

Evidencias disponibles para favorecer y mejorar la Adherencia Terapéutica

Ramón Orueta^a

^a Médico de Familia.
Centro de Salud "Sillería"
(Toledo).
Grupo "Utilización de
fármacos" de semFYC

Correspondencia:
Ramón Orueta Sánchez.
Centro de Salud "Sillería".
C/Sillería s/n. 45001-Toledo.
e-mail:
roruetas@sescam.jccm.es

RESUMEN

El incumplimiento terapéutico representa un problema importante en la práctica clínica diaria tanto por su frecuencia como por su repercusión en los resultados obtenidos a través del tratamiento.

El abordaje del mismo es complejo y las evidencias disponibles no permiten afirmar con rotundidad qué intervenciones mejoraran las tasas de incumplimiento. No obstante, los mejores resultados se han obtenido con intervenciones encaminadas a simplificar el tratamiento, implicar a la familia, refuerzos conductuales y con la combinación de intervenciones.

Palabras clave. Cumplimiento terapéutico.

ABSTRACT

Evidence in order to increase therapeutic compliance

The failure to complete therapeutics, represents an important problem in the daily clinic practice, such as by their frequency how by their effect for the obtained results following treatment.

Its management is complex and the existing evidences doesn't make it possible to affirm closely what interventions would increase fulfilment rates. However, the best results have been obtained with direct interventions to simplify the treatment, involving the family, re-inforcing behaviour and by combination of interventions.

Key words. Drug compliance.

CONTEXTO

El cumplimiento o adherencia terapéutica se define como "el grado en que el paciente sigue las recomendaciones realizadas por los profesionales sanitarios en términos de toma de fármacos, seguimiento de dietas o cambios en el estilo de vida" siguiendo la ya clásica definición de Haynes¹, avalada posteriormente por un grupo de expertos de la OMS²; siendo por tanto el incumplimiento el grado en que no se realizan estas indicaciones.

La importancia del incumplimiento terapéutico puede ser valorada desde dos ópticas complementarias: su frecuencia y sus repercusiones. Son múltiples los estudios que han evaluado las cifras de incumplimiento en distintas patologías, tanto en procesos agudos como crónicos, presentado niveles siempre superiores al 30% y superando en algunos casos el 75%³⁻⁷. Por otra parte, parece lógico pensar que el grado de respuesta al tratamiento se encuentra relacionado con el grado de adherencia, existiendo diversas publicaciones que han demostrado las repercusiones que dicha falta de adherencia tiene sobre aspectos como el control/curación de los procesos y la utilización de servicios sanitarios^{3,8-10} o sobre la elevación de costes sanitarios y no sanitarios¹¹⁻¹³. Por todo ello no parece exagerado aseverar que aumentar la adherencia terapéutica puede tener un impacto más grande en la salud que cualquier avance en las terapias².

Desde un punto de vista fisiopatológico se puede afirmar que el cumplimiento terapéutico, o el incumplimiento, es un proceso influido por muy diversos factores que interactúan entre sí, habiéndose identificado más de 200 variables que pueden intervenir y que de forma clásica se agrupan en factores relacionados con el fármaco y la posología empleada, con el paciente y la enfermedad y con el profesional y la organización de la atención^{1,14-16} y existiendo diferentes teorías y modelos explicativos que tratan de dar respuesta desde diferentes perspectivas (cognitiva, comunicacional, biomédica,...)¹⁷. Esta complejidad hace difícil predecir cual será el grado de adherencia en cada caso concreto y qué intervención será más eficaz en ese mismo caso.

Por último, indicar que la identificación del paciente incumplidor tampoco es sencilla. Se han descrito distintos métodos, donde los denominados métodos directos que determinan los niveles del fármaco o sus metabolitos en sangre, orina u otro fluido corporal, son en general métodos fiables, pero caros, complicados en su técnica y no disponibles para todos los principios activos. Por ello, no son útiles para la práctica clínica diaria y quedan limitados para la investigación y para el control de fármacos con estrecho rango terapéutico. Los métodos indirectos (interrogatorio, cuestionarios, control del proceso, recuento de comprimidos,...) son, en general, más sencillos de aplicar en la práctica diaria, aunque presentan limitaciones en cuanto a su validez¹⁸⁻²⁰.

En este contexto, es de interés conocer las evidencias disponibles sobre las estrategias encaminadas a mejorar la adherencia terapéutica.

