

ABORDAJE CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS



TESIS DOCTORAL

Neus Pagès Puigdemont

Universidad de Granada

2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Neus Pagès Puigdemont

ISBN: 978-84-9163-315-0

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47474>

MEMORIA PRESENTADA POR

Neus Pagès Puigdemont

Para optar al grado de Doctora

DIRECTORAS

Laura Tuneu Valls

Maria Antònia Mangués Bafalluy

Facultad de Farmacia
Universidad de Granada

2017

D^a Laura Tuneu Valls, Doctora en Farmacia,

CERTIFICA:

Que D^a Neus Pagès Puigdemont ha realizado el trabajo de investigación titulado "ABORDAJE CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS" bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, abril de 2017.



Laura Tuneu Valls

D^a Maria Antònia Mangues Bafalluy, Doctora en Farmacia,

CERTIFICA:

Que D^a **Neus Pagès Puigdemont** ha realizado el trabajo de investigación titulado **"ABORDAJE CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS"** bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, abril de 2017.



Maria Antònia Mangues Bafalluy

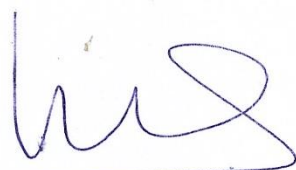
La doctoranda **Neus Pagès Puigdemont** y las directoras de la tesis **Laura Tuneu Valls** y **Maria Antònia Manges Bafalluy**,

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de las directoras de tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

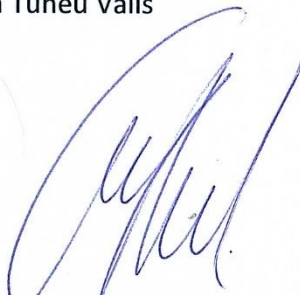
Granada, abril de 2017.



Neus Pagès Puigdemont



Laura Tuneu Valls



Maria Antònia Manges Bafalluy

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha supuesto un reto para mí ya que me ha iniciado en el apasionante, pero a la vez complicado mundo de la investigación clínica. Ha sido una carrera de fondo que me ha permitido conocer y trabajar con personas maravillosas, tanto profesionales como pacientes. También ha habido algunos obstáculos que en su momento parecían imposibles de superar, pero que ahora, desde la distancia, se relativizan.

Primero, quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a Laura y a M^a Antònia, mis directoras, por confiar en mí para realizar este proyecto de tesis doctoral. Son dos personas a las que admiro muchísimo por su capacidad de trabajo, generosidad, clarividencia y motivación. Han sabido transmitirme con ilusión el valor de la farmacia clínica como referentes que considero que son. Además, siempre han estado dispuestas a ayudarme no solo en temas laborales, sino también personales.

Quiero también dar enormemente las gracias a Montse, Pilar, Helena y Fio. Es un enorme placer trabajar con ellas cada día en la farmacia ambulatoria. Son ejemplos a seguir por su calidad humana, capacidad de trabajo y por el trato que ofrecen diariamente a los pacientes. Juntas formamos un gran equipo. A Montse quiero darle en especial las gracias por confiar tanto en mí, por ayudarme en absolutamente cualquier cosa, por ser tan generosa y porque me encanta que trabajemos juntas, aunque en el último año debido a nuestras bajas maternales sincronizadas una detrás de otra no hayamos podido coincidir.

Por supuesto no me puedo olvidar de mis “coR”, Laura y Judit, ya que sin ellas el periodo de residencia no hubiera sido igual. Tuve la suerte que no me tocaron dos compañeras de trabajo, sino dos grandes amigas con las que compartir inquietudes, confidencias y risas a partes iguales.

Agradecer al resto de amigos y compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital de Sant Pau con quienes trabajar es un placer. Una mención especial

para Ana, compañera de fatigas durante el desarrollo de esta tesis, por el apoyo emocional que me ha dado.

Dar las gracias a Laura, Giovanna y Sergi de la Fundació Salut i Envelliment con quienes trabajé en el estudio cualitativo.

Agradecer profundamente a Teresa Puig y Gerard Urrútia por la ayuda ofrecida durante el estudio cuantitativo.

No me puedo olvidar de Ignasi Gich con quien la bioestadística nunca es aburrida. Le agradezco muchísimo su paciencia y ayuda con el SPSS y sus clases magistrales.

Mi más profundo agradecimiento a Pere Valls y el resto de profesionales sanitarios de los EAP Congrés (Natalia López y Belén Carpio), EAP Guinardó Baix (Maria Reis Isern, Albert Boada y M. Isabel González), EAP Encants (María Amparo Díez y Silvia Ferrer) y EAP Camp de l'Arpa (Joana Guerrero y Eva Casajuana) que colaboraron en la realización del estudio cuantitativo. Agradecer también a los siguientes farmacéuticos comunitarios y el resto de su equipo que colaboraron en el estudio cuantitativo: Ana M^a Albareda y Núria Pérez, Javier Albert, Josefina Arrasate, Rita Augé, M^a Carmen Baeta y Alicia Bou, M^a Carme Barberà y Francesc Pérez, M^a Àngels Bruna, Montserrat Cucarull, M^a del Rocío García, Ana M^a Macià, José M^a Muntané, Delia Pinin, Carme Prat, M^a Luisa Rastrollo, M^a Rosa Vicenta y Susanna Serra. Fue un placer conocerlos y trabajar con ellos.

Agradecer a todos los pacientes que participaron desinteresadamente en el estudio. Para ellos espero que en un futuro acaben revirtiendo los resultados de este estudio.

Quiero también dar enormemente las gracias a José Luis Arias, mi tutor, y a Ana Moreno de la Universidad de Granada, por la ayuda recibida, su amabilidad y hacer las cosas tan fáciles.

A Celgene por haber dado ayuda económica en este proyecto.

A mis suegros, Imma y Andreu, por ayudarme desde el primer día que los conocí y en los últimos tiempos, si cabe, todavía más.

A mis padres, Jordi y Dolors, por su apoyo incondicional en absolutamente todo. Para mí son el mejor ejemplo que puedo tener en esta vida.

A Jan, a quien quiero y admiro. Él me ha demostrado que con ilusión, determinación y esfuerzo uno puede cumplir cualquier sueño que se proponga, por inalcanzable que parezca. Juntos pudimos cumplir hace unos meses nuestro deseo de ser padres y no hay mejor experiencia para vivir que ésta. No tengo palabras para decirte cuánto te queremos, Pau. Desde que llegaste nos has cambiado nuestras vidas para mejor y nos has traído agradables sorpresas que no esperábamos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ABREVIATURAS.....	19
RESUMEN	21
INTRODUCCIÓN	23
Impacto y consecuencias de la no adherencia	25
Falta de adherencia y mortalidad.....	26
Falta de adherencia y disminución de la efectividad del tratamiento	28
Falta de adherencia e incremento de los costes sanitarios	29
Falta de adherencia e intensificación del tratamiento	30
Factores relacionados con la adherencia terapéutica	31
Factores socioeconómicos	31
Factores relacionados con el sistema sanitario	33
Factores relacionados con el tratamiento	34
Factores relacionados con la patología	36
Factores relacionados con el paciente	38
Métodos para medir la adherencia.....	41
Métodos directos	42
Métodos indirectos.....	44
Métodos basados en la entrevista clínica	44
Test de Batalla	45
The Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)	45
Brief Medication Questionnaire	47

Drug Attitude Inventory (DAI)	48
Test de Haynes-Sackett.....	49
Hill-Bone Compliance Scale.....	50
The Medication Adherence Report Scale (MARS).....	51
Test de Morisky-Green.....	52
The Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ).....	53
Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) con el tratamiento antirretroviral	54
Test de la comprobación fingida o bogus pipeline	55
Test de Herrera Carranza	55
Test de Hermes.....	55
Recuento de medicación sobrante	56
Dispositivos electrónicos	57
Análisis de los registros de dispensación	58
Intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica	60
Intervenciones técnicas	61
Intervenciones conductuales	66
Intervenciones psicoeducativas	67
Intervenciones a nivel de soporte social	68
Intervenciones complejas o combinadas	69
JUSTIFICACIÓN	75
OBJETIVOS	77
Objetivo principal.....	77
Objetivos específicos	77
METODOLOGÍA.....	79

Ámbito de estudio	79
Población de estudio.....	80
Estudio cualitativo	81
Tipo de muestreo de los grupos focales	81
Reclutamiento de los pacientes	82
Conducción de los grupos focales	82
Marco conceptual	83
Análisis de los resultados	84
Estudio cuantitativo	85
Diseño de la encuesta	85
Reclutamiento de los pacientes	86
Tamaño de la muestra.....	87
Clasificación de los participantes.....	87
Análisis estadístico	88
Consideraciones éticas	88
RESULTADOS	91
Estudio cualitativo	91
Entrevistas semiestructuradas.....	91
Factores modificadores de la adherencia terapéutica	91
Estrategias para la mejora de la adherencia terapéutica.....	96
Grupos focales.....	98
Creencias de los pacientes.....	101
Experiencia sanitaria del paciente	104
Comportamiento del paciente	108

Estudio cuantitativo	110
Relación de los datos sociodemográficos, el número de medicamentos prescritos y la valoración del estado de salud de los pacientes con el grado de adherencia terapéutica	112
Relación de las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes con el grado de adherencia terapéutica.....	114
Factores predictores independientes de adherencia terapéutica.....	120
DISCUSIÓN	123
Resultados estudio cualitativo	123
Resultados estudio cuantitativo	129
LIMITACIONES	141
CONCLUSIONES.....	143
Estudio cualitativo	143
Estudio cuantitativo	143
Conclusiones acerca de la estrategia de mejora de la adherencia	144
PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES.....	147
BIBLIOGRAFÍA	149
ANEXOS	173
Anexo 1. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)	173
Anexo 2. Cuestionario Breve de Medicación	174
Anexo 3. Guía entrevistas semiestructuradas.....	176
Anexo 4. Guía de discusión de los grupos focales.....	179
Anexo 5. Encuesta estudio cuantitativo	181

ABREVIATURAS

AIS BCN Dreta: Área Integral de Salud Barcelona Dreta

AP: atención primaria

ASSIR: Centros de Atención Sexual y Reproductiva

BID: *bis in die* o dos veces al día

CAP: Centros Atención Primaria

CAS: Centro de Atención y Seguimiento de las Drogodependencias

CESMA: Centros de Salud Mental para Adultos

CMA: *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Acquisition*

CMG: *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Gaps*

CSA: *Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition*

CSG: *Continuous, Single Interval Measure of Medication Gaps*

CSMIJ: Centro de Salud Mental Infanto-juvenil

CUAP: Centro de Urgencias de Atención Primaria

EAP: equipos atención primaria

EMD: *Electronic Medication Packaging Devices* o dispositivos electrónicos dentro del envase de la medicación

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HbA1c: hemoglobina glicosilada

IAM: infarto agudo de miocardio

INR: razón normalizada internacional

ITT: población por intención de tratar

LAL: leucemia aguda linfoblástica

LMC: leucemia mieloide crónica

MAQ: *Medication Adherence Questionnaire* o test de Morisky-Green

MDD: *multiple daily dose* o dosis múltiple diaria

MEMS®: *medication event monitoring system* o monitorización electrónica de adherencia a la medicación

mHealth: *mobile health*

MPR: *Medication Possession Ratio*

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

PADES: Programa de Atención Domiciliaria y Equipos de Soporte

PP: por protocolo

PRM: Problemas Relacionados con Medicamentos

QD: *quaque die* o una vez al día

RCA: Registro Central de Asegurados

RNM: Resultados Negativos asociados a la Medicación

SEM: Servicio de Emergencias Médicas

SPD: sistemas personalizados de dosificación

SNS: Sistema Nacional de Salud

TPM: tasa de posesión de la medicación

VIH: virus inmunodeficiencia humana

RESUMEN

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico crónico es un problema de salud pública ya que está relacionada con una pérdida de efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios. Se estima que aproximadamente un 50% de los pacientes crónicos no son adherentes al tratamiento. Por consiguiente, resulta evidente la necesidad de abordar este problema para mejorar los resultados clínicos y la sostenibilidad del sistema sanitario.

El objetivo de este proyecto de investigación fue estudiar de una forma detallada los factores que influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes de nuestro entorno asistencial, el Área Integral de Salud Barcelona Dreta, y con al menos una patología crónica, combinando una metodología de investigación cualitativa seguida de una cuantitativa.

En el estudio cualitativo se exploraron las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes que influyen en la toma de medicación en una muestra reducida de la población analizada. Consistió en dos fases: la realización de ocho entrevistas semiestructuradas a agentes clave y la conducción de cinco grupos focales de discusión con un total de 36 pacientes crónicos. Pudimos observar que los pacientes que presentan varias comorbilidades perciben una de sus enfermedades como principal y ésta es la que más afecta a su calidad de vida. Como modificadores centrales de la adherencia terapéutica identificamos: las creencias del paciente, la relación médico-paciente, la percepción de control de la enfermedad y su grado de motivación. A partir de los resultados de este estudio, se diseñó una encuesta para conocer el grado de adherencia terapéutica y determinar el impacto real de los factores identificados en esta primera fase en una muestra representativa de la misma población de pacientes crónicos.

En el estudio cuantitativo se analizaron 577 encuestas. Se observó que un 58,6% de los pacientes crónicos de nuestra área asistencial eran adherentes al tratamiento. El grupo de población adherente tenía una edad superior y tomaba

más medicamentos. Además, los pacientes adherentes mostraron más aceptación, motivación y confianza en su tratamiento, tenían mejor estado de ánimo, mayor percepción de control de su enfermedad, mayor conocimiento de su tratamiento, una percepción de que la atención sanitaria recibida había sido correcta, habían logrado y adaptado la toma de medicación a su vida cotidiana y manifestaron una mayor responsabilidad en el manejo de su salud. Por su parte, los pacientes no adherentes expresaron mayor conformidad con la creencia de que los problemas de salud pueden resolverse espontáneamente, mayor miedo a la posible dependencia a los medicamentos, mayores dificultades y confusiones con su medicación y realizaban más variaciones en la toma de medicación para adaptarlo a sus necesidades.

Como factores predictores independientes de adherencia terapéutica encontramos: la percepción por parte del paciente de que su médico revisa periódicamente la pauta de tratamiento, la motivación del paciente a continuar con la medicación, una conducta del paciente sin variaciones dependiendo de cómo se encuentra en cada momento y su edad (a mayor edad, mayor probabilidad de adherencia al tratamiento).

A partir de estos resultados, consideramos que las futuras intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica deberían ir encaminadas a buscar una alianza terapéutica entre el profesional sanitario y el paciente, evitando un modelo paternalista, ofreciendo soporte emocional y mejorando su educación sanitaria. La entrevista clínica se convierte en una herramienta fundamental para llevar a cabo estas intervenciones.

INTRODUCCIÓN

Haynes definió el término **cumplimiento** como *“el grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor”* (1). Sin embargo, esta definición implica una conducta pasiva del paciente en su tratamiento sin que haya habido una negociación. Este término es más propio de un modelo paternalista del sistema sanitario y culpabiliza al paciente. Por este motivo, se prefiere utilizar el término **adherencia terapéutica** que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en el informe publicado en 2003 como *“el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”* (2). Este concepto implica la participación activa del paciente y la toma compartida de decisiones con el profesional sanitario. En la presente memoria, se utilizará de forma preferente el término adherencia a pesar de que los dos conceptos sobrestiman el control del profesional sanitario en la toma de medicación (3).

Otro término que aparece en la literatura relativa a la adherencia terapéutica es el concepto de **concordancia**. La concordancia no es un sinónimo ni de cumplimiento ni adherencia ya que no hace referencia al comportamiento del paciente en la toma de medicación, sino en la naturaleza de la interacción médico-paciente (4). Se basa en el hecho de que la relación médico-paciente debería ser una relación entre iguales. El objetivo de la concordancia es el establecimiento de una alianza terapéutica entre los dos en la que el clínico respeta el derecho del paciente para decidir si toma o no un medicamento. Otro concepto utilizado para mejorar la comprensión del fenómeno de la adherencia terapéutica es el de la **aceptación** del tratamiento. Algunos autores han utilizado este término para referirse al balance que hacen los pacientes sobre las ventajas potenciales y los posibles inconvenientes de un tratamiento antes de iniciarlo y basándose en su experiencia personal (5). Este concepto difiere del de adherencia ya que permite predecir la conducta terapéutica del paciente, mientras que la adherencia es, en sí, la propia conducta.

