adversos graves⁶⁶.

Otra forma de simplificación sería la deprescripción de alguno de sus medicamentos como un proceso que facilite al paciente la toma de medicación. Este proceso supone la suspensión de un tratamiento de larga duración bajo la supervisión de un profesional médico. Se suspendería aquel medicamento que no sea adecuado a las características actuales del paciente, intentando así disminuir el número de medicamentos prescritos y la comorbilidad asociada.

D. Estrategias de intervención: “modificando las creencias del paciente”

Entre ellas, las estrategias de intervención individualizada, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, adaptando el esquema terapéutico a los hábitos de vida del paciente, han demostrado su eficacia para incrementar la adherencia al tratamiento.

La “estrategia de tipo motivacional”, intenta identificar las causas de no adherencia e intervenir sobre ellas para corregirlas.

La “estrategia de refuerzo”, intenta reforzar o premiar las conductas positivas, por ejemplo, dispensando durante periodos mayores a los adherentes.

E. Estrategias basadas en las nuevas tecnologías

Actualmente se utilizan los avances en la tecnología como nuevas fórmulas de intervención, por ejemplo, la utilización de móviles y aplicaciones para enviar recordatorios que ayuden en la adherencia.

Los estudios que utilizan nuevas tecnologías, principalmente a través de recordatorios o alarmas electrónicas presentan una evidencia inconsistente en la mejora de la adherencia y resultados clínicos, aun así, son herramientas de ayuda y útiles para facilitar la toma de medicación, especialmente para evitar la adherencia no intencionada⁶⁷.

También se han diseñado dispositivos de administración de medicamentos mucho más convenientes para el paciente y que facilitan el cumplimiento, así como la organización de la medicación es pastilleros o en los SPD (Sistemas personalizados de dispensación) que son de gran ayuda en la autogestión de la enfermedad⁶⁸⁻⁶⁹.

Finalmente, los recordatorios de citas médicas, a modo de “mensajes de texto” por ejemplo, son también estrategias sencillas y económicas de implantar y que pueden ayudar a mantener o mejorar la retención del paciente en el sistema sanitario⁷⁰⁻⁷¹.

Como conclusión, la mayoría de las intervenciones muestran un impacto pequeño y transitorio en la adherencia y no asociado a ningún tipo de intervención en concreto, reforzando la idea de un enfoque multidisciplinar, un abordaje multicomponente que incluya diferentes estrategias y una individualización de la intervención ajustada a la necesidad concreta de cada paciente.

Según la OMS, en muchos casos, el gasto de las intervenciones se ve compensado por el ahorro en la utilización de servicios sanitarios; y en otros, la mejoría en los resultados en salud justifica plenamente el gasto o la inversión. Es por ello, que todo sistema sanitario debería de hacer un esfuerzo por facilitar estimaciones de la medida de la adherencia que ayuden a identificar problemas de incumplimiento y así poder implantar estrategias para mejorar o impulsar la adherencia al tratamiento.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Recomendaciones Adherencia. Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Actualización junio 2008). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf
2. Adherence to long- term therapies: evidence for action.. WHO library Cataloguing-in- publication data. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf?ua=1>.
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705.
4. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JI, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 51:S11- S21.
5. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definition. *Value Health*. 2008; 11: 44-7.
6. Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepaz N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. *AIDS*. 2010; 24: 2665-78.
7. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR et al. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med*. 2012;156: 817-833.
8. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007; 44: 1468-77.
9. Gadkari AJ, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really?. *BMC Health Services Research* 2012; 12:98.
10. Adams AJ, Stolpe SF. Defining and measuring primary medication nonadherence: development of a quality measure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22: 516-23.
11. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication nonadherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010; 25:284–290.
12. Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42:200-209.
13. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013. *Farm Hosp*. 2015 Mar 1; 39(2):109-13.
14. Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Auriolés E, Torres Verdú B, Lara Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedicados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Aten Primaria*. 2014; 46(5):238-245.

15. Take As Directed: A Prescription Not Followed. Research conducted by The Polling Company. National Community Pharmacists Association. December 15, 2006.
16. Enhancing Prescription Medicine Adherence: A National Action Plan. National Council on Patient Information and Education (NCPIE)'s 2007 Adherence Report. Disponible en: <http://www.talkaboutrx.org/documents/WPRelease07302007.pdf> (24/02/16).
17. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy* 2014; 7; 35-44.
18. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
19. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (1):158-63.
20. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PATOLOGÍAS CRÓNICAS. INFAC 2011; vol 19,nº1 Disponible en http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf (acceso 29/06/16).
21. Megías Vericat JA, Monte Boquet E, Poveda Andrés JL. Adherencia 100 preguntas más frecuentes. Editores médicos S.L. (EDIMSA) 2014. ISBN-13: 978-84-7714-405-2
22. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *JAIDS* 2006; 43: S79-87
23. Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM, Bobbaers H, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Diagnostic value of different adherence measures using electronic monitoring and virological failure as reference standards. *AIDS Pat Care STD* 2008; 22: 1-9.
24. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers Sm, Hilgsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 268-279.
25. McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *AIDS* 2003; 17: 1763- 7.
26. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2011, 11:149
27. Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Preference and Adherence* 2015;9 569–578.
28. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Fauseet MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40: 413-7.

29. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ, editores. Compliance in heart care. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976, 516.
30. Haynes R, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald H. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;1-96.
31. Morisky DE, Ang A, Krousel- Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008; 10: 348- 54.
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24: 67- 74.
33. De las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J of Clinical and Health Psychology* 2015; 15: 121- 129.
34. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4):605-13.
35. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999; 14 (1): 1-24. BMQ (Belief about medicines questionnaire).
36. Sattler EL, Lee JS, Perri M 3rd. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs Aging.* 2013; 30(6):383-99.
37. Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp.* 2014; 38: 89-99.
38. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis.* 2011;52 : 493-506.
39. de Boer IM, Prins JM, Sprangers MAG, Nieuwkerk PT. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J AIDS* 2010; 55: 635- 40.
40. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665- 70.
41. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdóttir TB, Richter C, et al. Predictors and corre-lates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *Bio Med Central BMC Medicine* 2014, 12:142.
42. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J manag Care.* 2009; 15: e22-33.
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
44. 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.

45. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment- related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient care and STDs* 2009; 23: 903- 14.
46. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1377-85.
47. Cantudo- Cuenca MR, Jiménez- Galán R, Almeida- González CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedictions reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *JMCP* 2014; 20: 844-850.
48. American Society on Aging and American Society of Consultant Pharmacists Foundation. Adult Education Project. Disponible en: www.adultmeducation.com
49. Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six- month prospective, follow-up study. *AIDS Care* 2009; 21: 520-8.
50. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG and Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 211-217.
51. Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Catz SL, Goldstein RB, Remien RH, et al. NIMH Healthy Living Project Team. Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29:193-205.
52. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Appendix D. Medication adherence and persistence. In: National Quality Forum. Improving use of prescription medications: a national action plan. Washington, DC: National Quality Forum, 2005:D1-D41.
53. Schiller DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health- Syst Pharm*. 2004; 61: 2507- 22.
54. Ridyard CH, Dawoud DM, Tuersley LV, Hughes DA. A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration. *Patient*. 2016 Jan 20.
55. Tabor PA, Lopez DA. Comply with us: improving medication adherence. *J Pharm Pract* 2004; 17: 167-81.
56. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of Changes in Pill Appearance for Patients Receiving Generic Cardiovascular Medications After Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 2014;161.doi:10.7326/M13-2381.
57. KesselheimAS,MisonoAS,ShrankWH,GreeneJA,DohertyM,AvornJ,etal.Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med*. 2013;173:202–8
58. Arranza B, Garrigab M, Buisanc E, X Bernardo M. Impact of changing the bioappearance of antipsychotic drugs on therapeutic adherence in patients with schizophrenia: CAPS Study. *Psiquiatria biologica* 2015. doi:10.1016/j.psiq.2015.04.001

59. AlHewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *International Journal of Family Medicine* 2014, Article ID 479596, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/479596>.
60. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to Enhance Patient Adherence: Making it Simple. *Medscape General Medicine*. 2005;7(1):4.
61. Sáez de la Fuente J, Granja Berná V, Lechuga Vázquez P, Otero Perpiña B, Herreros de tejada López-Coterilla A, Medina Asensio J. Eficacia de la información al alta en la adherencia del paciente polimedcado. *Farm Hosp*. 2011; 35(3):128-134.
62. NICE Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, Benson J, Blair J, Bowser A, Clyne W, Crome P, Haddad P, Hemingway S, Horne R, Johnson S, Kelly S, Packham B, Patel M, Steel J (2009). *Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
63. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 484-8.
64. Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, et al. Simplified Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Abacavir for Very Nonadherent, Treatment-Failing Patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5:65–73.
65. de Cates AN, Farr MRB, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD009868. DOI: 10.1002/14651858.CD009868.pub2.
66. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence. Results from the FOCUS Project. *J ACC* 2014; 64: 2071-82.
67. de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12: CD007459. doi: 10.1002/14651858.CD007459.pub2.
68. Mira JJ, Navarro I, Botella F, Borrás F, Nuño-Solinís R, Orozco D, et al. A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2014 Apr; 16(4): e99.
69. Barone DA1, Singer BA2, Merkov L3, Rametta M3, Suarez G3. *Neurol Ther*. 2016 Jun 8. [Epub ahead of print]. Survey of US Patients with Multiple Sclerosis: Comparison of the New Electronic Interferon Beta-1b Autoinjector (BETACONNECT™) With Mechanical Autoinjectors.
70. Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaat R, Ravall M, Haynes RB, and the Patient Adherence Review Team. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J Am Med Inform Assoc*. 2015; 0: 1–17.
71. Brath H, Morak J, Kästenbauer T, Modre-Osprian R, Strohner-Kastenbauer H, Schwarz M, et al. Mobile health (mHealth) based medication adherence measurement – a pilot trial using electronic blisters in diabetes patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 76: 47-55.