RECOMENDACIONES GENERALES

Antes de valorar las evidencias existentes sobre distintas estrategias investigadas, es importante recordar una serie de recomendaciones generales que será útil aplicar a nivel general con independencia de la intervención que se realice:

- Implicar a diferentes profesionales: aunque el médico de familia debe jugar un papel fundamental, el abordaje del incumplimiento puede realizarse desde distintos niveles y por distintos profesionales, existiendo evidencias del beneficio obtenido a través de intervenciones realizadas por distintos profesionales²¹⁻²³.

- Integrar las actuaciones en la práctica clínica: toda intervención para mejorar el cumplimiento que sea integrada en la práctica clínica diaria es positiva porque, además de mejorar la adherencia, permite hacerla extensible a un grupo mayor de pacientes, lo que mejora su efectividad y puede actuar como actividad preventiva del incumplimiento²⁴⁻²⁶.

- Individualizar la intervención: el incumplimiento, como ya se ha comentado, tiene un origen multifactorial, lo que condiciona que actuaciones beneficiosas en algunos casos no lo sean en otros; no existe una estrategia específica que obtenga los mejores resultados en todos los casos. Por ello, es preferible, casi necesario, establecer estrategias de intervención individualizadas en función de los factores implicados en la falta de adherencia en ese caso concreto y de las características individuales del paciente²⁷⁻²⁹.

- Fortalecer la relación con el paciente: establecer una adecuada relación entre el profesional y el paciente posibilita la creación de un vínculo que facilita la elaboración de un plan terapéutico conjunto que el paciente acepta como propio y mejora la adherencia³⁰⁻³¹. Además, los pacientes que reconocen al profesional tener problemas para seguir el tratamiento prescrito, lo cual sugiere tener establecida una relación de confianza, responden mejor a las intervenciones propuestas para solucionar dicha situación²⁰. En este mismo apartado de fortalecimiento de la relación con el paciente puede incluirse un aspecto importante en dicha relación: no culpabilizar al paciente en caso de falta de adherencia. El paciente es únicamente uno más de los múltiples factores implicados en la etiopatogenia del mismo y no puede descargarse sobre él toda la responsabilidad del problema³²⁻³³.

- Actuar no solo en el incumplidor: tan importante o más que actuar sobre el paciente incumplidor, lo es actuar de forma preventiva sobre el resto de pacientes. Por fortuna, las mismas estrategias que han demostrado su utilidad para abordar el incumplimiento terapéutico son igualmente útiles para la prevención del mismo³⁴.

- Recordar la existencia de otras formas de incumplimiento: aunque el presente artículo hace referencia exclusivamente a la adherencia terapéutica, hay que tener siempre presente que, especialmente en patologías crónicas, existen otros tipos de incumplimiento como la no realización de las pruebas complementarias solicitadas para el estudio o control evolutivo del proceso o la falta de asistencia a citas concertadas de control, existiendo evidencias de cómo mejorar estas situaciones³⁵⁻³⁷.

- Valorar la adherencia terapéutica como objetivo intermedio y no final: pese a todos los argumentos mencionados para resaltar la importancia dada a la prevención y mejora de la adherencia terapéutica, este no es más que un objetivo intermedio, ya que el objetivo final de las actuaciones sanitarias debería ser la mejora en el control o curación del proceso. Siguiendo este argumento, las investigaciones que

evalúan estrategias para mejorar la adherencia deben de expresar sus resultados en términos de mejora de dicha adherencia, pero también con evaluación de la modificación de resultados en relación con el control del proceso implicado^{29,38-39}.

EVIDENCIAS EN TRATAMIENTOS AGUDOS

Son escasos los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de intervenciones para la mejora de tratamientos de corta duración, pero existen trabajos sobre situaciones tan diversas como el tratamiento sintomático de la rinitis estacional⁴⁰, el tratamiento curativo de malaria⁴¹ y faringitis estreptocócica⁴² o el erradicador del *Helicobacter Pylori*⁴³⁻⁴⁵.

Aunque alguno de los mismos presenta limitaciones al no evaluar la eficacia clínica, la mayoría sí presenta mejora significativa en la adherencia terapéutica^{40-42,44} y este beneficio fue obtenido a través de la implementación de estrategias sencillas como la información motivacional en consulta, la entrega de información escrita, el recordatorio telefónico o la adopción de medidas facilitadoras del tratamiento (dispensadores de comprimidos, presentación más sencilla). En las intervenciones realizadas por Henry⁴³ y por Stevens⁴⁵ no se evidenció mejora significativa del cumplimiento, pero éste fue elevado tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.