La adherencia es un comportamiento dinámico que puede variar a lo largo del tiempo. Consta de distintas etapas: iniciación, implementación y discontinuación (6). Algunos autores también han utilizado el término aceptación para referirse a la **iniciación** que es el momento en el que el paciente toma la primera dosis del tratamiento prescrito. Si el paciente no empieza el tratamiento que le ha sido prescrito hablamos de no adherencia primaria (7). La **implementación** del régimen de dosificación es el tiempo en el que el paciente toma el tratamiento, desde la iniciación hasta la última dosis; mientras que la **discontinuación**, es el final del tratamiento, cuando la siguiente dosis que debía tomarse es omitida y no se toma ninguna dosis más. Hablamos de no persistencia cuando el paciente decide parar el tratamiento una vez empezado sin que haya sido advertido por un profesional sanitario para que lo hiciera (8). Por lo tanto, cuando hay un problema en la implementación del tratamiento, hablamos de no adherencia secundaria.

La falta de adherencia también se clasifica según si es de origen involuntario o intencionado. La **no adherencia involuntaria** describe aquella situación en la que el paciente sin tomar ninguna decisión de forma consciente, no sigue el tratamiento prescrito. Se trata de un proceso pasivo por parte del paciente que se debe, normalmente, a olvidos o a una imposibilidad de seguir las instrucciones del tratamiento por falta de comprensión o problemas físicos (por ejemplo, por una disminución de la agudeza visual o una alteración de la destreza manual) (9,10). Por su parte, la **falta de adherencia intencionada** se produce cuando el paciente de forma activa decide omitir o alterar alguna dosis o dejar definitivamente el tratamiento (9,10). Sin embargo, los pacientes pueden adoptar los dos tipos de conducta y, muchas veces, al mismo tiempo (9–11).

En cuanto al grado de adherencia, generalmente, se expresa como una variable dicotómica (adherente versus no adherente). No obstante, también puede expresarse como un porcentaje en función de las dosis tomadas de la medicación prescrita durante un periodo de tiempo determinado. De esta forma, el porcentaje puede ir del 0% a $\geq 100\%$ ya que algunos pacientes toman más dosis de las que tienen pautadas (12).

Se estima que en los países desarrollados, la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos es un problema de salud pública de gran magnitud ya que afecta alrededor del cincuenta por ciento de los pacientes crónicos (2). Es necesario pues, conocer y abordar este problema ya que se prevé que la prevalencia de enfermedades crónicas siga incrementando debido al aumento de la esperanza de vida de la población. España ocupa el tercer puesto en longevidad con una esperanza de vida media de 83,1 años dentro de una lista de 138 países (13). Según datos de la encuesta europea de salud en España en 2014 y realizada por el Instituto Nacional de Estadística, la prevalencia de enfermedades crónicas percibidas por la población ≥ 15 años es del 61,57%. Este porcentaje aumenta hasta el 88,15% en la población de ≥ 65 años (14).

Impacto y consecuencias de la no adherencia

En el Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), se estableció que el incumplimiento o la falta de adherencia constituía un PRM (15). Los PRM son aquellos elementos del proceso de uso de medicamentos que causan o pueden causar la aparición de un RNM (16). En este documento se admitió que las causas pueden ser múltiples por lo que se elaboró un listado no exhaustivo ni excluyente de PRM y una clasificación de los RNM (anexo 1).

Entre las principales consecuencias de una incorrecta adherencia terapéutica están la disminución de la efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios, lo cual repercute en la eficiencia de los sistemas sanitarios. Además, puede comprometer la seguridad de las terapias farmacológicas ya que en algunos casos lleva a la intensificación de los tratamientos al no lograr el objetivo terapéutico.

En la interpretación de los ensayos clínicos, es de vital importancia disponer de información del grado de adherencia de los pacientes participantes (17). Si el grado de adherencia fuera inferior al deseable, los resultados preliminares podrían frenar el desarrollo de tratamientos potencialmente efectivos o infraestimar su efecto. Así lo han demostrado Kubo *et al* en un ensayo doble

ciego y controlado con placebo para determinar si cinacalcet añadido al tratamiento convencional reducía el riesgo de mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario (estudio EVOLVE) (18). Emplearon tanto el análisis por intención de tratar (ITT) como otros métodos de ajuste para conocer el impacto de la no adherencia en el efecto estimado del fármaco: el *Inverse Probability of Censoring Weights* (IPCW), el *Rank Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) y el *Iterative Parameter estimation* (IPE). El riesgo relativo de mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares (cinacalcet vs placebo) fue de 0,93 (IC95% 0,85-1,02) con el análisis por ITT; 0,81 (0,70-0,92) utilizando el IPCW; 0,85 (0,66-1,04) utilizando el RPSFTM; y, 0,85 (0,75-0,96) utilizando el IPE. Por consiguiente, los autores concluyen que a pesar que el análisis por ITT es el *gold standard* para evaluar la eficacia de un tratamiento nuevo, si se prevé u observa una falta de adherencia sustancial, debería considerarse la realización de otros métodos de ajuste para determinar la eficacia del tratamiento.

A continuación, se exponen diversos estudios que detallan las consecuencias de la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos.

Falta de adherencia y mortalidad

Simpson y colaboradores publicaron un metaanálisis en el que tenían por objetivo establecer la relación entre adherencia terapéutica y mortalidad a partir de los resultados de 21 estudios que incluían un total de 46.847 pacientes (19). Los estudios evaluaban el tratamiento farmacológico en distintas patologías como infarto agudo de miocardio (IAM), prevención primaria de enfermedad cardiovascular, infección por VIH, diabetes *mellitus* tipo 2, hiperlipidemia, insuficiencia cardíaca e inmunosupresión después de un trasplante cardíaco. Comparado con una adherencia incorrecta, una buena adherencia estaba asociada a una disminución de la mortalidad (OR 0,56; IC95% 0,5-0,63). En sentido contrario, también se observó que el riesgo de mortalidad era más del doble en aquellos pacientes con buena adherencia a fármacos considerados nocivos o de margen terapéutico estrecho comparado con los pacientes no adherentes (OR 2,90; IC95% 1,04-8,11). Esto es importante durante la fase de

post-comercialización de un medicamento ya que la estratificación de los pacientes por grupos según su nivel de adherencia terapéutica permitiría la identificación temprana de medicamentos demasiado tóxicos si la tasa de aparición de efectos adversos fuera superior en el grupo con una adherencia óptima.

Otro estudio también relacionó la falta de adherencia con un aumento de la mortalidad en 4.591 pacientes ≥ 65 años en tratamiento farmacológico después de un IAM (20). La mortalidad ajustada al año del evento era superior tanto en aquellos pacientes que solo recogieron alguna de sus prescripciones como los que no recogieron ninguna comparado con los que las recogieron todas (OR 1,44, IC95% 1,15-1,79, $p=0,001$; y OR 1,80, IC95% 1,35-2,42, $p<0,0001$, respectivamente).

Gallagher *et al* estudiaron la relación entre adherencia y mortalidad por cualquier causa después de un IAM en mujeres (21). Se incluyeron un total de 602 pacientes (rango de edad entre 30 y 69 años, mediana de seguimiento de 26 meses) en el ensayo clínico *beta-Blocker Heart Attack Trial*. El nivel de adherencia óptimo se situó en la toma $\geq 75\%$ de la medicación prescrita. Las pacientes eran aleatorizadas a recibir propranolol o placebo a partir de los 5-21 días después de un IAM. Dentro del grupo con mala adherencia fallecieron un 13,6% de las pacientes comparado con un 5,6% del grupo con buena adherencia (RR 2,4; IC95% 1,1-5,6). El efecto de la adherencia sobre la mortalidad no varió después de ajustar según el tipo de tratamiento (propranolol o placebo) y otras variables clínicas y sociodemográficas (RR en pacientes no adherentes: 2,5-3,0; $p\leq 0,02$).

Por otra parte, los ensayos clínicos doble ciego permiten estudiar los efectos sobre la salud de una correcta adherencia a placebo. En este sentido, el análisis post-hoc de la rama placebo de diferentes ensayos clínicos ha mostrado que los participantes con una adherencia superior a placebo tenían de forma significativa una mortalidad inferior que los que presentaban una menor adherencia (19,21–25). Entre las posibles explicaciones, los investigadores señalan el efecto positivo de una adherencia correcta en la adopción de estilos de vida saludable, el sesgo de publicación o variables de confusión como el tiempo ya que padecer

de forma subyacente una enfermedad grave puede reducir la adherencia, así como aumentar la mortalidad.

Falta de adherencia y disminución de la efectividad del tratamiento

Diversos estudios han mostrado la relación entre la falta de adherencia y la pérdida de respuesta al tratamiento con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). El estudio de Ibrahim y colaboradores mostró que aquellos pacientes con una tasa de adherencia $\leq 85\%$ tenían una probabilidad más alta de perder la respuesta citogenética completa a los dos años (26% vs 1,5%, $p=0,0002$) y una menor probabilidad de seguir en tratamiento con imatinib (64,5% vs 90,6%, $p=0,006$) comparado con los pacientes con una correcta adherencia al tratamiento ($>85\%$) (26). Los estudios de Noens y Marin también determinaron que una adherencia subóptima al tratamiento con imatinib estaba asociada a una peor respuesta al tratamiento (27,28).

En un estudio con 742 pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica (LAL) (29), se monitorizó la adherencia al tratamiento con 6-mercaptopurina de forma electrónica mediante el sistema MEMS[®]. El periodo mediano de seguimiento fue de 6,7 años desde el diagnóstico. Se observó que aquellos pacientes con una tasa de adherencia $<95\%$ tenían un riesgo 2,7 veces superior de recaída (IC95% 1,3-5,6; $p=0,01$).

Por su parte, Ismaila *et al* realizaron un estudio retrospectivo para determinar la relación entre la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y el riesgo de exacerbación tanto moderada como severa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) utilizando la base de datos del Sistema de Salud del Quebec (30). Incluyeron un total de 23.707 pacientes. Observaron que la adherencia al tratamiento (determinada por una tasa de posesión de la medicación o TPM $\geq 80\%$) fue del 61,1%. El análisis multivariante mostró una menor probabilidad de exacerbación de los pacientes adherentes a tiotropio respecto a los no adherentes ($p<0,001$). En el caso de la exacerbación de tipo moderado, el OR de exacerbación de los adherentes versus los no adherentes en tratamiento con tiotropio en monoterapia o en combinación con fluticasona fue de 0,543 y 0,436, respectivamente. En el caso de la exacerbación de tipo

severo (que implicaba la hospitalización o la visita a un servicio de urgencias), el OR fue 0,712 y 0,570, respectivamente. Estos resultados también conllevaban que la falta de adherencia se correlacionaba con una mayor utilización de los recursos sanitarios.

Falta de adherencia e incremento de los costes sanitarios

Es de esperar que una adherencia subóptima al tratamiento también tenga repercusiones a nivel de costes sanitarios. En este sentido, el estudio de Darkow y colaboradores en pacientes con LMC determinó que la adherencia terapéutica estaba inversamente asociada a los costes sanitarios (excluyendo el coste de imatinib) ($p < 0,001$) y los costes médicos ($p < 0,001$) (31). Además, una diferencia del 10% en la TPM estaba asociada a un 14% de diferencia en costes sanitarios (excluyendo imatinib) y a un 15% de diferencia en los costes médicos. Por ejemplo, aquellos pacientes con una tasa de posesión de la medicación del 75% suponían un coste adicional por paciente de 4.072\$ en costes médicos anuales comparados con aquellos pacientes con una TPM del 85%.

Sokol y colaboradores también estudiaron el impacto que tenía la adherencia terapéutica en la utilización de recursos y costes sanitarios (32). Incluyeron un total de 137.277 pacientes menores de 65 años con alguna de las siguientes patologías crónicas: diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia e insuficiencia cardíaca congestiva. Para estas patologías, unos costes superiores en la medicación estaban más que compensados por la reducción de los costes médicos, consiguiendo una reducción neta de los costes sanitarios totales. Además, las tasas de hospitalización eran significativamente menores en los pacientes con una correcta adherencia.

Stuart *et al* analizaron una amplia muestra de pacientes crónicos con cobertura para recetas médicas (Medicare part D) para observar si la falta de adherencia a los tratamientos prescritos estaba asociada a un incremento de los costes sanitarios (33). Incluyeron aquellos beneficiarios que sufrían diabetes, insuficiencia cardíaca y/o EPOC ya que representan las patologías más prevalentes y más costosas de los beneficiarios del programa Medicare.

Observaron que la falta de adherencia suponía un coste extra de 49\$ a 840\$ por paciente y mes.

Por su parte, en 2011, la Oficina del Presupuesto del Congreso de los Estados Unidos estimó que un incremento del 1% en la recogida de los medicamentos prescritos por parte de los beneficiarios del programa Medicare daría lugar a una disminución promedio del 0,2% de los costes médicos al reducir, por ejemplo, el número de hospitalizaciones (34).

Falta de adherencia e intensificación del tratamiento

Ho y colaboradores evaluaron el impacto de la no adherencia y la intensificación del tratamiento farmacológico en la consecución de unos niveles de presión arterial óptimos en una cohorte de 10.447 pacientes con enfermedad coronaria (35). Los resultados fueron que los pacientes con la presión arterial no controlada tendían a sufrir una mayor intensificación del tratamiento (OR 1,31; IC95% 1,01-1,70) y a tener una conducta no adherente (OR 1,73; IC95% 1,34-2,24) comparado con aquellos pacientes que tenían inicialmente la presión arterial alta pero que lograron controlarla a lo largo del tiempo. Esto sugería que la no adherencia al tratamiento podía explicar porque algunos pacientes seguían hipertensos a pesar de una titulación de dosis de la medicación antihipertensiva.

En LMC, un estudio también determinó que un 86,4% de los pacientes que habían requerido un incremento de la dosis de imatinib, tenían un peor adherencia al tratamiento (28).

Todos estos estudios ponen de manifiesto las graves consecuencias de la falta de adherencia en el control de las enfermedades crónicas y en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Además, ponen en evidencia que los estudios que evalúan la falta de adherencia deberían incluir algún tipo de resultado en salud para poder medir el impacto clínico de la no adherencia terapéutica.

Factores relacionados con la adherencia terapéutica

La OMS clasificó los factores que intervienen en la adherencia terapéutica en cinco dimensiones (Figura 1) (2):

- Factores socioeconómicos
- Factores relacionados con el sistema sanitario y sus profesionales
- Factores relacionados con el tratamiento
- Factores relacionados con la patología
- Factores relacionados con el paciente

Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada en revisiones y estudios posteriores (36,37). A continuación, se enumeran los determinantes que afectan a la adherencia terapéutica siguiendo esta taxonomía y que han sido identificados en distintas revisiones sistemáticas.

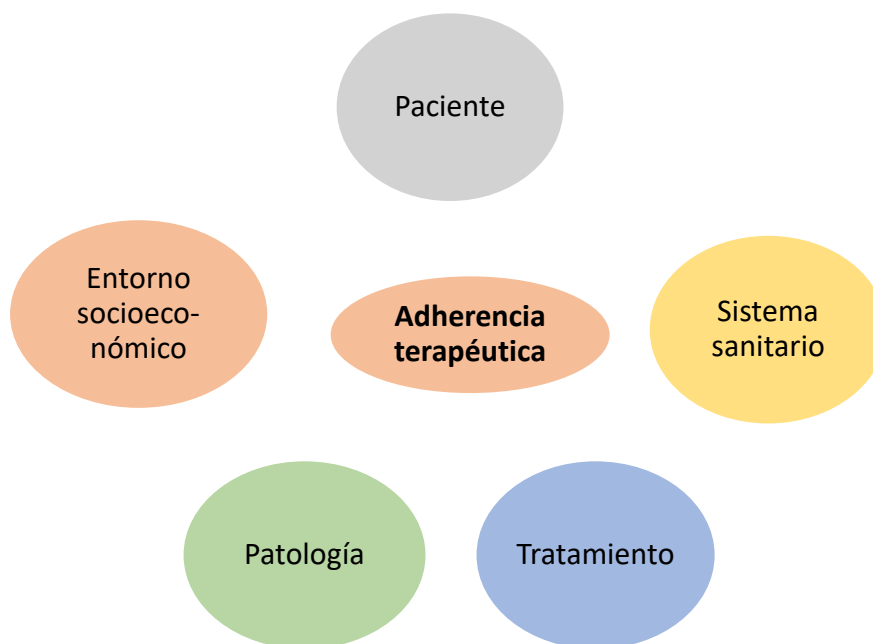


Figura 1. Factores que intervienen en la adherencia terapéutica según la clasificación de la OMS.