Mencionar que en el estudio de Gani⁴⁰ en pacientes con rinitis estacional el grupo estudio fue a su vez subdividido en dos ramas con diferente intensidad de la intervención informativa, apreciándose un aumento significativo de la adherencia y del control de los síntomas respecto al grupo control, pero sin existir diferencias entre ambas ramas del grupo estudio, lo que permite afirmar que puede ser suficiente una información breve para mejorar los resultados y ésta puede realizarse en nuestra práctica clínica diaria.

Otro estudio evaluó la influencia de la información al paciente sobre los potenciales efectos adversos del fármaco sobre el grado de adherencia, no observándose, en contra de lo que podría pensarse, disminución del cumplimiento previo ni aumento de las reacciones adversas declaradas por los pacientes⁴⁶.

Sin poder hablarse de tratamientos agudos en sentido estricto, las campañas de vacunación pueden incluirse en este apartado. Una revisión de las evidencias disponibles sobre estrategias para mejora de las coberturas vacunales tanto en niños como en adultos realizada por Shefer, y que posteriormente ha dado lugar a unas recomendaciones del Centre for Disease Control and Prevention (CDC), encontró los mayores beneficios con las estrategias basadas en recordato-

rios (postal o llamada, previo o si fallaba a la cita), educación motivacional (individual o grupal), la facilitación de la accesibilidad (horarios, desburocratización, acercamiento) y la reducción de costes para el paciente^{47,48}.

EVIDENCIAS EN TRATAMIENTOS CRÓNICOS

Si bien son pocos los ensayos clínicos que evalúan estrategias para tratamientos de corta duración, son múltiples las investigaciones publicadas en las últimas décadas sobre la eficacia de distintas intervenciones para abordar el incumplimiento terapéutico en tratamientos crónicos, aunque un número considerable de los mismos presenta algún déficit (tamaño muestral pequeño, corto periodo de seguimiento, etc.) que limita la interpretación de los resultados³⁹. De forma meramente expositiva, podemos agrupar las distintas intervenciones en varios grupos:

- Intervenciones simplificadoras del tratamiento: existen distintos trabajos que demuestran una relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito (en términos de dosificación, vía de administración, número de fármacos, etc.) y el grado de incumplimiento^{15,49-50}, pudiéndose englobar en esta complejidad las interferencias con las actividades de la vida diaria del paciente²⁶. Parece lógico pensar, por tanto, que las estrategias que actúen simplificando el tratamiento prescrito deberían tener como resultado la mejora en la adherencia terapéutica.

Algunos estudios evalúan el impacto de la reducción del número de tomas diarias o semanales; todos ellos encuentran mejora en las tasas de adherencia terapéutica, pero mientras la mayoría también la obtiene en la mejoría en términos clínicos⁵¹⁻⁵³, alguno no la obtiene⁵⁴ o no la evalúa⁵⁵.

Otra estrategia muy similar fue realizada en un estudio donde se obtuvo mejora en el cumplimiento al acortar la duración del mismo⁵⁶. Otras estrategias simplificadoras evaluadas en algún estudio como los envases monodosis o los pastilleros recordatorio no han obtenido los resultados deseados⁵⁷⁻⁵⁸.

En conjunto, se puede afirmar que las estrategias encaminadas a simplificar el tratamiento pueden aportar beneficios sobre el cumplimiento terapéutico. Aunque no existen ensayos clínicos que aporten evidencias al respecto, debe tenerse presente que reducir el número de fármacos prescritos a los estrictamente necesarios es una forma de simplificar el tratamiento y potencialmente facilitadora de la adherencia.

- Intervenciones informativas y/o educativas: desde un punto de vista teórico la mejora de los conocimientos sobre la enfermedad y su tratamiento puede favorecer la adherencia, porque estos conocimientos pueden favorecer que el paciente adopte la conducta más

beneficiosa en el cuidado de sus enfermedades^{24,59}. Además, los profesionales de Atención Primaria pueden jugar un papel destacado en este aspecto, ya que los pacientes desean recibir la información a través de los profesionales que habitualmente les prestan la atención.

Un gran número de estudios ha tratado de demostrar este beneficio potencial, abarcando patologías tan diversas como la enfermedad cardiovascular o sus distintos factores de riesgo⁶¹⁻⁶⁶, patología respiratoria⁶⁷⁻⁷¹, patología psiquiátrica⁷²⁻⁷⁴, síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁷⁵⁻⁷⁸ y otras patologías y situaciones⁷⁹⁻⁸³. De igual forma son diversos los profesionales participantes: médicos^{65,70,75}, enfermeras^{69,70,77,80}, farmacéuticos^{63,82-83}, etc., pudiendo darse esta información de forma individualizada^{66,67,69, 72,80-83} o grupal^{61,67,70,78,79} y a través de información oral^{61,63,76,77,80-83} o escrita^{64,65,71}.

Únicamente los estudios de Levy⁶⁹ y Knobel⁷⁵ han encontrado beneficios en términos de mejora del cumplimiento y del proceso y sólo unos pocos más han encontrado mejoría en la adherencia sin repercusión en el proceso^{61,71,80,81}. En ninguna de las demás investigaciones comentadas se obtuvieron beneficios significativos.

Un aspecto positivo observado en el estudio de Cantó⁸¹ es que informar sobre los potenciales efectos de los medicamentos no disminuye el grado de adherencia a los mismos, dato también observado en algún estudio sobre patologías agudas⁴⁴⁻⁴⁶.

Se puede extraer como conclusión que las intervenciones de tipo educacional e informativas no son suficientes para mejorar el cumplimiento terapéutico, pero esto no quiere significar que no se deba transmitir dicha información al paciente.

- Intervenciones para buscar el apoyo familiar y/o social: las intervenciones incluidas en este apartado buscan aumentar el cumplimiento terapéutico a través de la implicación de la familia o el entorno social del paciente. La base teórica que sustenta estas intervenciones son las evidencias que demuestran que las personas que viven solas tienen menores tasas de adherencia⁸⁴⁻⁸⁵, lo que puede ser interpretado como que las personas que cuentan con apoyo familiar tienen menos dificultades en seguir los tratamientos prescritos.

Un bloque, en general los de mayor calidad metodológica, de ensayos de este tipo de intervenciones van dirigidos a pacientes con patología mental y en general utilizan técnicas de terapia familiar⁸⁶⁻⁹⁰, obteniendo en general resultados significativos tanto en el aumento de la adherencia como en el control del proceso.

El otro grupo está formado por estudios de intervenciones que buscan el apoyo familiar con intervenciones más propias del ámbito de Atención Primaria (consejo familiar, búsqueda de apoyo familiar, etc.) y dirigidas

a pacientes con hipertensión arterial básicamente^{64,91-93}, cuyos resultados son dispares, aunque parecen de mayor consistencia los que presentan datos positivos, persistiendo este beneficio a largo plazo en uno de los mismos.

En resumen, la utilización de intervenciones basadas en técnicas de terapia familiar parece mejorar el cumplimiento, pero los datos no son tan concluyentes cuando se realizan técnicas de búsqueda de apoyo familiar, más apropiadas para su empleo en Atención Primaria.

- Intervenciones conductistas: La concienciación de los beneficios potenciales del tratamiento y la autoresponsabilización del mismo por parte de los pacientes inciden de forma positiva en la adherencia terapéutica^{14-15,94}, lo que convierte en teóricamente plausibles las intervenciones que actúan a través de técnicas de autocontrol, refuerzo conductual y/o autoresponsabilización.

Las estrategias desarrolladas por los estudios incluidos en este apartado son de muy diversa naturaleza; desde la terapia conductual de forma individual o grupal⁹⁵⁻⁹⁹ a la recompensa directa por cumplimiento de los objetivos pactados⁹⁹⁻¹⁰⁰, pasando por el refuerzo telefónico periódico^{64,101-104}, los controles exhaustivos¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ o el autocontrol por parte del paciente^{64,99,107-108}.

Aunque no existe unanimidad en los resultados, un número importante de las investigaciones incluidas en este epígrafe obtuvieron beneficios significativos tanto en términos de mejora del cumplimiento terapéutico como de control del proceso, por lo que podría tratarse de intervenciones adecuadas para poner en práctica.

- Combinación de intervenciones: Dado el origen multifactorial del incumplimiento, parece lógico plantearse el potencial beneficio de implementar estrategias que lleven asociadas varias intervenciones, si bien esto puede presentar el inconveniente, al tratarse de actuaciones más complejas, de disminuir la implicación de los pacientes^{58,92}.

-
- Promover la relación médico-paciente
 - Informar al paciente sobre la enfermedad y el tratamiento
 - Hacer participe del tratamiento al paciente
 - Simplificar el tratamiento lo máximo posible
 - Dar información escrita
 - Involucrar a la familia
 - Investigar periódicamente el grado de cumplimiento
 - Reforzar periódicamente
 - Fijar metas periódicas
 - Incentivar al paciente
 - Utilizar sistemas de recordatorio
-

Tabla 1. Recomendaciones generales.