Factores socioeconómicos

Numerosas revisiones en distintas patologías como tuberculosis, esquizofrenia, esclerosis múltiple, insuficiencia renal crónica e infección por VIH han indicado

que la falta de **soporte familiar y/o social** tienen un efecto negativo en la adherencia terapéutica (38–48). Siguiendo esta línea, también se ha podido constatar que un entorno familiar conflictivo o desorganizado es un determinante negativo de la adherencia terapéutica (41,45,49–52). Por el contrario, aquellos pacientes que cuentan con un buen soporte emocional y/o económico de su entorno o forman parte de una familia cohesionada tienen una mejor adherencia al tratamiento (45,49,53).

Un bajo nivel educativo de los padres (50) y ser supervisado de forma irregular por un familiar (38) o de forma simultánea por varios de ellos (50) también impactan negativamente en la adherencia. Sin embargo, son factores positivos: un nivel educativo alto del cuidador principal del paciente (54), la percepción materna de severidad de la enfermedad (55) y la toma de medicación supervisada por un cuidador (47,51). Las obligaciones familiares han sido descritas tanto como factores negativos como positivos en la adherencia terapéutica (38).

En cuanto al **estigma social de la enfermedad**, ha sido ampliamente reconocido como un determinante negativo de la adherencia terapéutica. Esto es especialmente relevante en enfermedades infecciosas como la infección por VIH (43,50,54) o la tuberculosis (38) y las enfermedades psiquiátricas (41).

Por otro lado, hay una serie de factores económicos que tienen un impacto negativo en la adherencia terapéutica: el **coste del tratamiento** (38,40,48,50,55,56); la falta de **cobertura médica** o que ésta sea incompleta (40,48,53), unos **ingresos** bajos (38,48,57), tener **problemas económicos** (41,43), pertenecer a una **clase social baja** (53,57,58) o ser pobre (38,40,50). No obstante, hay resultados contradictorios ya que algunas revisiones consideran que el nivel socioeconómico tiene un efecto neutral en la adherencia (38,45,51,56). En cuanto a la **situación laboral**, tanto se ha descrito que tiene un efecto neutral en la adherencia (45), como negativo (39,55).

Factores relacionados con el sistema sanitario

La **falta de acceso** a los profesionales sanitarios o a la figura del cuidador (50,58) o no disponer de una asistencia sanitaria de calidad (53) tienen un impacto negativo en la adherencia terapéutica. Por contra, la accesibilidad a los centros de salud, a la medicación y a los servicios sanitarios influyen positivamente (38,39,42). El **entorno rural** en algún estudio está considerado como factor negativo (50), aunque en otros tiene efecto neutral en la adherencia (59), así como vivir en zonas alejadas de los centros sanitarios (38). También los largos **tiempos de espera**, la **falta de privacidad** en los centros sanitarios y las citas en horarios inconvenientes o los **horarios limitados** son determinantes negativos (38).

Las **faltas de suministro** o la dificultad en conseguir ciertos medicamentos (como los fármacos antituberculosos) son barreras para seguir correctamente los tratamientos (38,43,60). La prescripción de un tratamiento por parte de un **médico especialista** puede ser un facilitador de la adherencia terapéutica (61,62), aunque en una revisión sobre la prescripción de medicamentos antidepressivos por parte de un médico psiquiatra resultó tener un efecto neutral (53).

Otro factor determinante en la conducta terapéutica es la **información recibida** sobre la administración de los medicamentos. De este modo, una información poco clara (60) o divergencias en la información recibida por parte del especialista y el médico de atención primaria (55) son barreras para seguir correctamente el plan terapéutico. En cambio, la disposición del prescriptor a proporcionar una correcta información sobre la forma de administración del medicamento (51,56) y su mecanismo de acción son facilitadores del cumplimiento (63). En cuanto al **número de prescriptores**, hay resultados contradictorios sobre su efecto en la adherencia terapéutica: en una revisión sistemática en pacientes crónicos se observó que la intervención de un gran número de prescriptores actuaba como barrera (60), mientras que en otra revisión en pacientes afectas de cáncer de mama el seguimiento por varios oncólogos a lo largo del proceso era un facilitador de la adherencia al tratamiento

antiestrogénico (64). Otro factor que puede impactar negativamente en la adherencia es acudir a varias oficinas de farmacia (60).

Si hay un determinante que cada vez va ganando más importancia debido a su impacto en la adherencia terapéutica es la **relación profesional sanitario-paciente**. Una deficiente comunicación y/o relación entre el paciente y el profesional sanitario se ha visto que impacta de forma negativa en el comportamiento terapéutico en multitud de revisiones sistemáticas en distintas patologías (38–41,47,55,56,58–60,63,65,66). En este sentido, una falta de confianza en el médico y en el sistema sanitario (43,66) o una insatisfacción con la atención sanitaria recibida (43,55) también influyen de forma negativa en la adherencia al tratamiento.

Por el contrario, mostrar una actitud empática hacia al paciente y respetar sus preocupaciones (56), involucrarlo en la toma de decisiones (43,65), dejar espacio para discutir los posibles efectos adversos de la medicación (41) o alentarle en su propio cuidado (51) son factores que contribuyen favorablemente en la toma de medicación. Por otra parte, una falta de seguimiento y una disminución de las visitas ambulatorias también tienen un efecto negativo sobre la adherencia (38,47,54,59,60,62,63,65,66). En una revisión sobre adherencia al tratamiento antidepressivo, acudir a visita con un psicoterapeuta fue un factor positivo para el cumplimiento terapéutico (53).

Factores relacionados con el tratamiento

La evidencia actualmente disponible demuestra que la aparición de **efectos adversos** es una importante barrera para la adherencia terapéutica (38,40–43,45,47,48,50,51,54–56,58,60,61,65,67,68). Únicamente dos revisiones sistemáticas, una en esquizofrenia y otra en glaucoma, concluyen que los efectos adversos no modifican la adherencia (59,63). Además, el hecho de que el paciente tenga una baja calidad de vida a pesar del tratamiento también puede tener un impacto negativo en la adherencia (43,55).

Asimismo, **el propio tratamiento** también determina en gran medida la facilidad o dificultad en seguir el plan terapéutico. Una **pauta compleja** debido a la

frecuencia de dosificación o por el elevado número de comprimidos puede suponer una barrera para los pacientes (38,41–43,47,48,50,51,55,56,58,62,63,65,68). Hay algunos aspectos de **la propia formulación y el embalaje** de los medicamentos que también pueden influir de forma negativa en la adherencia: el sabor (43,48,51); el tamaño, que puede dificultar la toma del comprimido (43,48,51,60); la administración por vía parenteral (38,40,68); o la dificultad en abrir el envase (60). También la toma de medicación en ciertos momentos del día, principalmente, al mediodía o a primera hora de la mañana (43,58), o tener que seguir unas instrucciones específicas (55,63,65,68) como, por ejemplo, la realización de ciertos ajustes dietéticos (38,42,43,50,55), puede suponer una dificultad.

La adherencia puede disminuir también en situaciones de **polimedicación** (56,66) y cuando el **tratamiento es inefectivo** ya sea valorado de forma objetiva o subjetiva (38,40,41,58,60,68).

En cambio, se ha demostrado que los factores que son facilitadores del cumplimiento y están relacionados con el tratamiento son: la administración única diaria versus la administración múltiple diaria (69–71), la administración semanal versus la diaria (72,73), un régimen simple (43), un número bajo de fármacos prescritos (54), los medicamentos coformulados (74) y las formulaciones depot (58). Además, la percepción de efectividad del tratamiento (40,43,75) y la mejora de los síntomas (38,51) son factores positivos para seguir correctamente el tratamiento.

También es importante señalar que hay estudios contradictorios, por ejemplo, en la administración por vía parenteral. Mientras que, como se ha mencionado anteriormente, varios estudios la sitúan como una barrera para la adherencia (38,40,68), otros han determinado que es un factor facilitador (41,48,56). Lo mismo sucede con la duración del tratamiento: aunque hay una revisión que considera que tiene un efecto neutral en la adherencia (64), otros estudios determinan que una duración larga del tratamiento impacta negativamente (38,50,54,56), mientras que una duración corta es un factor facilitador (44).

Otros casos en los que hay revisiones que consideran que algunas de las barreras o facilitadores previamente mencionados tienen un efecto neutral en la

adherencia son: la complejidad del régimen (45,59,63), el número de tratamientos prescritos (67), la administración mensual versus la diaria (73), la vía de administración (59) y la vía oral versus la *depot* (59).

En cuanto al **tipo de fármaco**, algunas revisiones señalan que este aspecto tiene un efecto neutral en la adherencia (47,59). Otras, en cambio, demuestran que ciertos medicamentos tienen tasas de adherencia superiores. Sería el caso de: olanzapina frente risperidona (76); ARA-II frente a IECAs, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y diuréticos (77); fluoxetina, nortriptilina o imipramina versus otros antidepresivos (61); fluoxetina versus otros (53,61); inhibidores de la proteasa frente a la terapia estándar (78) o dosis altas de metadona (79).

Por último, **el lugar donde se recibe el tratamiento** o la forma de monitorizar la administración también puede influir en la adherencia. De este modo, la terapia observada directa (46), la administración en un centro médico (58) o tener un plan de tratamiento correctamente estructurado (41) facilitan el cumplimiento terapéutico. No obstante, algunos estudios señalan que la supervisión del tratamiento (59) y la figura del gestor de casos (59) tiene un efecto neutral en la adherencia terapéutica.

Factores relacionados con la patología

La **propia patología** tiene un gran impacto en la adherencia terapéutica debido a la presencia o ausencia de síntomas, su severidad, el pronóstico o el propio diagnóstico, entre otros. De esta forma, algunas revisiones sistemáticas señalan que la ausencia de **síntomas**, como sucede en ciertas patologías como el glaucoma y la osteoporosis, puede suponer una barrera para un correcto cumplimiento terapéutico (40,56,63,65). En cambio, cuando hay un empeoramiento de los síntomas o la propia enfermedad provoca cierto grado de discapacidad se produce un efecto positivo en la adherencia terapéutica (39,40,53,56,58,68,80). A pesar de esto, en una revisión sobre dolor crónico de origen no maligno, los autores señalaron que tanto la duración como la intensidad del dolor no tenía ningún efecto en el cumplimiento (66).

En cuanto a la **severidad de la enfermedad**, hay resultados contradictorios especialmente en la infección por VIH. Algunas revisiones señalan que la gravedad de la enfermedad tanto objetiva como percibida por el propio paciente tiene un efecto positivo en la adherencia terapéutica (54,62,64,81), mientras que otras determinan que tiene un efecto neutral (47,51,53,57,67,81,82). En la infección por VIH, se ha visto que paradójicamente una carga viral detectable en pacientes jóvenes puede suponer una barrera para una correcta adherencia (54), pero también que la severidad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones previas al inicio del tratamiento antirretroviral puede tener un efecto positivo (50,54).

La **mejoría clínica** objetiva o subjetiva de la enfermedad generalmente es una barrera para la adherencia terapéutica (41,43,64,80). Solo en dos revisiones, la percepción de mejora de la enfermedad o la disminución de la carga viral del VIH aparecen como facilitadores para una correcta adherencia (41,54).

Además, el propio **diagnóstico** puede influenciar el comportamiento terapéutico del paciente. En dos revisiones sobre patologías psiquiátricas, se constató que los **trastornos psiquiátricos** son por sí mismos barreras para un correcto cumplimiento del tratamiento (39,56) y, del mismo modo, también lo pueden ser los síntomas negativos o los déficits emocionales (41). Un metaanálisis en pacientes diabéticos también estableció una asociación entre depresión y no adherencia (83). No obstante, en otra revisión, la severidad de los síntomas psiquiátricos no tenía ningún efecto en la adherencia (59). Como factor facilitador solo se ha identificado, en depresión, el hecho de no tener un trastorno de personalidad narcisista o histriónico (61). También ha sido demostrado que otras patologías como las de origen pulmonar, los trastornos del sueño y la diabetes *mellitus* impactan negativamente en la adherencia comparadas con otras enfermedades (57). Por el contrario, algunos diagnósticos como el cáncer de mama con receptores de estrógenos positivo (64); la artritis reumatoide comparada con otras formas de artritis (66); formas combinadas de TDAH frente a las formas hiperactivas o inatentas (58); o ciertas morbilidades como la infección por VIH, artritis, trastornos gastrointestinales o cáncer frente a otras patologías (57) tienen un efecto positivo en la adherencia terapéutica. Sin embargo, ni la presentación clínica en el caso de la tuberculosis (ya sea activa o

latente) (80) ni la etiología de la enfermedad renal terminal (45) se ha visto que tengan efecto alguno sobre la adherencia.

Por último, la **duración de la enfermedad** puede afectar la conducta terapéutica por parte de los pacientes, pero los resultados son contradictorios. Por un lado, hay estudios que apuntan que un curso crónico (55), un largo plazo de tiempo desde la última visita médica (63) o desde el trasplante (en el caso de riñón) (84), una duración breve de la enfermedad (en esquizofrenia) (59) o un estado terminal (en la infección por VIH en pacientes jóvenes) (54) actúan como barreras. Sin embargo, en una revisión en patología psiquiátrica, los autores concluyen que la duración de la enfermedad tiene un efecto neutral (53), al igual que otras dos en pacientes en hemodiálisis (45,48). En el caso del dolor en pacientes ancianos, sí que se ha visto que el dolor de larga duración tiene un efecto positivo en la adherencia (67).

Factores relacionados con el paciente

Tradicionalmente, solo se nombraban o se tenían en cuenta este tipo de factores cuando se hablaba de los determinantes de la adherencia terapéutica. Como se ha visto anteriormente, no son los únicos, pero sí que son los más estudiados.

En diversas revisiones sistemáticas, la **edad** aparece como un factor determinante del comportamiento terapéutico del paciente. Generalmente, cuanto más joven, menor es la adherencia al tratamiento (38,39,42,45,47,48,53,62,64,67,84), a excepción de dos revisiones: una que señala que una edad superior a 85 años impacta de forma negativa en el cumplimiento (64), y otra que determina que ser mujer joven (comparado con mujeres adultas) es un factor protector (41). Otra revisión en fibrosis quística señala que, dentro de la población pediátrica, los más jóvenes son más adherentes (51). Sin embargo, también hay revisiones en las que la edad aparece como un factor neutral en la adherencia terapéutica (41,44,54–57,59,60,63,64).

También se ha estudiado el impacto del **género**. En algunos estudios el género masculino tiene un impacto negativo (38,41,47,48,61,63,67,85), pero en otros

parece favorecer la adherencia (58,84) o tener un efecto neutral (42,44,45,53,54,56–60,62,66).

El **estado civil** es otro aspecto sociodemográfico que puede determinar la conducta terapéutica. Varias revisiones apuntan a que el matrimonio (47,49,53,55,61,84) o vivir en compañía a diferencia de vivir solo (49) son factores facilitadores para una correcta adherencia terapéutica. En cambio, en una revisión en pacientes con psicosis, el hecho de vivir solo o estar soltero es un factor que impacta positivamente en la adherencia (39). También hay diversas revisiones sistemáticas en las que el estado civil aparece como un factor neutral (45,56,59,60).