1. Miller NH, Hill M, Kottke T and Expert Panel on Compliance. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. *Circulation* 1997; 95:1085-90. Disponible en <http://circ.ahajournals.org>
2. Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC* 2001; 8(8):558-73.
3. McDonald H, Garg A, Haynes B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA* 2002; 288:2868-79. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org>
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidences for action. Geneva: WHO; 2003. Disponible en: http://www.who.int/topics/patient_adherence/es/
5. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29:40-8. Disponible en http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/recursos_propios/InfMedic/home.htm
6. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Intervenciones para mejorar el cumplimiento con la medicación. (Revisión Cochrane Traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 número1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

Tabla 2. Bibliografía básica general.

Las combinaciones evaluadas son muy diversas, asociándose intervenciones informativas, educativas, conductuales, simplificadoras, etc., siendo frecuente la combinación de tres o más intervenciones asociadas^{98,109-112}. Una asociación de intervenciones repetida en varios estudios es la combinación de una intervención educativa con otra de recordatorio¹¹¹⁻¹¹⁴; también es repetida la combinación de la implicación familiar con otra intervención^{98,101,115} y de una técnica conductual con una recompensa tangible^{109,115}.

Aunque se trata de combinaciones de intervenciones muy diversas, y por lo tanto es difícil establecer una conclusión común para todas ellas, se puede afirmar que un porcentaje significativo de los estudios que combinan intervenciones obtienen resultados favorables en términos de mejora de la adherencia terapéutica y de control del proceso.

CONCLUSIONES

- El incumplimiento terapéutico representa un problema importante en la práctica clínica diaria, tanto por su frecuencia como por su repercusión en los resultados obtenidos a través del tratamiento. Además, su origen es multifactorial y los métodos diagnósticos disponibles presentan limitaciones para su implementación.
- Su abordaje debe realizarse tanto desde el punto de vista preventivo, para evitar su aparición, como una vez instaurado.
- Existe una serie de normas generales a seguir en toda intervención que favorece la obtención de resul-

tados positivos, como son la integración de las actuaciones en la práctica clínica diaria, la implicación en las mismas de los diferentes actores que participan en el proceso de atención (médicos, enfermeras, farmacéuticos, etc.), la individualización de las intervenciones según las características particulares del paciente y las causas del incumplimiento y el fortalecimiento de la relación entre los profesionales y el paciente.

- El abordaje del mismo es complejo y las evidencias disponibles no permiten afirmar con rotundidad qué intervenciones mejorarán las tasas de incumplimiento. No obstante, los mejores resultados se han obtenido con intervenciones encaminadas a simplificar el tratamiento, implicar a la familia, refuerzos conductuales y con la combinación de intervenciones.

En base a todo lo comentado con anterioridad, la tabla 1 recoge una serie de recomendaciones generales para prevenir y actuar sobre el incumplimiento terapéutico. La tabla 2 recoge algunas referencias bibliográficas, la mayoría accesibles de forma gratuita a través de internet, que recogen documentos y revisiones de interés para las personas que deseen profundizar sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes RB. Determinants of compliance. The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press; 1979.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidences for action. Geneva: WHO; 2003.
3. Cerviri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance. The results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; 14 :288-94.
4. Puigventós F, Llodrá V, Vilanova M, Delgado O, Lazaro M, Forteza-Rey J, Serra J. Cumplimiento terapéutico de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:702-6.
5. Donnan PT, McDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002; 19:279-84.
6. Gil VF, Paya MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:731-733.
7. Kardas P. Drug compliance in patients treated with antibiotics in an ambulatory setting for respiratory tract infections. *Pneumol Alergol Pol* 1999; 67:398-408.
8. Garcia MD, Orozco D, Gil V. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2):141-6.
9. The Coronary Drug Research Project Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303:1038-401.
10. Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:205-10.
11. Cleemput I, Kesteloot K. Economic implications of non-compliance in heart care. *Lancet* 2002; 359:2129-30.
12. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurements, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J* 1996; 17(Suppl A):8-15.

13. Stason WB, Shepard DS, Perry HM, Carmen BA, Nagurney JT, Rosner B, Meyer G. Effectiveness and cost of veterans affairs hypertension clinics. *Medical Care* 1994; 32:1197-215.
14. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance on the taking of prescribed medicines. *B J Gen Pract* 1990; 40:114-6.
15. Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutics regimens. En: Sackett DL, Haynes RB, eds. *Compliance with therapeutics regimens*. Baltimore: Johns Hopkins; 1976. p. 26-35.
16. Cooper JK, Lowe DW, Raffone PR. International prescription non adherence by the elderly. *J An Geriatr Soc* 1982; 30:329-33.
17. Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Education and Counseling* 1987; 10:17-138.
18. Sackett DL. *Methods for Compliance Research*. En: *Compliance in Health Care*. Ed. Haynes RB, Taylor DW and Sackett DL. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p. 323-37.
19. Márquez E, Gutiérrez C, Franco C, Bagno C, Ruiz R. Observancia terapéutica en HTA. Validación de métodos indirectos que valoran el cumplimiento terapéutico. *Aten Primaria* 1995; 16:496-500.
20. Gil V, Pineda M, Martínez J, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:532-6.
21. Kyngas H, Duffy ME, Kroll T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000; 9:5-12.
22. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 283:212-20.
23. O'Dea P. Glaucoma Therapy: the pharmacist's role in compliance. *American Pharmacy* 1988; 28:38-42.
24. Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. The problem of compliance with antihypertensive care. *Drugs* 1983; 3(suppl2):12-8.
25. Reichgott MJ, Simons-Morton BG. Strategies to improve patient compliance with antihypertensive therapy. *Primare Care* 1983; 10:21-27.
26. Salvador-Carulla L, Melgarejo C. *Cumplimiento terapéutico. El gran reto del siglo XXI*. Barcelona: Ars Medica; 2002.
27. Iruela T, Juncosa S. Factores que influyen en el seguimiento de pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 1996; 17:332-7.
28. Haynes RB, Sackett DL. Annotated and indexed bibliography on compliance therapeutic and preventive regimens. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. *Compliance in Health Care*. Baltimore: Johns Hopkins; 1979. p. 24-40.
29. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29:40-8.
30. Bartlett EE, Grayson M, Barker R, Levine DM, Golden A, Libber S. The effects of physician communications skills on patient satisfaction: recall, and adherence. *J. Chronic Dis* 1984; 37:755-64.
31. Ramírez A, Mausbach H, De Miguel C, Ros R. La relación terapéutica entre profesionales de la salud y pacientes. Experiencia de un grupo de trabajo. *Aten Primaria* 1995; 16:221-8.
32. Borrel F. Estrategias para aumentar la observancia de regímenes terapéuticos. En: Borrel F. *Manual de entrevista clínica*. Barcelona: Doyma; 1989. p. 157-61.
33. Galperin J. Como entender la adherencia a tratamientos. *Medifam* 1994; 4:213-6.
34. Sackett D. *Cumplimiento*. En: Sackett D, Haynes B. *Epidemiología clínica*. Madrid: Diaz de Santos; 1989.
35. Orueta R, Gómez-Calcerrada RM, Casado JM, Moraleda S, González N, Redondo S. Incumplimiento a citas concertadas de pacientes dislipémicos. *Centro de Salud* 2000; 8:586-90.
36. Sánchez C, Gomez-Calcerrada RM, Gonzalez M y Orueta R. Causas de incumplimiento y factores asociados en una consulta concertada. *Aten Primaria* 1996; 17:34-8.
37. Macharia WM, Leon G, Rowe BH, Stephenson BJ, Haynes RB. An overview of interventions to improve appointment keeping for medical services. *JAMA* 1992; 267:1813-17.
38. Gil V, Merino J. *Cumplimiento terapéutico*. En: *Tratado de epidemiología clínica*. Madrid: Universidad de Alicante; 1995. p. 299-315.
39. Haynes RB., Yao X, Degani A, Kripalani S, Grag A, McDonald HP. Intervenciones para mejorar el cumplimiento con la medicación. (Revisión Cochrane Traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 número1. Oxford : Update Software Ltd.
40. Gani F, Pozzi E, Crivellaro MA, Senna G, Landi M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua. The role of patient training in the management of seasonal rhinitis and asthma: clinical implications. *Allergy* 2001; 56:65-8.
41. Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, Evans DB. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs chloroquine syrup. *Trop Med Int Health* 2001; 6:496-504.
42. Colcher IS, Bass JW. Penicilin treatment of streptococcal pharyngitis. A comparison of schedules and the role of specific counselling. *JAMA* 1972; 222:657-9.
43. Henry A, Batey RG. Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of *Helicobacter pylori*: the HeIP Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:811-5.
44. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication – the influence of structure counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53:163-71.
45. Stevens V, Shneidman RJ, Johnson RE, Steele PE, Lee NL. *Helicobacter pylori* eradication in dyspeptic primary care patients: A randomised controlled trial of a pharmacy intervention. *West J Med* 2002. 176:92-6.
46. Howland JS, Baker MG, Poe T. Does patient education cause side effects?. A controlled trial. *J Fam Pract* 1990; 31:62-4.
47. Shefer A, Briss P, Rodewald L, Bernier R, Strikas R, Yusuf H et al. Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature. *Epidemiol Rev* 1999; 21:96-142.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents and adults. A report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR* 1999; 48:1-16.
49. Gil V, Muñoz C, Martínez JL, Belda J, Soriano JE, Merino J. Estudio de los factores implicados en la no observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:50-3.
50. Cánovas C, Francés I, García-Arilla E, Curcullo JM, Serrano M, Clerencia M. *Cumplimiento terapéutico tras el alta hospitalaria en Geriatria*. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1994; 29:204-10.
51. Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hilger LA, Dowdy A, Maher VM. Moderate dose three-drug therapy with niacin, lovastatin and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:111-5.
52. Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13:184-90.
53. Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG. A study efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Clin Invest Med* 1984; 7:95-102.
54. Girvin B, McDermott BJ, Johnston D. A comparison of enalapril 20 mg once daily vs 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999; 17:1627-31.
55. Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61:928-32.
56. Martínez E, Solera J, Serna E, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, Sáez L. *Cumplimiento, tolerancia y efectividad de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis*. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:401-4.
57. Spriet A, Beiler D, Dechorgnat J, Simon P. Adherence of elderly patients to treatment with pentoxifyline. *Clin Pharm Ther* 1980; 27:1-8.