Por otra parte, algunos estudios concluyen que el **nivel educativo** puede ser un factor neutral para la adherencia terapéutica (45,53,59,60,62,63,66). Sin embargo, otros apuntan a que la educación es un factor protector (38,39,44,47,48,57,61), así como estar escolarizado (54) y tener un alto coeficiente intelectual (61). En cambio, el analfabetismo y la repetición del curso escolar (en un estudio en población joven infectada por el VIH) son barreras para la adherencia (38,54).

En cuanto a la **etnia**, los resultados son muy variados y poco concluyentes. Muchas revisiones no pueden concluir que la etnia o el lugar de nacimiento tengan ningún efecto sobre la adherencia (44,45,48,54,59,60,62). En otros, la raza caucásica o el haber nacido en Estados Unidos son factores protectores (58,84), mientras que como barreras se han descrito la etnia latina frente a los europeos o americanos (53), los hispanícos (dentro de la población de USA) (38) o las mujeres de raza no blanca (64).

A nivel de **vivienda**, no tener un hogar de forma fija (44,47,54), estar lejos de casa (43,45,48,50) o ser un “sin techo” (43) pueden ser barreras para seguir el tratamiento de forma correcta. Algunos estudios, sin embargo, detallan que no disponer de hogar o la propia situación de vida no modifican la conducta terapéutica del paciente (38,44,53,59,60).

El **deterioro cognitivo** o los problemas de memoria o de atención pueden influir negativamente en la adherencia (39,42,48). No obstante, en una revisión en

esquizofrenia se observó que el grado cognitivo no tenía ningún efecto en la conducta terapéutica (59). Por otra parte, los **olvidos** son en muchos casos una de las causas de la falta de adherencia (42,43,48,51,60). Por este motivo, se ha visto que la utilización de recordatorios ya sea a través de dispositivos, agendas, la colaboración de familiares o amigos o el establecimiento de ciertas rutinas tienen un efecto positivo en la adherencia (38,43).

Los resultados en cuanto a la influencia del **conocimiento** que tiene el paciente de la enfermedad y del tratamiento en la adherencia terapéutica son bastante unánimes. Una falta de comprensión de la enfermedad y su tratamiento (45,50,56,58,63,65); un malentendido sobre la prescripción y las instrucciones del tratamiento y las posibles consecuencias de la no adherencia (38,43,50,60); o concepciones erróneas acerca de la medicación a causa de los medios de comunicación, familia o amigos (55), han sido descritos como barreras para una correcta adherencia terapéutica. En cambio, la comprensión de la importancia de la adherencia al tratamiento ha sido identificada como un facilitador (43). Sorprendentemente, en una revisión sistemática sobre la adherencia al tratamiento antitumoral por vía oral se observó que la obtención de información útil sobre el cáncer de mama en libros o revistas actuaba como barrera al tratamiento en estas pacientes (64).

Dentro de este apartado también figuran las **creencias de los pacientes** ya que están íntimamente relacionadas con la adherencia terapéutica y pocos estudios señalan que puedan tener un efecto neutral (42,54). Las creencias acerca del diagnóstico y el tratamiento pueden actuar como barrera en algunos casos. Por ejemplo, la negación de la enfermedad y la posibilidad de curación, tener unas expectativas poco realistas del beneficio del tratamiento, creer que el tratamiento puede ser tóxico o perjudicial o estar cansado de tomar medicación pueden afectar negativamente la adherencia (38,41,43,46,51,54,56,59,60). En cambio, la confianza en el tratamiento farmacológico, la percepción de autocontrol y del efecto beneficioso de una correcta adherencia, la propia motivación o tener una actitud escéptica hacia tratamientos naturales pueden actuar como facilitadores para un correcto cumplimiento (38,40,44,45,51,53,56,58,62,86).

Obviamente, la **personalidad del paciente** también influye en la adherencia. Como factores positivos se han identificado los siguientes: un perfil de persona optimista, esperanzada, satisfecha de la vida, con capacidad de autocontrol y capacidad para afrontar el diagnóstico (38,40,43,51,54,84). En cambio, la falta de autoestima, un pensamiento pesimista, una actitud hostil, cínica o autodestructiva tienen un efecto negativo en el cumplimiento terapéutico (38,43,45,51,54,59).

En cuanto al tipo de **comorbilidades**, se ha visto que su efecto en la adherencia terapéutica es inconsistente. Solo se ha encontrado que las enfermedades psiquiátricas y, en particular, la depresión, están relacionadas con la no adherencia (83,87). Por último, el **abuso de drogas, tabaco o la dependencia al alcohol** han sido ampliamente descritos como barreras para una correcta adherencia (39,41,43,46,48,53–55,59,80).

Métodos para medir la adherencia

Los métodos para medir la adherencia pueden clasificarse en dos grupos: métodos directos y métodos indirectos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. No hay ningún método óptimo, por lo que se recomienda la utilización de varias técnicas, aunque en la práctica clínica diaria es difícil (37,88). Idealmente, el método para medir la adherencia debería cumplir los siguientes criterios: que evitara dar una respuesta dicotómica simplista (es decir, adherente o no adherente), que tuviera un bajo coste, que proporcionara información fiable y objetiva, que permitiera un registro continuo, que fuera discreto para no alterar el comportamiento del paciente y que fuera fácil de usar y analizar (17,89). También es importante destacar que a la hora de escoger el método debe considerarse el tipo de tratamiento u objetivos del estudio. Por ejemplo, debemos preguntarnos: ¿es importante que el paciente tome la medicación de forma estricta cada 8 horas? o ¿el ensayo es fase II o es post-comercialización?

La validez de estos métodos viene determinada por su sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente un paciente adherente al tratamiento, mientras que la especificidad es la

probabilidad de clasificar correctamente un paciente no adherente al tratamiento. Para saber la validez de estos métodos, no obstante, hay que seleccionar un método de referencia y, aunque en muchos estudios se considera que es el recuento de comprimidos, no hay un consenso generalizado. También sería necesario establecer unos puntos de corte para saber cuándo puede considerarse o no el paciente adherente al tratamiento, tarea difícil teniendo en cuenta la variabilidad de enfermedades y el hecho que cualquier variación en los puntos de corte afecta a la sensibilidad, especificidad y validez del método.

Métodos directos

Los métodos directos consisten en la **determinación de la concentración** en alguna muestra biológica (por ejemplo, sangre u orina) del fármaco, sus metabolitos o de algún marcador biológico. Estas técnicas no están disponibles para todos los medicamentos y, principalmente, se han realizado con fármacos antiepilépticos (90,91), antirretrovirales (92–94) y antipsicóticos (95). Como marcadores biológicos para medir la adherencia se utilizan habitualmente o se han utilizado en investigación: la razón normalizada internacional (INR) (96), la hemoglobina glicosilada, el ion bromuro (97), el ácido úrico (98) o la riboflavina (99).

Dentro de los métodos directos también hay la **terapia directamente observada** (TDO) que puede ser llevada a cabo por profesionales sanitarios, asistentes sociales, familiares o incluso entre pacientes de una misma patología ya sea en un centro médico, en el domicilio del paciente o de un voluntario.

Los métodos directos son bastante objetivos, aunque son caros y no siempre aplicables a la práctica clínica. Además, dan una respuesta simplista de sí o no sin revelar el patrón de no adherencia y sus posibles causas. Se utilizan principalmente en el ámbito de los ensayos clínicos o en algunas patologías con un gran impacto en la salud pública, como es el caso de la tuberculosis. En cuanto a la determinación de los niveles plasmáticos, cabe destacar que puede haber variabilidad interindividual debido a diferencias en la absorción, distribución o metabolismo de los fármacos por lo que la obtención de unos niveles infra o supraterapéuticos de un determinado medicamento no pueden

atribuirse de forma segura a una adherencia inadecuada. En este sentido, en un estudio en pacientes con esquizofrenia, no se encontró ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de fármacos antipsicóticos y las actitudes del paciente hacia la medicación (95).

Por otra parte, si un fármaco tiene una semivida corta, este método no permitiría detectar la “adherencia de bata blanca” que consiste en que el paciente toma la medicación de forma correcta poco antes de la visita médica, pero vuelve a dejarla después de la visita de seguimiento (37,100,101). Cramer *et al* describieron una adherencia promedio del 88% y el 86% justo antes y después de la visita médica, pero la tasa disminuía al 67% al cabo de un mes de la visita (102). Por lo tanto, la determinación bioquímica del fármaco o un marcador puede informarnos de si el paciente tomó recientemente una dosis, pero la información puede ser simplista en cuanto a la adherencia al tratamiento.

En cuanto a la TDO, se ha evaluado en multitud de estudios su efectividad para el control de la tuberculosis, especialmente, cuando la infección es multirresistente a varios fármacos (103–110). A pesar de los resultados positivos de la TDO en muchos estudios (103–105,109), en una revisión Cochrane en la que se incluyeron once ensayos clínicos con un total de 5.662 participantes, la TDO no logró solucionar el problema de la falta de adherencia al tratamiento antituberculoso (111). Los ensayos que compararon la TDO con la autoadministración del tratamiento (5 ensayos con un total de 1.645 participantes) coincidían en que la curación de la enfermedad era baja (rango 41-67%) y la TDO no la mejoraba de forma significativa (RR 1,08; IC95% 0,91-1,27). En un análisis de estos mismos pacientes, pero separados según la frecuencia de contacto con el sistema sanitario y comparándolos con el grupo de autoadministración, se vio que la TDO mejoraba ligeramente la curación cuando el grupo de autoadministración acudía a visita una vez al mes (RR 1,15; IC95% 1,06-1,25), pero cuando se aumentaba la frecuencia de las visitas al centro médico este efecto desaparecía (cada dos semanas: RR 0,96, IC95% 0,83-1,12; visitas semanales: RR 0,90, IC95% 0,68-1,21). Por otra parte, los ensayos que comparaban la TDO domiciliaria llevada a cabo por familiares o trabajadores sociales versus la TDO en un centro médico mostraban que había poca o ninguna diferencia en la curación o finalización del tratamiento (RR 1,02, IC95%

0,88-1,18; y RR 1,04, IC95% 0,91-1,17, respectivamente). Además de estos resultados desfavorables, cabe destacar que uno de los puntos débiles de la TDO es que el paciente puede esconder de forma deliberada la medicación en la cavidad bucal sin tragarla, para luego tirarla cuando deja de ser observado.

Métodos indirectos

Existen distintos tipos de métodos indirectos, siendo el más utilizado la evaluación de la información proporcionada por el paciente o su cuidador a partir de la entrevista clínica o un cuestionario validado. Dentro de este apartado también se incluye el recuento de medicación (generalmente, comprimidos o cápsulas), el uso de dispositivos electrónicos o el análisis de las dispensaciones.

Los métodos indirectos son sencillos, fáciles de aplicar en la práctica clínica diaria y con un menor coste que los métodos directos (a excepción de los dispositivos electrónicos).

Métodos basados en la entrevista clínica

Son los métodos más sencillos para medir la adherencia terapéutica. Consisten en preguntar directamente al paciente sobre la estimación de su adherencia al tratamiento farmacológico, por ejemplo, el porcentaje de dosis que olvida tomar durante un periodo determinado o con qué frecuencia no sigue la pauta prescrita. Alternativamente, también pueden realizarse preguntas al paciente sobre su conocimiento del tratamiento, incluyendo el nombre del medicamento prescrito, la pauta de dosificación y la indicación.

Dentro de este apartado también figura la utilización de cuestionarios para conocer la adherencia autocomunicada. Estos test, generalmente, han sido validados frente a otras medidas (como, por ejemplo, el recuento de comprimidos o el sistema MEMS®) y pueden tener varias versiones tanto para distintas poblaciones como en distintos idiomas. La información que proporciona cada escala o cuestionario puede ser diferente. De este modo, la información obtenida a partir de los cuestionarios puede ser sobre el comportamiento del paciente relativo a la toma de medicación, las barreras y los factores determinantes para

una correcta adherencia terapéutica y/o las creencias asociadas a la adherencia (112). Además, estos cuestionarios pueden analizar la adherencia terapéutica en etapas diferentes: en la iniciación, en la implementación y/o en la discontinuación del tratamiento. Por consiguiente, según qué se quiere analizar y a quién quiere realizarse deberá escogerse un cuestionario u otro (112).

Entre los inconvenientes de los métodos basados en la entrevista clínica están la posibilidad de que el paciente mienta, que olvide datos sobre el correcto cumplimiento o que piense que hace correctamente el tratamiento, pero no sea así (falta de adherencia involuntaria).

A continuación, se describen los principales cuestionarios utilizados en la práctica clínica para evaluar la adherencia terapéutica al tratamiento:

Test de Batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad)

Este cuestionario se basa en que un mayor conocimiento por parte del paciente sobre su enfermedad, representa un mayor cumplimiento. Inicialmente, se utilizó para evaluar la hipertensión, pero hay variantes para diferentes enfermedades crónicas. Se realizan tres preguntas y si el paciente falla en alguna de ellas, se considera que no es adherente.

1. ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida?
2. ¿Se puede controlar con dieta y medicación?
3. Cite 2 o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada.

The Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)

Horne y colaboradores desarrollaron el test BMQ para analizar las creencias de los pacientes sobre la medicación y que pueden influir en la adherencia terapéutica (113). Inicialmente, fue validado en una muestra de 524 pacientes con una gran variedad de patologías (asma, diabetes, enfermedades psiquiátricas, cardíacas, renales, entre otras). Este test se compone de dos secciones: una que evalúa las creencias sobre la medicación en general y consta de 8 ítems (BMQ-General) y otra que valora las opiniones del paciente sobre su

tratamiento específico y consta de 10 ítems (BMQ-Específico). Las dos secciones pueden utilizarse en combinación o por separado. El BMQ-General engloba los factores de “abuso” y “daño”, mientras que el BMQ-Específico incluye las subescalas “necesidad” percibida de la medicación y “preocupación” sobre las consecuencias de la medicación. Esta sección de carácter específico permite su utilización en cualquier grupo diagnóstico y tratamiento sustituyendo los términos “enfermedad” y “medicación” por la denominación específica que corresponda. Cada ítem se evalúa mediante una escala Likert de cinco puntos (siendo 1 “totalmente en desacuerdo”, mientras que 5 corresponde a “totalmente de acuerdo”). Existe una versión española validada de este test (114).

Los mismos autores realizaron un estudio transversal (N=324) en cuatro grandes grupos de patologías crónicas (asmática, renal, cardíaca y oncológica) para relacionar las creencias con la adherencia terapéutica (115). Se observó que una mayor puntuación en la subescala necesidad estaba relacionada con una correcta adherencia terapéutica ($r=0,21$, $p<0,01$), mientras que una mayor puntuación en la subescala preocupación se correlacionaba con una menor adherencia ($r=0,33$, $p<0,01$). En un 17% de la muestra, la puntuación en la subescala preocupación superaba la de necesidad y se observó que en estos pacientes la adherencia era menor ($t=-4,28$, $p<0,001$). Estos resultados fueron confirmados por un metaanálisis, realizado posteriormente, para determinar la relación entre la percepción de necesidad de tratamiento y las preocupaciones por parte del paciente, identificadas a partir de este cuestionario, con la adherencia terapéutica (116). Se incluyeron 94 estudios con un total de 25.072 pacientes con algún tipo de patología crónica. Se observó que una mayor adherencia estaba asociada con unas creencias más fuertes sobre la necesidad de la medicación (OR=1,742; IC95% 1,569- 1,934; $p<0,0001$) y una menor preocupación por el tratamiento (OR=0,504; IC95% 0,450-0,564; $p<0,0001$).

También se ha visto que las creencias sobre la necesidad de medicación dependen del tipo de tratamiento prescrito. De este modo, el efecto de ciertos medicamentos en el alivio o prevención de síntomas severos está relacionado con una percepción de necesidad más alta. Además, aquellas personas que mantienen que la medicación es perjudicial y que se abusa demasiado de ella tienden a mostrar un nivel de preocupación superior sobre su tratamiento (113).

BMQ-GENERAL**Abuso**

Los médicos utilizan demasiados medicamentos.

Los médicos confían demasiado en los medicamentos.

Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos.

Daño

La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando.