58. Becker LA, Glanz K, Sobel E, Mossey J, Zinn SL, Knott KA. A randomised trial of special packaging of antihypertensive medications. *J Fam Pract* 1986; 22:357-61.
59. Travería M, Monraba M, Mata M, Antó JM, Guarner MA. Papel de la educación sanitaria en la mejora del cumplimiento de los pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 1987; 4:204-14.
60. Lucena MI, Rico JC, Tarilonte MA, Andrade RJ, González JA, Sánchez F. Conocimientos y actitudes de pacientes ambulatorios frente a algunos aspectos del tratamiento farmacológico. *Rev Clin Esp* 1990; 186:447-9.
61. Coull AJ, Taylor VH, Elton R, Murdoch PS, Hargreaves AD. A randomised controlled trial of senior Lay Health Mentoring in older people with ischaemic heart disease: The Braveheart Project. *Age Ageing* 2004; 33:348-54.
62. Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, Reynaud J, Tardy-Poncet B, Decousus H, Mismetti P. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003; 89:458-67.
63. Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Stewart K, Krum H. Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29:23-30.
64. Kirscht JP, Kirscht JL, Rosenstock IM. A test of interventions to increase adherence to hypertensive regimens. *Health Educ Q* 1981; 8:261-72.
65. Mata M, Moinraba M, Travería M, Guarner MA, Antó JM. Ensayo aleatorio controlado de educación sanitaria en pacientes hipertensos en asistencia primaria. *Aten Primaria* 1987; 4:189-94.
66. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RB. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; 1:1205-7.
67. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication?. *Ann J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2000-5.
68. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Resp & Crit Care Med* 1997; 155:1509-14.
69. Levy ML, Robb M, Allen J, Doherty C, Bland JM, Winter RJD. A randomised controlled evaluation of specialist nurse education following accident and emergency department attendance for acute asthma. *Resp Med* 2000; 94:900-8.
70. Van Es SM, Colland VT, Nagelkerke AF. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns* 2001; 44:193-203.
71. Schaffer SD, Tian L. Promoting adherence: effects of theory-based asthma education. *Clin Nurs Res* 2004; 13:69-89.
72. Chaplin R, Kent A. Informing patient about tardive dyskinesia: controlled trial of patient education. *Br J Psychiatry* 1998; 172:78-81.
73. Paveler R, George C, Kimmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319:612-5.
74. Merinder LB, Viuff AG, Lausengen HD. Patients and relative education in community psychiatry: a randomised controlled trial regarding its effectiveness. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1999; 34:287-94.
75. Knobel H, Carmona A, Lopez JL, Jimeno JL, Saballs P, González. Adherence to very active antiretroviral treatment. Impact of individualized assessment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:78-81.
76. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M et al. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:221-28.
77. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K; Medication Adherence Intervention Group. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS* 2004; 18:355-63.
78. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, Brown LS, Racine J, Scott RC, et al. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:174-83.
79. Brus HL, Van de Laar MA, Taal E, Raskel JJ, Wiegman O. Effects of patients education in compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:146-51.
80. Hill J, Bird H, Jonhson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:869-75.
81. Canto de Cantina TE, Canto P, Ordoñez M. Effect of counselling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2001; 63:143-6.
82. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan to hospitalised elderly patients – a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2001; 3:33-40.
83. Volume CI, Garris KB, Kassam R, Cox CE, Cave A. Pharmaceutical care research and education project: patient outcomes. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41:411-20.
84. Urquizar J, Pinteño P, Ballesteros P, Antequera JA, Mellado B, García MC. Factores sociofamiliares que influyen en el cumplimiento terapéutico de pacientes hipertensos. Libro ponencias XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada; 1996. p. 448.
85. Al Mahdy H, Seymour DG. How much can elderly patients tell us about their medications?. *Postgrad Med J* 1990; 66:116-21.
86. Strang JS, Falloon RH, Moss HB, Razani J, Boyd JL. The effects of family therapy on treatment compliance in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17:87-8.
87. Razali SM, Hasanach CI, Khan UA, Subramaniam M. Psychosocial interventions for schizophrenia. *J Mental Health* 2000; 9:283-9.
88. Ran MS, Xiang MZ, Chan CLW, Leff J, Simpson P, Huang MS, et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia – a randomised controlled trial. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2003; 38:69-75.
89. Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MS. Randomised control of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients: an 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry* 1994; 165 (suppl 24):96-102.
90. Xiong W, Phillips MR, Xu X, Wang M, Dai Q, Kleinman J. Family-based intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994; 165:239-47.
91. Webb PA. Effectiveness of patient education and psychosocial counselling in promoting compliance and control among hypertensive outpatients. *J Fam Pract* 1980; 10:1047-55.
92. Morisky DE, DeMuth NM, Field-Fass M, Green LW, Levine DM. Evaluation of family health education to build social support for long-term control of high blood pressure. *Health Educ Q* 1985; 12:35-50.
93. Earp JA, Ory MG, Strogatz DS. The effect of family involvement and practitioner home visits on the control of hypertension. *Am J Public Health* 1982; 72:1146-54.
94. Britten N. Patients ideas about medicines: a qualitative study in a general practice population. *Br J Gen Pract* 1994; 44:465-8.
95. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R et al. Compliance therapy: a randomised trial in schizophrenia. *BMJ* 2003; 327:834-7.
96. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M et al. Efficacy of an educational and counselling intervention on adherence to high active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003; 4:121-31.
97. Weber R, Christen L, Christen S, Tschopp S, Znoj H, Schneider C et al. Effect of individual cognitive-behaviour intervention on adhe-

- rence to antiretroviral therapy: prospective randomised trial. *Antivir Ther* 2004; 9:85-95.
98. Morisky DE, Levine DM, Dreen DW. Five-year blood pressure control and mortality following health education for hipertensión patients. *Am J Public Health* 1983; 2:153-62.
99. Shepard DS, Foster SB, Stason WB, Solomon HS, McArdle PJ, Gallagher SS. Cost-effectiveness of interventions to improve compliance with anti-hypertensive therapy. *Prev Med* 1979; 8:229.
100. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; 1:1265-8.
101. Pertusa S, Quirce F, Saavedra MD, Merino J. Evaluación de 3 estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico de pacientes con hipertensión arterial esencial. *Aten Primaria* 2000; 26:5-9.
102. Fulmer TT, Feldman PH, Kim TS, Carty B, Brees M, Molina M. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 1999; 25:6-14.
103. Faulkner MA, WIDIBIA ec, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization : a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 2000; 20:410-6.
104. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure. *Am J Hypertens* 1996; 25:6-14.
105. Walley JD, Khan L, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomized controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 664-9.
106. Bass MJ, McWhinney IR, Donner A. Do family physicians need medical assistants to detect and manage hypertension?. *CMAJ*. 1986; 134:1247-55.
107. Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL, Dunnett CW, Shimizu AG. Self recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Assoc J* 1978; 119:1034-9.
108. Nessman DG, Carnahan JE, Nugent CHA. Increasing compliance patient operated hypertension groups. *Arch Intern Med* 1980; 140:1427-30.
109. Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes RB. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. *Lancet* 1979; 2:1175-8.
110. Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lyykens M, Harris LE et al. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:1594-602.
111. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G et al. A randomised trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:241-7.
112. Marquez E, Casado JJ, Corchado Y, Chaves R, Grandío A, Losada C. y cols. Eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico en las dislipemias. *Aten Primaria* 2004; 33:443-50.
113. Piette JD, Weinberger M, McPhee SJ, Mah CA, Kraemer FB, Crapo LM. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? *Am J Med* 2000; 108:20-7.
114. Marquez E, Casado JJ, Ramos J, Sáenz S, Moreno JP, Celotti B. Ensayo sobre la eficacia de los programas de educación para la salud en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1998; 21:199-204.
115. Wysocki T, Greco P, Harris MA, Bubb J, White NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24:441-6.