La mayoría de medicamentos crean adicción.

Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.

Los medicamentos hacen más mal que bien.

Todos los medicamentos son venenos (tóxicos).

BMQ-ESPECÍFICO**Necesidad**

Actualmente mi salud depende de [medicación].

Mi vida sería imposible sin [medicación].

Sin [medicación] estaría muy enfermo/a.

En el futuro mi salud dependerá de [medicación].

[medicación] impide que mi [enfermedad] empeore.

Preocupación

Me preocupa tener que tomar [medicación].

A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de [medicación].

[medicación] es/son un misterio para mí.

[medicación] trastorna/n mi vida.

A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de [medicación].

Brief Medication Questionnaire (Cuestionario Breve de la Medicación)

Este cuestionario explora el comportamiento del paciente relativo a la toma de medicación y las barreras para la adherencia terapéutica. Consta de tres apartados: uno que analiza el régimen terapéutico en el que se realizan siete preguntas sobre cómo el paciente tomó la medicación la semana anterior; un segundo apartado sobre las creencias, en el que hay dos preguntas sobre los efectos del tratamiento y las molestias que ocasiona; y, finalmente, un tercer

apartado sobre las dificultades potenciales para recordar la toma de medicación (ver anexo 2). Se determinó la validez del cuestionario en 43 pacientes en tratamiento con enalapril o captopril utilizando la monitorización electrónica de adherencia a la medicación (mediante el sistema MEMS®) como método de referencia (117). Entre las ventajas de este test destaca su aplicación para valorar la adherencia en pacientes que toman múltiples medicamentos. Por otra parte, permite identificar diferentes tipos de no adherencia (por ejemplo, permite diferenciar si es un problema esporádico o frecuente), puede ser cumplimentado por el propio paciente y es fácil de usar. Además, al identificar los posibles problemas con el cumplimiento, permite orientar sobre las posibles intervenciones a llevar a cabo. Como inconveniente, a diferencia de otros cuestionarios, requiere un mayor tiempo para su cumplimentación.

Drug Attitude Inventory (DAI o Inventario de Actitudes hacia la Medicación)

Este cuestionario autoaplicado fue desarrollado para estudiar la adherencia terapéutica en el campo de la psiquiatría. Evalúa las actitudes y las creencias relativas a la medicación. Inicialmente, se desarrolló un cuestionario de 30 ítems (DAI-30). Este test fue validado en una muestra de 150 pacientes con esquizofrenia presentando una buena consistencia interna ($\alpha = 0,93$) y una sensibilidad y especificidad del 72% y 63%, respectivamente (118). Sin embargo, una de las críticas que recibió es que su validez se basaba únicamente en el juicio clínico del terapeuta por lo que se podía sobreestimar la adherencia. Existe una versión de 10 ítems que también se ha correlacionado con la adherencia terapéutica y es más utilizada en la práctica clínica (119). La correlación entre las dos versiones del DAI es alta ($r=0,94$) (120).

1. Para mí, lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F
2. Me siento raro/a (como un zombi) con la medicación	V	F
3. Tomo la medicación por decisión propia	V	F
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F
5. La medicación hace que me sienta más cansado/a	V	F
6. Tomo medicación solo cuando estoy enfermo/a	V	F

7. Me siento más normal con medicación	V	F
8. Es antinatural para mi cuerpo y mente estar controlado/a por medicación	V	F
9. Mis pensamientos son más claros con la medicación	V	F
10. Por estar con medicación, puedo prevenir estar enfermo	V	F
Nota: las frases únicamente se refieren a la medicación psiquiátrica que toma el paciente en el momento de contestar el test.		

En la versión DAI-10 hay seis ítems formulados en sentido positivo y cuatro, en sentido negativo. Las afirmaciones deben clasificarse como verdaderas o falsas. Cada respuesta es puntuada como +1 si es correcta o -1 si es incorrecta. La puntuación final va desde -10 a +10. Las puntuaciones más altas indican unas actitudes más positivas hacia la medicación psiquiátrica.

Test de Haynes-Sackett (o test del cumplimiento autocomunicado)

Consiste en preguntar al paciente sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento. En un primer momento, se intenta crear un ambiente de confianza para evitar interrogarlo de forma directa y facilitar que conteste con sinceridad. Se le comenta la dificultad que tienen los pacientes en tomar la medicación utilizando la siguiente frase: *“la mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos”*.

Posteriormente, se realiza al paciente la siguiente pregunta: *“¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?”*. Si el paciente responde afirmativamente, se considera incumplidor. Sin embargo, si la respuesta es negativa no puede descartarse que sea incumplidor por otras causas. Por este motivo, se insistirá preguntándole: *“¿cómo los toma?, ¿todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o rara vez?”*.

Finalmente, se realiza una tercera pregunta para evaluar la respuesta del paciente: *“Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?”*. Si el paciente reconoce que tiene dificultad en alguna de las preguntas, se considera que no es adherente al tratamiento.

Hill-Bone *Compliance Scale*

Este cuestionario solo puede aplicarse a paciente hipertensos. El test analiza las barreras para la adherencia y el comportamiento de los pacientes relativos a tres aspectos del tratamiento antihipertensivo: la ingesta de sodio, el seguimiento de las visitas médicas y la toma de medicación. En total consta de 14 ítems que deben ser respondidos mediante una escala Likert de cuatro puntos (nunca, a veces, muchas veces, siempre).

La escala fue inicialmente validada a nivel de atención primaria en 718 pacientes hipertensos de raza negra, mostrando una buena consistencia interna ($\alpha=0,84$) (121).

1. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva?
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar su medicación antihipertensiva?
3. ¿Con qué frecuencia ingiere comida salada?
4. ¿Con qué frecuencia añade sal o hierbas aromáticas a su comida antes de ingerirla?
5. ¿Con qué frecuencia come comida rápida?
6. ¿Con qué frecuencia coge la siguiente visita antes de salir del centro médico?
7. ¿Con qué frecuencia no acude a las citas programadas?
8. ¿Con qué frecuencia sale del dispensario sin obtener su medicación prescrita?
9. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicación?
10. ¿Con qué frecuencia se salta su medicación antihipertensiva durante 1 o 3 días antes de acudir a la visita?
11. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra bien?
12. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se encuentra mal?
13. ¿Con qué frecuencia toma la medicación antihipertensiva de otra persona?
14. ¿Con qué frecuencia se olvida de tomar su medicación antihipertensiva cuando se preocupa menos de ello?

The Medication Adherence Report Scale (MARS o escala informativa de cumplimiento de la medicación)

Es un cuestionario que consta de 10 preguntas sobre las creencias y las barreras para la adherencia terapéutica. Consiste en una modificación de los cuestionarios DAI (usado tradicionalmente para medir la adherencia en pacientes psiquiátricos) y de Morisky-Green. Este test solo ha sido validado en psicosis (122,123). En el estudio de Thompson resultó tener una fiabilidad superior al DAI, pero menor que el test de Morisky-Green. Por el contrario, tiene una validez comparable al DAI, pero superior al test de Morisky-Green en la muestra de población analizada.

1. ¿Olvida alguna vez tomar la medicación?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No
5. Tomo la medicación solo cuando me encuentro mal.	Sí	No
6. No es natural para mi mente y cuerpo estar controlado por la medicación.	Sí	No
7. Mi pensamiento está más claro si tomo la medicación.	Sí	No
8. Tomando la medicación, prevengo ponerme enfermo.	Sí	No
9. Me noto raro, como un zombi, con la medicación.	Sí	No
10. La medicación hace que me note cansado y lento.	Sí	No

El cuestionario MARS tiene como ventaja el hecho de que no da una información simplista del nivel de adherencia terapéutica, sino que, por ejemplo, una persona que olvida de vez en cuando tomar la medicación obtiene un grado superior de adherencia que el paciente que rechaza completamente tomar la medicación.

Posteriormente, George y colaboradores incluyeron el MARS dentro de un cuestionario con un total de 30 preguntas sobre creencias, experiencias y comportamientos para valorar la adherencia terapéutica en 525 pacientes ambulatorios con EPOC (124).

Test de Morisky-Green

En 1986, Morisky y colaboradores publicaron un cuestionario con cuatro preguntas de respuesta dicotómica sí o no para valorar las barreras para una correcta adherencia terapéutica (125). Inicialmente, fue validado en una muestra de pacientes ambulatorios en tratamiento antihipertensivo (125). En este estudio, la sensibilidad y especificidad del test fueron del 81% y 44%, respectivamente. El coeficiente alfa de Cronbach para medir su consistencia interna fue de 0,61. Desde entonces, este cuestionario también se ha validado en diabetes (126,127), dislipemia (128), enfermedad de Parkinson (129), enfermedad cardiovascular (130), deshabituación tabáquica (131) y en pacientes mayores con patologías crónicas (132). Además, se ha validado en pacientes con bajo nivel educativo. La versión española fue validada por Val Jiménez y colaboradores en una cohorte de pacientes hipertensos (133).

Al ser el test validado en más patologías e implementado en distintos ámbitos clínicos, es el más utilizado en investigación (134,135). En la literatura este test también se denomina *Medication Adherence Questionnaire (MAQ)* o *4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)*.

Este cuestionario consiste en realizar al paciente cuatro preguntas de respuesta dicotómica sí o no sobre sus actitudes ante la medicación de forma entremezclada durante la entrevista clínica. Si las actitudes no son correctas, se asume que el paciente no es adherente al tratamiento. Se considera que el paciente es adherente al tratamiento si responde correctamente las cuatro preguntas, es decir, No/Sí/No/No. Existe una variante del test en el que la segunda pregunta se cambia para que la respuesta sea “No” (133): “¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos a las horas indicadas?”.

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No

En 2008 se publicó una nueva versión del test con ocho preguntas (*8-item Morisky Medication Adherence Scale* o *MMAS-8*) y que fue desarrollada a partir de las cuatro preguntas originales (136). Los cuatro ítems adicionales hacen referencia al comportamiento relativo a la toma de medicación, especialmente, a la infrautilización. Este cuestionario fue validado también en una cohorte de pacientes ambulatorios en tratamiento antihipertensivo. La sensibilidad y especificidad del test fueron del 93% y 53%, respectivamente, con una alfa de Cronbach de 0,83. Las primeras siete preguntas tienen respuesta dicotómica sí o no, mientras que la última se basa en una respuesta en una escala Likert de cinco puntos.

El test de Morisky original y sus posteriores versiones presentan ventajas respecto otros cuestionarios ya que tienen un uso muy generalizado tanto en diferentes patologías, poblaciones como países. Además, tienen una alta concordancia con los datos obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación de la medicación (135). Ambos test son recomendados para su aplicación durante la práctica clínica diaria (137).

The Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)

Este cuestionario fue validado en una amplia cohorte de pacientes españoles con infección por VIH (138). Se basa en el test de Morisky-Green, pero con algunas modificaciones: la pregunta 3 fue eliminada debido a que muchos pacientes VIH positivos son asintomáticos; la pregunta 4 fue reformulada; y se añadieron tres preguntas más para obtener datos más específicos sobre la adherencia terapéutica.

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? (Sí/No).
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? (Sí/No).
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal? (Sí/No).
4. ¿Olvidió tomar la medicación durante el fin de semana? (Sí/No).
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? (A: ninguna; B: 1-2; C: 3-5; D: 6-10; E: más de 10).
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación? (Días: ...).

Se considera que el paciente no es adherente si responde una o varias de las preguntas cualitativas de la siguiente forma: en la 1, sí; en la 2, no; en la 3, sí; y en la 4, sí. Tampoco es adherente si en la pregunta 5 responde C, D o E; o si en la pregunta 6 responde más de 2 días.

La pregunta 5 puede usarse como semicuantitativa ya que asigna un porcentaje de adherencia terapéutica a cada respuesta: A equivale a una adherencia del 95-100%; B, del 85-94%; C, del 65-84%; D, del 30-64%; y, E, inferior al 30%.

Otros test

Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) con el tratamiento antirretroviral

Es una escala desarrollada específicamente para evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral (139). Consta de seis preguntas de respuesta dicotómica Sí/No. Cada respuesta positiva suma 1 punto. Dependiendo del valor obtenido (puntuación de 1 a 6), se identifica un potencial problema de adherencia. Comparado con los registros de dispensación elevada tiene una alta sensibilidad (93%) y especificidad (70%).

1. El paciente acude por medicación de acuerdo a las citas programadas o de manera justificada.
2. El paciente conoce cómo tomar sus medicamentos.
3. El paciente conoce el nombre (marca comercial o principio activo) de los medicamentos que toma.
4. El paciente toma sus medicamentos de forma adecuada respecto a los hábitos, alimentación...
5. Evolución clínica adecuada y valoración subjetiva buena.
6. La cantidad de medicamento que el paciente conserva en su domicilio no supera la cantidad necesaria para 15 días de tratamiento.

Las cuestiones 1 y 2 deben haber sido respondidas afirmativamente de forma simultánea para considerar a un paciente como exento de problemas relacionados con la adherencia. Si cualquiera de las dos respuestas fuera

negativa, la puntuación final obtenida es 1 independientemente del resto de respuestas. Se considera que el paciente es adherente si la puntuación obtenida es ≥ 5 .

Test de la comprobación fingida o *bogus pipeline*

Esta técnica fue utilizada inicialmente por psicólogos para reducir las respuestas falsas durante la recogida de datos comunicados por los propios pacientes (140). Se basa en la idea de que las personas pueden dar respuestas más verdaderas si temen ser descubiertas en caso de mentir. Aplicado a la adherencia terapéutica, consiste en la solicitud al paciente de una muestra de orina con la intención de calcular la cantidad de medicación tomada. En caso de que el paciente pusiera dificultades para su realización y/o manifestara que no toma la medicación, se asume que es incumplidor.

Test de Herrera Carranza

Fue propuesto para mejorar la vigilancia de la adherencia terapéutica en el ámbito de la farmacia comunitaria pero no ha sido validado (141). Si las respuestas son acertadas, se considera que el paciente es adherente.

1. ¿Sabe para qué su médico le ha prescrito tal(es) medicamento(s)?
2. Me gustaría conocer cómo se siente después de terminar por completo su tratamiento.
3. ¿Sabe cómo tiene que tomar su medicación?
4. ¿Ha puesto en conocimiento de su médico la terminación del tratamiento?

Test de Hermes

Es un test de 8 preguntas sobre el tipo de medicación, la dosis y para comprobar si hay alguna situación en la que paciente sea susceptible de omitir alguna dosis.

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para la HTA? (Sí/No).
2. ¿Cuántos comprimidos de este medicamento debe tomar cada día? (Sabe/No sabe).

3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos? (Nunca/A veces/Muchas veces/Siempre).
4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado? (0-1/2 o más).
5. ¿Toma la medicación a la hora indicada? (Sí/No).
6. ¿En alguna ocasión ha dejado de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (No/Sí).
7. Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).
8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).

Son cuestiones valorables la 1, 3, 4 y 8. Si la respuesta es la primera de las dos opciones, se suma 1 punto. Serán cumplidores los pacientes que sumen 3 o 4 puntos.

Recuento de medicación sobrante

Consiste en contar las unidades de dosificación (generalmente, comprimidos o cápsulas) que el paciente ha tomado entre dos citas programadas. Para calcular la ratio de adherencia se compara este número con el número de unidades recibidas por parte del paciente.

Permite calcular el porcentaje de adherencia terapéutica si se conoce la pauta de administración. Para proceder al cálculo debe aplicarse la siguiente fórmula:
[(número de unidades dispensadas – número de unidades remanentes) / (número prescrito de unidades por día x número de días entre las dos visitas)] x 100

Este método ha sido ampliamente validado y se considera que es objetivo y fiable, por lo que tradicionalmente se consideró que era el método de referencia hasta la aparición del MEMS® (17). Es económico y fácil de aplicar, pero puede sobreestimar la adherencia si el paciente deliberadamente se deshace de las unidades de medicación sobrante. También la puede infraestimar ya que utiliza la fecha de dispensación como denominador de la ecuación sin considerar la posibilidad de tener medicación extra en casa. Por otra parte, por sí solo, este método tampoco da información sobre la naturaleza del problema o qué patrón de omisión de dosis sigue el paciente.

Se utiliza habitualmente tanto en el ámbito de la investigación clínica como en la práctica médica diaria (17).

Dispositivos electrónicos

Estos dispositivos para monitorizar la adherencia están incorporados en el envase de la medicación. Reciben el nombre de *Electronic Medication Packaging Devices* o *EMD*. Pueden tener una o varias de las siguientes características: registro de la fecha y hora de apertura del envase, recordatorios audiovisuales para señalar el momento de la toma de la siguiente dosis, pantallas digitales, monitorización a tiempo real y *feed-back* sobre el grado de adherencia. Los datos pueden ser descargados directamente desde el dispositivo o el propio dispositivo puede transferirlos al profesional sanitario o investigador por *wifi*. Actualmente, se han diseñado sistemas para integrar la monitorización electrónica en frascos estándares, blísters, inhaladores o medicación inyectable. Dentro de los más conocidos están los siguientes: *Medication Event Monitoring System* (MEMS®), *Nebulizer Chronolog*®, *Turbo-inhaler computer*®, *Doser*®, *Cerepak*®, *Dosepak*®, etc. Estos sistemas ayudan a identificar si la falta de adherencia es esporádica o continuada.

Se asume que la apertura del frasco o el sistema de embalaje correspondiente representa la toma de medicación, por lo que es un método bastante objetivo y es considerado por algunos el método de referencia actual para medir la adherencia (17).

No obstante, este método no está exento de limitaciones: tiene un alto coste, que hace que se utilice de forma exclusiva en el ámbito de los ensayos clínicos, y no puede descartarse que el paciente haya accionado el dispositivo deliberadamente para simular un patrón de adherencia o de forma accidental sin tomar la medicación. En un estudio en el que se utilizaba el sistema *Nebulizer Chronolog*® (que registraba la fecha, hora y el número de activaciones del inhalador), se observó que un 14% de los pacientes accionaban el dispositivo más de 100 veces en un periodo de 3 horas poco antes de la visita clínica después de un periodo de no utilización (142). Esto se atribuyó a la intención deliberada por aparentar una correcta adherencia al tratamiento.

Análisis de los registros de dispensación

La utilización de los registros de dispensación como fuente de información sobre la adherencia terapéutica ha incrementado drásticamente con la informatización de las prescripciones médicas y con la conexión de las bases de datos de distintos niveles asistenciales (143). Para determinar el grado de adherencia se parte de la asunción que la reposición de la medicación por parte del paciente se corresponde con la toma de medicación y que la medicación es tomada tal y como está prescrita (143). Como ventajas están la sencillez en la obtención de la información, si la dispensación está centralizada, y la evaluación de la adherencia a múltiples tratamientos. Además, permite el análisis de grandes poblaciones de pacientes por lo que su uso está muy extendido en investigación. Sin embargo, como inconvenientes destacan que el medicamento haya sido dispensado no implica que el paciente se lo haya tomado, la posibilidad de discontinuación de un tratamiento por orden médica verbal o la obtención de un tratamiento sin que figure en el plan terapéutico registrado informáticamente (143).

En la tabla 1, constan las diferentes ecuaciones o cálculos del grado de adherencia terapéutica que pueden realizarse a partir de la información obtenida de los registros de dispensación (89).

Tabla 1. Medidas del grado de adherencia calculados a partir de los registros de dispensación de la medicación

Medida	Ecuación
MPR	(Días cubiertos con la medicación dispensada / intervalo de reposición) x 100
Variable dicotómica	No procede (se establece un punto de corte arbitrario)
CMA	Días cubiertos acumulados con la medicación dispensada durante varios intervalos de tiempo / total de días desde el inicio al final del periodo
CMG	Días acumulados sin medicación durante varios intervalos de tiempo / total de días desde el inicio al final del periodo
CSA	Días cubiertos con la medicación dispensada / total de días del intervalo
CSG	Días sin medicación / total de días del intervalo

CMA: *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Acquisition* o medida de la medicación dispensada durante múltiples intervalos; **CMG:** *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Gaps* o medida de la falta de medicación durante múltiples intervalos; **CSA:** *Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition* o medida de la medicación dispensada durante un intervalo; **CSG:** *Continuous, Single Interval Measure of Medication Gaps* o medida de la falta de medicación durante un intervalo; **MPR:** *Medication Possession Ratio* o tasa de posesión de la medicación.

Intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica

Hasta la fecha, ninguna intervención por sí misma ha sido capaz de mejorar la adherencia de forma universal, en todos los pacientes, patologías o contextos. Además, tal y como señalan González y colaboradores, la mayor parte de los estudios para medir la eficacia de una intervención se centran en pacientes con patologías crónicas aisladas (144). Debido a la gran variedad de factores que influyen en la adherencia terapéutica, es necesaria una aproximación multifactorial y el empleo de varias estrategias combinadas (37,145,146). Es importante tener en cuenta que muchos estudios han demostrado que la efectividad de las intervenciones disminuye a lo largo del tiempo, por lo que deberá evaluarse su efectividad de forma periódica.

Otro inconveniente es que, a pesar de la extensa bibliografía sobre la eficacia de distintas intervenciones en la mejora de la adherencia terapéutica, hay poca evidencia sobre su efecto en los resultados clínicos. En la revisión sistemática de Demonceau y colaboradores que incluía 57 estudios que informaban del impacto clínico de las distintas intervenciones analizadas, solo en 8 hubo una diferencia estadísticamente significativa en los resultados clínicos entre el grupo intervención y el grupo control (146).

En la literatura se han utilizado diferentes clasificaciones de las intervenciones para la mejora de la adherencia. Algunos autores las han agrupado en tres categorías: educativas, conductuales o una combinación de ambas (147–150). En la última revisión Cochrane (151), las intervenciones fueron clasificadas según si eran basadas en la simplificación del tratamiento, en un *feed-back* de la monitorización electrónica de la adherencia, en sistemas técnicos recordatorios, en la monitorización del manejo de la enfermedad, en recompensas, de carácter cognitivo-educativas, conductuales o a nivel psicoafectivo y social. Osterberg y Blaschke, por su parte, clasificaron las intervenciones en cuatro categorías: educativas, mejora de las pautas posológicas, ampliación del horario de apertura del centro sanitario y mejora de la comunicación médico-paciente. A continuación, se detallarán los diversos tipos de intervenciones siguiendo las categorías que establecieron van Dulmen y colaboradores en su revisión

sistemática: intervenciones técnicas, conductuales, psicoeducativas, a nivel de soporte social y complejas o combinadas (152).

Intervenciones técnicas

Generalmente, este tipo de intervenciones van dirigidas a la **simplificación del tratamiento** ya sea cambiando la pauta posológica (por ejemplo, reduciendo el número de tomas diarias mediante fórmulas de liberación sostenida), un cambio en la formulación (por ejemplo, un cambio de comprimidos a formulación líquida oral) o la prescripción de medicamentos coformulados en un único comprimido. Hay varios estudios que demuestran que espaciar la pauta posológica favorece la adherencia en pacientes con patologías crónicas (69–71,153). Iskedjan y colaboradores realizaron un metaanálisis para comparar la adherencia entre distintas pautas posológicas (QD= *quaque die* o una vez al día, BID=*bis in die* o dos veces al día, >BID=más de dos veces al día, o MDD=*multiple daily dose* o dosis múltiple diaria) en pacientes con tratamiento antihipertensivo (69). El análisis incluyó 11.485 observaciones: 1.830 del régimen QD; 4.405, BID; 4.147, >2 veces al día (>BID); y 9.655, de MDD. La tasa promedio de adherencia con la pauta QD era significativamente superior que con la MDD (91,4% vs 83,2%; $p<0,001$) y la BID (92,7% vs 87,1%; $p=0,026$). En cuanto a la diferencia entre BID y >BID, el resultado no fue significativo (90,8% vs 86,3%; $p=0,069$). Los autores concluyeron que las pautas de administración en una única dosis diaria presentaban una mejor adherencia. Sin embargo, esta estrategia por sí sola no asegura una adherencia correcta ya que las tasas de adherencia entre los distintos estudios oscilaban entre el 82,9% y el 95,6%. Por el contrario, los resultados del ensayo clínico CASPER (154), diseñado para medir las diferencias en la adherencia terapéutica entre pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en tratamiento con carvedilol de liberación inmediata (pauta BID) o de liberación sostenida (pauta QD), no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia entre la pauta QD versus la BID. Tampoco se observaron diferencias en la adherencia en un estudio que comparaba una pauta QD frente a una pauta MDD en pacientes en tratamiento con fármacos antidepresivos (155).

A nivel de impacto en los resultados clínicos mediante la simplificación de la pauta posológica, Kardas *et al* demostraron que los pacientes tratados con sulfonilureas en una única dosis diaria tenían un mejor control glucémico que los que tomaban la medicación dos veces al día (la diferencia de HbA1c entre los dos grupos era del 0,9%, $p < 0,0001$) (156). No obstante, otro estudio realizado en pacientes con angina de pecho, la toma de nitratos en una única dosis diaria resultó en un incremento del número semanal de episodios de dolor torácico comparado con aquellos pacientes que seguían un régimen de dos veces al día ($0,94 \pm 4,32$ y $0,30 \pm 1,20$, respectivamente, $p < 0,0001$).

Respecto a la utilización de medicamentos coformulados para mejorar la adherencia, el ensayo clínico FOCUS (*Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention*) demostró que era una estrategia válida en pacientes en tratamiento farmacológico después de un IAM (157). En la primera fase del estudio (N=2.118 pacientes) se investigó cuáles eran los factores que intervenían en la adherencia terapéutica en prevención secundaria después de un IAM. La segunda fase (realizada con 695 pacientes que participaron en la fase 1) tenía por objetivo determinar el efecto sobre la adherencia (objetivo primario), la tensión arterial, los niveles de LDL y la seguridad y tolerabilidad de un policomprimido (que contenía 100 mg de ácido acetilsalicílico, 40 mg de simvastatina y 2,5, 5 o 10 mg de ramipril) comparado con la administración de los tres fármacos por separado. En esta segunda fase, los pacientes fueron aleatorizados en uno de los dos grupos. Se determinó el grado de adherencia al final del seguimiento (a los 9 meses) mediante el test de Morisky-Green y el recuento de comprimidos (el nivel de adherencia óptimo con el recuento de comprimidos se fijó entre el 80% y 110%). Para ser considerados adherentes, los pacientes debían cumplir los criterios de adherencia de ambos métodos. En la fase 1, la tasa de adherencia fue del 45,5% y el análisis multivariante mostró que el riesgo de no ser adherente estaba asociado a una menor edad, seguir una pauta terapéutica compleja, sufrir depresión, no disponer de una cobertura médica completa y tener un menor soporte social. En cuanto a la fase 2, el grupo que tomó el policomprimido presentó una adherencia superior que el grupo que tomó los tres medicamentos por separado: 50,8% frente a 41% ($p = 0,019$, ITT) y 65,7% frente a 55,7% ($p = 0,012$; PP). No obstante, no se

observaron diferencias en cuanto al nivel promedio de presión arterial sistólica (129,6 mm Hg vs 128,6 mm Hg), nivel promedio de LDLc (89,9 mg/dl vs 91,7 mg/dl), efectos adversos graves (23 vs 21) o muerte (1 caso o el 0,3% en cada grupo).

Otras estrategias de carácter técnico se basan en la utilización de **sistemas recordatorio**. Existen distintos dispositivos electrónicos o métodos técnicos para recordar la toma de medicación: mensajes de texto a través del móvil, utilización de aplicaciones a través de teléfonos inteligentes o tabletas, dispositivos electrónicos dentro del envase de la medicación (EMD o *electronic medication packaging devices*), etc.

Thakkar y colaboradores realizaron un metaanálisis para determinar el efecto de los **mensajes de texto** en la adherencia terapéutica (158). El análisis agrupado incluyó 2.742 pacientes con alguna patología crónica y la duración mediana de la intervención fue de 12 semanas. El resultado fue que la mensajería de texto a través del móvil doblaba la probabilidad de adherencia al tratamiento (OR 2,11; IC95% 1,52-2,93; $p < 0,001$). Este efecto no variaba por las características del estudio (duración de la intervención o tipo de enfermedad) o por las características del mensaje de texto (personalización, comunicación bidireccional o frecuencia diaria del mensaje de texto). Cabe destacar que, a pesar de ser una cohorte de pacientes crónicos, la edad era relativamente baja (39 años de mediana).

En cuanto a las **aplicaciones sanitarias para teléfonos inteligentes o tabletas**, éstas constituyen una estrategia más reciente, por lo que la literatura que avala su utilización es menos extensa. Para hablar de este tipo de tecnología ha surgido el término *mobile health*, cuya abreviatura es *mHealth*, y consiste en la práctica de la medicina o de la salud pública a través de dispositivos móviles. Una de las barreras que ha surgido para la utilización del *mHealth* es la edad. Diversos estudios demuestran que muchos pacientes rehúsan usar esta tecnología, especialmente cuanto mayor es la edad (159). En cambio, la aceptación es mayor entre la población adolescente (160). Otros posibles inconvenientes son la infraestimación de la adherencia, si el paciente no utiliza la aplicación pero toma la medicación, y la reducción de la utilización de las

aplicaciones al cabo del tiempo (161). Respecto a las posibles ventajas, algunos autores señalan que la tecnología *mHealth* ayuda al empoderamiento de los pacientes en el manejo de su salud, permite enviar mensajes de forma bidireccional entre profesionales sanitarios y pacientes y las intervenciones pueden ser individualizadas en función de las necesidades de cada paciente (envío de recordatorios a una hora concreta a petición del paciente o envío de mensajes motivacionales, por ejemplo) (160,162,163).

En cuanto a los **EMD**, son envases con una alarma que indica cuando debe tomarse la siguiente dosis y/o con un indicador que informa cuando el envase fue abierto por última vez. En un estudio con pacientes hipertensos, el uso de este tipo de envase con alarma mejoraba significativamente la adherencia comparado con el grupo control (95,1% vs 78%, $p < 0,05$). La utilización conjunta de esto con un tensiómetro y una tarjeta para anotar el registro aumentaba la adherencia y reducía de forma significativa la presión arterial (164).

Dentro del apartado de intervenciones técnicas también están la utilización de **pastilleros** y los **sistemas personalizados de dosificación** (SPD). La utilización de pastilleros es un método más económico que los SPD u otros dispositivos electrónicos, por lo que su uso es más generalizado. El SPD es un dispositivo desechable en el que el farmacéutico prepara toda la medicación sólida que toma el paciente en el orden posológico prescrito. Este contenedor identifica mediante colores y pictogramas el día y la toma, así como algunas indicaciones especiales sobre la administración del tratamiento (tomar en ayunas, con líquidos abundantes, etc.). En el estudio de Serra-Prat se evaluó la eficacia del SPD en ancianos polimedicados (≥ 3 fármacos orales) con hipertensión y diabetes (165). Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: grupo intervención (SPD, $N=24$) o grupo control (procedimiento habitual de dispensación de medicamentos, $N=23$). Para medir el grado de adherencia se utilizó el recuento de comprimidos y los test de Haynes-Sackett y de Morisky-Green, que se administraron al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Utilizando el recuento de comprimidos al mes de seguimiento se encontraron diferencias estadísticamente entre los dos grupos: en el grupo intervención solo un 5,0% tenían un cumplimiento $< 90\%$, mientras que en el grupo control era del 57,1% ($p < 0,001$). Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento y utilizando los

cuestionarios anteriormente mencionados, las diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes incumplidores no eran significativas entre los dos grupos: 16,7% vs 23,5% y 5,6% vs 0%, respectivamente. Por lo tanto, la adherencia disminuía a lo largo del tiempo a pesar de la intervención. Además, los autores concluyeron que la mejora de la adherencia no se tradujo en una mejora del control de las enfermedades de base, por lo que en esta cohorte la efectividad de la intervención no tenía relevancia clínica.

Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico aleatorizado REMIND (*Randomized Evaluation to Measure Improvements in Nonadherence from Low-Cost Devices*) cuyo objetivo era evaluar el efecto de tres dispositivos recordatorio de bajo coste en la adherencia terapéutica al tratamiento farmacológico crónico (166). Se incluyeron 53.480 pacientes que tomaban de 1 a 3 fármacos de forma crónica y tenían una adherencia subóptima (considerada como una TPM del 30% al 80%) en los 12 meses previos al inicio del estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos en función de la medicación que tomaban: medicación cardiovascular o para otras patologías crónicas que no fueran depresión (estrato crónico), o bien, medicación antidepresiva (estrato depresión). En cada estrato se separaron los pacientes en dos bloques según si toda la medicación a estudio tenía que ser administrada una vez al día o no. En cada bloque, los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: el grupo control y los tres grupos intervención. Dentro los grupos intervención, el dispositivo electrónico utilizado podía ser: un frasco con un marcador de dos posiciones (para indicar si se había tomado o no la medicación) para cada día de la semana, un frasco con un marcador digital que indicaba cuando se había tomado la última dosis o un pastillero semanal estándar. El grupo control no recibía ninguna notificación ni dispositivo de ayuda. Después de 12 meses de seguimiento, ninguno de los tres dispositivos recordatorio mejoró la adherencia terapéutica. En el estrato crónico, solo el 15,5% de los pacientes asignados al pastillero estándar, el 15,1% asignado al frasco con marcador digital, el 16,3% asignado al frasco con marcador y el 15,1% del grupo control eran adherentes al tratamiento. En el estrato de pacientes con antidepresivos los resultados fueron similares.

Es importante resaltar que, como se ha visto, las intervenciones basadas en el embalaje de los medicamentos (ya sea la utilización de pastilleros o SPD) pueden mejorar la adherencia (167), pero no son útiles para solucionarla cuando la falta de adherencia es intencionada.

Finalmente, también existen ciertas tecnologías utilizadas por los pacientes para medir un resultado clínico que fomentan un mejor autocuidado e indirectamente una correcta adherencia como, por ejemplo, los glucómetros o los tensiómetros (168,169). Además, hay sistemas diseñados para proporcionar un *feed-back* a los pacientes del registro de la monitorización electrónica de la adherencia o de los resultados clínicos obtenidos. Tal y como observaron Delmas *et al* en una cohorte de 2.382 pacientes post-menopáusicas con osteoporosis, el envío de un mensaje cuando los marcadores de remodelado óseo eran correctos (disminución >30%) estaba asociado a un incremento de la persistencia al tratamiento con risedronato (HR=0,71, IC95% 0,53-0,95) (170). Asimismo, independientemente del valor de los marcadores de remodelado, el grupo que recibía un mensaje presentaba una menor incidencia de fracturas vertebrales nuevas a nivel radiológico (OR 0,4, IC95% 0,2-1,0).

Intervenciones conductuales

El siguiente gran grupo de intervenciones son las de tipo conductual, que consisten en cambiar o reforzar el comportamiento de los pacientes y empoderarlos para que participen en su propio cuidado y la resolución de problemas. Esto incluye un cambio a positivo de sus habilidades y rutinas diarias o la individualización del régimen para adaptarlo al estilo de vida del paciente. Algunas de las intervenciones previamente mencionadas también forman parte de este grupo como, por ejemplo, la utilización de pastilleros, calendarios, recordatorios (a través del teléfono, correo electrónico o visitas en el domicilio) o proporcionar un *feed-back* al paciente porque pueden favorecer un cambio conductual.

Por otra parte, algunos estudios y revisiones, como la de Giuffrida y colaboradores (171), han evaluado el efecto de dar una recompensa en la conducta terapéutica del paciente. En esta revisión se incluyeron 11 ensayos

clínicos realizados en Estados Unidos. Las recompensas eran muy variables: desde incentivos económicos de 5 a 1000\$ a pagos en especie en forma de juguetes o vales regalo. En 10 de los 11 estudios, la adherencia mejoró en el grupo que recibía cualquier tipo de incentivo económico comparado con el grupo control (OR >1,0). Los autores concluyeron que proporcionar incentivos económicos puede ser una estrategia coste-efectiva si el beneficio de realizar correctamente el tratamiento es sustancial, no solo para el paciente, sino para la sociedad como, por ejemplo, en el caso de la tuberculosis. Ahora bien, este tipo de intervenciones son controvertidas. En una carta al editor, Raffle y Morgan señalaron, en respuesta a la anterior revisión, que dar una recompensa para promover la adherencia supone una coerción a las personas e impide que decidan por sí mismas si realizar o no un tratamiento (172). Según su punto de vista, las intervenciones para la mejora de la adherencia deberían ir enfocadas al soporte social y emocional del paciente y proporcionar la información necesaria para que valorara por sí mismo los posibles riesgos y beneficios.

Algunos estudios sobre intervenciones conductuales han demostrado que tienen relevancia a nivel clínico. De Bruin realizó un estudio en pacientes infectados por VIH en el que el grupo intervención (que era sometido a técnicas conductuales) tenía un porcentaje superior de pacientes con carga viral indetectable comparado con el grupo control (OR=2,96; $p<0.05$) y esto era debido a la mejora de la adherencia (173). Por otra parte, en una cohorte de pacientes hipertensos, aquellos que recibían terapia supervisada por una enfermera mediante contacto telefónico presentaban mayores reducciones de la presión arterial a los 6 meses de seguimiento que los que recibían la atención habitual ($p<0,05$) (174).

Intervenciones psicoeducativas

Estas intervenciones consisten en proporcionar información ya sea de forma individual o grupal, oral, escrita, a través de soporte audiovisual, vía telefónica, por correo electrónico o visitas al domicilio, entre otras. Están diseñadas para motivar y educar a los pacientes basándose en el concepto que aquellos pacientes que conocen su enfermedad y medicamentos estarán más informados y empoderados y podrán ser más adherentes al tratamiento.

También hay una variante más a nivel psicoafectivo, que se centra en los sentimientos y emociones del paciente. Estas intervenciones se basan en que la cognición del paciente puede ser monitorizada y cambiada, y esto puede facilitar un cambio conductual.

Varios metaanálisis han demostrado que las intervenciones psicoeducativas son efectivas en la mejora de la adherencia terapéutica en patologías crónicas como la diabetes, la hipertensión, la EPOC o el asma (175–178). Estas intervenciones podían consistir en: mejorar la educación del paciente relativa a su condición de salud, realizar terapia cognitiva, desarrollar habilidades conductuales, realizar técnicas de relajación o proporcionar apoyo o consejo de tipo no conductual. El tamaño del efecto fue medido con la “ d_+ ” de Cohen que representa la diferencia de medias estandarizada entre el grupo intervención y el grupo control. Se considera que valores $<0,2$ indican un efecto de pequeño tamaño; a partir de $0,5$, de magnitud moderada; y $\geq 0,8$ indica un efecto de gran magnitud. En estos cuatro metaanálisis, la variable conocimiento del paciente obtuvo un mayor tamaño del efecto, con una $d_+=1,05$ en diabetes (175). Las intervenciones educativas mejoraron la adherencia en asma ($d_+=0,78$), hipertensión ($d_+=0,49$) y EPOC ($d_+=1,76$).

Por otra parte, en estos mismos estudios, las intervenciones educativas mejoraron los resultados clínicos ya que permitieron un mejor control a nivel metabólico (175), de la presión arterial (176), de la disnea en pacientes con EPOC (177) y redujeron el número de ataques asmáticos (178). Sin embargo, a pesar de los efectos positivos sobre la conducta terapéutica, el efecto de estas intervenciones disminuyó a lo largo del tiempo.

Intervenciones a nivel de soporte social

Este tipo de intervenciones pueden venir del propio núcleo familiar (soporte estructural) o a nivel externo (soporte funcional). También puede diferenciarse si es a nivel práctico o a nivel emocional. DiMatteo estudió la relación entre la adherencia terapéutica y el soporte social mediante un metaanálisis de 122 estudios (49). Clasificó el soporte realizado en tres tipos: a nivel práctico, a nivel emocional o no diferenciado. El soporte a nivel práctico fue el que tuvo un efecto

más potente sobre la adherencia terapéutica (OR=3,60; 2,55-5,19; $d_+=0,65$). Además, también se observó que el soporte funcional tenía un efecto mayor en la adherencia terapéutica que el soporte social estructural (el que proviene de la familia), cosa que sugiere que la mera presencia de otras personas no es tan importante como la calidad de las relaciones entre ellas. Así, se obtuvo como resultado que en pacientes que formaban parte de una familia cohesionada, la adherencia era 1,74 veces superior. En cambio, en una familia en conflicto, la adherencia era 1,53 veces inferior.

Intervenciones complejas o combinadas

El metaanálisis de Roter y colaboradores, realizado a partir de 153 estudios, mostró que la combinación de varias estrategias (a nivel cognitivo, conductual y afectivo) era más efectivo para mejorar la adherencia que la utilización de una sola (179). Las intervenciones a nivel afectivo se referían a la relación profesional sanitario-paciente y el nivel de empatía, atención, cuidado, preocupación y soporte que se recibía a través de ella. En otra revisión, Dolder *et al* también concluyeron que era necesaria la combinación de estrategias conductuales, educativas y afectivas, y que la utilización solo de intervenciones educativas era la estrategia menos útil (180).

Por otra parte, hay autores que señalan que es necesario el manejo integrado de varias patologías para conseguir una correcta adherencia terapéutica en todas ellas. En una cohorte de pacientes con hipertensión y depresión, el grupo intervención (en el que se integraba el manejo de las dos patologías) comparado con el grupo control tenía una tasa de adherencia superior, presentaba cifras de presión arterial sistólica y diastólica más bajas y un menor número de síntomas depresivos (181). Los mismos autores realizaron un ensayo clínico sobre el impacto del manejo integrado de la diabetes *mellitus* tipo 2 y la depresión (182). Los resultados fueron que también mejoraba la adherencia y el control de ambas patologías comparado con el grupo control (niveles inferiores de HbA1c y un menor número de síntomas depresivos [$p<0,001$]).

En la última revisión Cochrane sobre intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica se incluyeron un total de 182 ensayos clínicos aleatorizados (151).

En esta revisión se incluían aquellos estudios que tenían un seguimiento $\geq 80\%$ y que determinaban el efecto de la intervención tanto a nivel del grado de adherencia como del resultado clínico. Los estudios eran muy heterogéneos y solo 17 tenían un riesgo muy bajo de sesgo. Los efectos eran inconsistentes entre ellos, aunque los que tenían el riesgo más bajo de sesgo mejoraron tanto la adherencia como los resultados clínicos. Sin embargo, las intervenciones para mejorar la adherencia en las patologías crónicas eran complejas y no muy efectivas. Estas intervenciones, generalmente, consistían en un abordaje individualizado del paciente por parte de profesionales sanitarios “aliados” como los farmacéuticos, ya fuera educando al paciente, asesorándolo (a través de la entrevista motivacional o terapias cognitivas) y/o en el soporte diario. En algunas ocasiones también se incluía el soporte de la familia o amigos.

Demonceau y colaboradores realizaron un metaanálisis para determinar el efecto de diferentes intervenciones sobre la adherencia terapéutica (146). Se incluyeron un total de 79 ensayos, en los cuales la adherencia terapéutica se cuantificaba mediante monitorización electrónica (por ejemplo, envases tipo MEMS®). La mayoría de estudios medían el efecto de una intervención, sin embargo, 5 ensayos tenían 3 o 4 ramas intervención, por lo que el metaanálisis, finalmente, incluyó 87 cohortes o grupos intervención con un total de 5.237 pacientes. Las intervenciones podían tener un solo componente para potenciar la adherencia (n=40) o ser una combinación de varios (entre dos y seis) (n=47). El 38,0% de los estudios incluidos eran en infección por VIH, aunque se incluían 23 patologías diferentes, todas ellas de curso crónico. El número de medicamentos monitorizados variaba entre 1 y 4 en cada paciente (solo en 4 estudios no estaba claro el número) y el 87,4% de los medicamentos monitorizados eran orales. En cuanto al profesional que proporcionaba la intervención para mejorar la adherencia, en el 32,2% de los estudios era personal de enfermería y solo en un 8,0% de los estudios era un farmacéutico. Con respecto a los resultados, los pacientes asignados al grupo intervención tenían un promedio de adherencia del 74,3%, un 14,1% superior al grupo control (60,2%). La metarregresión lineal estimó un incremento del 8,8% en la adherencia cuando la intervención incluía un *feed-back* a los pacientes sobre el resultado de la monitorización electrónica ($p < 0,01$) y un incremento del 5,0%

cuando la intervención incluía un componente cognitivo-educacional ($p=0,02$). Además, el efecto de las intervenciones sobre la adherencia terapéutica disminuía un 1,1% cada mes. El modelo de efectos aleatorios en el metaanálisis (realizado en 48 estudios) confirmó los resultados anteriores y mostró que la adherencia mejoraba en un 19,8% (IC95% 10,7-28,9) cuando los pacientes recibían un *feed-back* sobre la monitorización electrónica realizada. Este incremento era casi el doble que la mejora de la adherencia observada en aquellos estudios que no incluían este tipo de retorno de información (10,3%, IC95% 7,5-13,1; $p<0,01$). En cuanto a los estudios que incorporaban un componente cognitivo o educativo, la mejora de la adherencia era del 16,1% (IC95% 10,7-21,6) comparado con el 10,1% (IC95% 6,6-13,6; $p=0,04$) obtenido en los estudios que no incluían este tipo de intervención. Por consiguiente, los autores de este metaanálisis concluían que, a pesar de la heterogeneidad de los métodos estadísticos y el potencial sesgo de publicación, los resultados apuntaban a que las intervenciones que consistían en proporcionar un retorno a los pacientes sobre la monitorización electrónica de la adherencia y las intervenciones cognitivas o educativas eran estrategias potencialmente efectivas para mejorar la adherencia terapéutica de los pacientes.

La revisión sistemática de Kripalani y colaboradores (145), con unos criterios de inclusión más restrictivos que la de Demonceau (146), también señalaba que la simplificación de la dosificación y proporcionar un retorno a los pacientes sobre su adherencia eran intervenciones efectivas para la mejora la adherencia. Además, observaban que aquellos programas complejos que utilizaban múltiples estrategias para mejorar la adherencia a lo largo del tiempo alcanzaban mejores resultados. Es probable que estas intervenciones más complejas fuesen más efectivas ya que afrontaban un mayor número de barreras para una correcta adherencia.

Por último, cabe destacar que existen algunas revisiones sistemáticas sobre intervenciones para mejorar la adherencia específicamente en pacientes pluripatológicos. En la revisión sistemática de Williams *et al* se incluyeron 8 revisiones que examinaban la eficacia de intervenciones en pacientes con un

mínimo de 3 patologías crónicas (183). De las revisiones incluidas en el análisis, 5 eran en pacientes ≥ 70 años. Todas las intervenciones eran de carácter educativo y conductual y se centraban en el manejo de la polifarmacia y la reducción de los costes sanitarios. En ningún ensayo se valoró la efectividad de las intervenciones psicosociales, es decir, las que incluyen el soporte social u otras variables emocionales. La mayoría de las intervenciones eran realizadas por farmacéuticos, pero la evidencia sobre su efectividad era débil. Los autores concluyen que es necesario estudiar la efectividad de las intervenciones de carácter afectivo sobre todo en pacientes con múltiples comorbilidades.

George y colaboradores publicaron otra revisión sistemática en pacientes ancianos a nivel ambulatorio con un mínimo de tres medicamentos prescritos (184). Como criterios de inclusión, los ensayos debían tener un mínimo de 60 pacientes por grupo, un seguimiento ≥ 4 semanas después de la intervención y la adherencia debía ser medida al inicio y al final del periodo de estudio. En todos los estudios se proporcionó información oral y/o escrita sobre la medicación junto con estrategias conductuales. No todos los ensayos incluían estrategias centradas en el profesional sanitario, aunque en la mayoría se incluía la atención farmacéutica. En solo 4 de los 8 estudios incluidos, la adherencia mejoró de forma significativa como consecuencia de las intervenciones realizadas. Sin embargo, esta mejora era muy variable entre los distintos estudios, oscilando entre un -13,0% y un 55,5%, siendo el promedio del +11,4%. En un estudio, el seguimiento regular programado del paciente junto con la utilización de un SPD fueron estrategias efectivas para mantener la adherencia. En otro, la estrategia que resultó efectiva fue el asesoramiento grupal junto con la entrega de un plan de medicación individual al paciente. La revisión de la medicación por parte del farmacéutico con un enfoque en la simplificación posológica fue efectiva en dos estudios que la evaluaron. Los autores concluyen que, con la evidencia actualmente disponible, la mejora de la adherencia en la población anciana debería abordarse con una combinación de estrategias educativas junto con conductuales.

La gran mayoría de estudios y revisiones previamente mencionados respaldan la utilización combinada de varias estrategias que afronten las posibles barreras del paciente para ser adherente al tratamiento. Además, queda patente que

ninguna estrategia es superior al resto y que su efectividad puede disminuir a lo largo del tiempo.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de enfermedades crónicas está aumentando rápidamente debido al incremento de la esperanza de vida de la población. Esto es especialmente significativo en los países desarrollados. Según datos de la Encuesta de Salud de Catalunya de 2015, el 34,3% de la población general tiene alguna enfermedad o problema de salud crónico o de larga duración. El porcentaje es superior en mujeres e incrementa al aumentar la edad (en la población de 0 a 14 años es del 12,3%, mientras que en la población de ≥ 75 años es del 69,7%) (185). Se estima que aproximadamente un 50% de los pacientes crónicos no son adherentes al tratamiento (2). Por consiguiente, la falta de adherencia es un problema de salud pública ya que está relacionada con una pérdida de efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios (37). Según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, el gasto sanitario en España en 2014 (incluyendo el público y el privado) fue de 95.722 millones de euros que equivale a un 9,2% del PIB (186). El gasto sanitario total por habitante fue de 2.058 euros. En cuanto al gasto farmacéutico público en oficinas de farmacia en España en 2015 fue de 9.533,9 millones de euros, siendo el gasto medio por habitante de 205,4 euros (186). Si se añade el coste de los tratamientos hospitalarios se estima, según datos del Ministerio de Hacienda y Función Pública, que la cifra supera los 20.000 millones de euros anuales (187). Por consiguiente, resulta evidente la necesidad de abordar la adherencia terapéutica para mejorar los resultados clínicos y la sostenibilidad del sistema sanitario ya que no hay nada menos eficiente que no tomar la medicación. Sin embargo, para poder realizar un correcto abordaje y desarrollar estrategias para mejorarla o mantenerla, primero es necesario conocer la situación real del problema en nuestro entorno y conocer qué factores influyen en mayor medida.

La presente tesis doctoral tiene el objetivo de estudiar de una forma detallada los factores relacionados con la adherencia terapéutica en pacientes crónicos procedentes de un área asistencial de la ciudad de Barcelona mediante dos técnicas de investigación complementarias: cualitativa y cuantitativa.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer qué factores influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes del Área Integral de Salud Barcelona Dreta con al menos una patología crónica, combinando una metodología de investigación cualitativa seguida de una cuantitativa.

Objetivos específicos

- A. Para la realización del **estudio cualitativo** se definen los siguientes objetivos:
 - a. Explorar las creencias, experiencias y comportamientos relativos a los tratamientos farmacológicos y a la asistencia sanitaria en una muestra no representativa de la población de estudio.
 - b. Identificar los factores que pueden influir en la adherencia farmacológica de la población de estudio para el diseño posterior de una encuesta en una muestra representativa de la misma población, como base para el abordaje cuantitativo.

- B. Para la realización del **estudio cuantitativo** se definen los siguientes objetivos:
 - a. Determinar el grado de adherencia terapéutica de la población con patología crónica del Área Integral de Salud Barcelona Dreta.
 - b. Contrastar las variables sociodemográficas y las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes adherentes frente a los pacientes con una adherencia subóptima al tratamiento farmacológico.
 - c. Determinar cuáles son los factores predictores independientes de adherencia terapéutica.

- C. A partir de los resultados de ambos estudios se pretende identificar las estrategias de mejora de la adherencia a los tratamientos farmacológicos más adecuadas para la población de pacientes crónicos del Área Integral de Salud Barcelona Dreta.

METODOLOGÍA

Ámbito de estudio

El ámbito de estudio del presente proyecto fue el Área Integral de Salud Barcelona Dreta (AIS BCN Dreta). Según datos de la Generalitat de Catalunya de 2016, esta área consta de una población 403.951 habitantes (de los cuales 92.244 [22,83%] tienen ≥ 65 años). Tiene una superficie de 101,35 km², una densidad de población de 3.985,70 habitantes/km² y está formada por 5 distritos municipales: Dreta Eixample, Guinardó, Gràcia, Sant Martí y Sant Andreu (Figura 2).

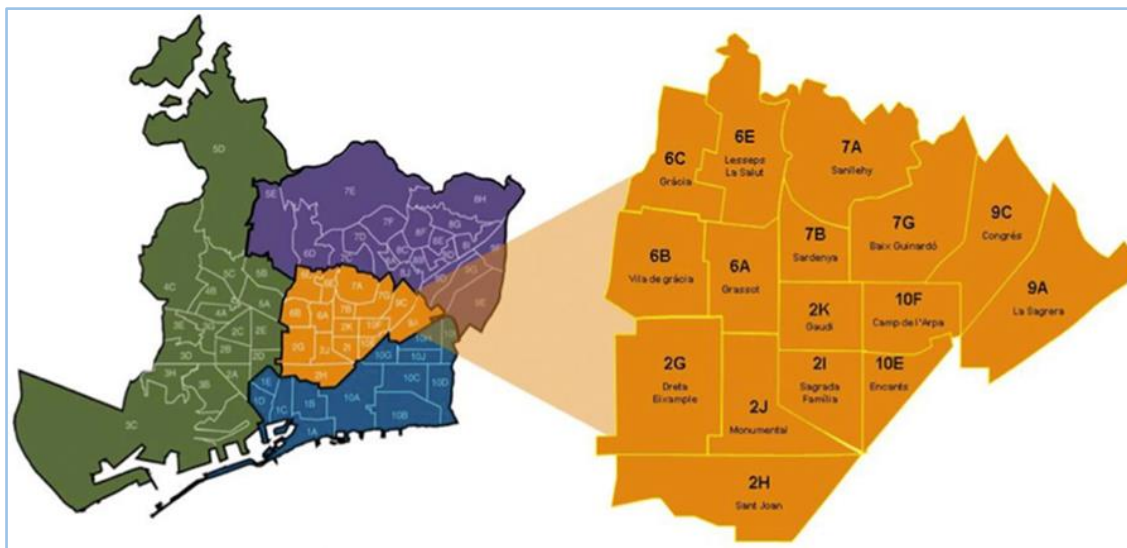


Figura 2. Área Integral de Salud Barcelona Dreta. Fuente: Generalitat de Catalunya. Barcelona Observatori de Tendències de Serveis de Salut (<http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2889/>).

El AIS BCN Dreta tiene distintos proveedores de salud que prestan sus servicios de forma coordinada en el marco territorial de Barcelona Dreta. En la tabla 2, están detallados los recursos sanitarios del AIS BCN Dreta según datos del Registro Centralizado de Asegurados (RCA) 2016.

Tabla 2. Recursos sanitarios del Área Integral de Salud Barcelona Dreta

Atención primaria	Atención farmacéutica
16 EAP	251 oficinas de farmacia
10 CAP	42 ortopedias
4 ASSIR	
Atención extrahospitalaria	Atención hospitalaria
3 centros de rehabilitación	3 hospitales: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Dos de Maig y Fundació Puigvert
2 centros de diálisis	
Atención urgente	Atención sociosanitaria
1 servicio de urgencias hospitalario	6 centros sociosanitarios
2 CUAP	6 PADES
SEM	
Atención salud mental	Atención salud pública
8 CESMA	Vigilancia epidemiológica y ambiental
4 CSMIJ	Prevención y promoción de la salud
3 hospitales de día	Seguridad e higiene de los alimentos
6 centros de día	Sistemas de información de salud
3 CAS	

ASSIR: Centros de Atención Sexual y Reproductiva; CAP: Centros Atención Primaria; CAS: Centro de Atención y Seguimiento de las Drogodependencias; CESMA: Centros de Salud Mental para Adultos; CSMIJ: Centro de Salud Mental Infanto-juvenil; CUAP: Centro de Urgencias de Atención Primaria; EAP: equipos atención primaria; PADES: Programa de Atención Domiciliaria y Equipos de Soporte; y SEM: Servicio de Emergencias Médicas.

Población de estudio

Para participar tanto en los grupos focales del estudio cualitativo como en el estudio cuantitativo se incluyeron pacientes con una edad ≥ 18 años, con al menos una patología crónica y en tratamiento farmacológico. Se excluyeron aquellos pacientes menores de edad, sin ninguna patología crónica, con deterioro cognitivo y/o con enfermedad mental no controlada.

Además, en la primera fase del estudio cualitativo, se realizaron cuatro entrevistas a agentes claves que no eran pacientes, sino tres profesionales sanitarios y un miembro del Observatorio de la Adherencia al Tratamiento.

Estudio cualitativo

El estudio cualitativo se llevó a cabo entre julio de 2014 y febrero de 2015. A través de una revisión exploratoria de la literatura científica se identificaron los agentes clave para una primera aproximación al objetivo de estudio: tres profesionales sanitarios, un experto reconocido en el campo de la adherencia terapéutica y cuatro pacientes con diferente perfil de adherencia al tratamiento farmacológico. En el anexo 3 se recogen las preguntas realizadas durante las entrevistas semiestructuradas.

Estas entrevistas permitieron identificar las dimensiones que debían ser discutidas con los grupos focales, los perfiles de participantes y las unidades de muestreo que podían aportar la información necesaria para el estudio.

Tipo de muestreo de los grupos focales

Se utilizó un muestreo intencionado y teórico basándonos en las necesidades de información identificadas en las entrevistas semiestructuradas. Al ser un estudio de carácter cualitativo no se eligió una muestra con criterios de representatividad estadística sino de representatividad en los discursos ya que se requerían buenos informantes. Este tipo de muestreo permite acercarse a la máxima variabilidad discursiva y recoger significados conceptuales diferentes sobre el fenómeno en estudio.

En el estudio, se optó por incluir hombres y mujeres con distintos grados de comorbilidad atendidos en distintos niveles asistenciales.

Reclutamiento de los pacientes

Aquellos pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad eran reclutados por profesionales sanitarios que actuaban como coinvestigadores o colaboradores del estudio (farmacéuticos del servicio de farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, médicos y enfermeras de atención primaria y farmacéuticos comunitarios). Posteriormente, se contactaba por vía telefónica con los pacientes para saber su disponibilidad de cara a su participación en alguno de los grupos focales.

Conducción de los grupos focales

El objetivo inicial era tener entre 6 y 12 participantes en cada grupo de discusión. Se diseñaron los grupos focales, en la medida de lo posible, según sexo y nivel de comorbilidad. La razón para dividir los grupos según estas dos variables era determinar si la comparación entre un amplio espectro de patologías podía ayudar a determinar el impacto del género y la presencia de comorbilidades en la adherencia terapéutica. Asimismo, al ser un estudio de naturaleza cualitativa, el diseño era emergente y, finalmente, se decidió que también era importante determinar si había divergencias en el discurso entre hombres y mujeres y se condujo un grupo mixto. Se diseñaron un total de cinco grupos focales:

- Grupo mujeres con ≤ 2 patologías crónicas
- Grupo mujeres con > 2 patologías crónicas
- Grupo hombres con ≤ 2 patologías crónicas
- Grupo hombres con > 2 patologías crónicas
- Grupo mixto

La guía con los temas y preguntas que se realizaron para moderar y guiar la discusión durante los grupos focales está incluida en el anexo 4.

Los grupos focales fueron conducidos por dos miembros del equipo investigador que no tenían ninguna relación asistencial con los participantes para no influir en su discurso. Uno de los miembros actuaba como moderador planteando preguntas abiertas a los participantes mientras que el otro era el encargado de

la toma de notas durante el desarrollo de los grupos. Se grabó el audio de todas las sesiones para su posterior transcripción y análisis.

Marco conceptual

Para analizar los resultados de este estudio se han tenido en cuenta distintos marcos teóricos cuyo objetivo es explicar los comportamientos en salud. Ninguna teoría por sí sola es capaz de explicar la falta de adherencia al tratamiento. Por este motivo, se desarrolló un marco conceptual que combinaba aspectos de distintas teorías. Por un lado, están las teorías comunicativas que consideran que una relación de igual a igual entre prescriptor y paciente puede mejorar la adherencia (188). Sin embargo, esta teoría no tiene en cuenta las creencias y actitudes del paciente que también influyen en la adherencia terapéutica (188). Así, las teorías cognitivas, como el **Modelo de Creencias en Salud** (189) y la **Teoría de la Acción Razonada** (190) plantean que las creencias, actitudes y expectativas terapéuticas de los pacientes son determinantes importantes de los comportamientos en salud, como la adherencia terapéutica (191). Además, estas teorías sugieren que los pacientes actúan de la forma en que es más probable conseguir resultados positivos de acuerdo a sus creencias.

Otro de los marcos que se utilizó para el análisis de los resultados fue la teoría de autoregulación, más concretamente, el **Modelo de Autoregulación del sentido común de Leventhal y colaboradores** que unifica aspectos de varias teorías comportamentales desde la perspectiva del paciente (192,193). Este modelo parte de la suposición que los pacientes como individuos activos, desarrollan sus propias teorías en torno a su estado de salud. Es decir, las personas realizan representaciones cognitivas de la enfermedad según cinco dimensiones interrelacionadas:

- **Identidad:** se refiere a la etiqueta (por ejemplo, diabetes, cáncer...) y al conocimiento sobre los síntomas que provoca (p. ej. “El cáncer me provoca dolor óseo”).
- **Causa:** ideas que tiene el paciente sobre la etiología de la enfermedad.

- **Duración:** expectativa del paciente acerca de la evolución y el tiempo que durará la enfermedad (p. ej. “Tengo una enfermedad crónica”).
- **Consecuencias:** percepción del paciente acerca de las implicaciones emocionales, físicas, sociales y económicas que tendrá la enfermedad. Se refiere a las creencias sobre el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de la persona.
- **Control/curación:** se refiere a las creencias del paciente sobre la recuperación y sensación de control respecto a la ejecución de conductas de afrontamiento o sobre la eficacia del tratamiento.

A parte de esta representación cognitiva de la enfermedad, Leventhal y colaboradores propusieron que las personas también realizaban representaciones emocionales de la enfermedad evocando emociones de miedo, enfado, ansiedad o depresión. Por consiguiente, podría decirse que la representación de la enfermedad consta de dos partes: por un lado, la representación cognitiva de la enfermedad (o representación de la amenaza) y, por otro, la representación emocional de la enfermedad (o representación del miedo).

Esta representación de la enfermedad está guiada por tres fuentes básicas de información: la que proviene de fuentes culturales, la que proviene de fuentes sociales (profesionales sanitarios o familiares directos) y la que proviene del propio individuo (que tiene en cuenta su experiencia personal con la enfermedad).

Análisis de los resultados

Se transcribieron literalmente los audios de las entrevistas semiestructuradas y los grupos focales. Para garantizar la confidencialidad de los datos, no se transcribieron los nombres de los participantes, sino que se utilizaron códigos anónimos. En el caso de los grupos focales, también se incluyeron datos contextuales a partir de las notas de campo tomadas durante la interacción de los participantes. Posteriormente, se leyó detenidamente el texto hasta estar familiarizado con los datos. A continuación, se fragmentó el corpus textual, se

identificaron los temas recurrentes y divergencias en los discursos y se crearon categorías temáticas a partir de la información obtenida durante las entrevistas y grupos focales. Cuando se tuvo una visión completa del estudio, los miembros del equipo investigador se reunieron para llegar a un consenso sobre los temas emergentes y crear un marco explicativo a partir de los marcos teóricos considerados. Se utilizó el programa informático Atlas.Ti 5 para facilitar el análisis de los resultados.

Para aumentar la calidad de los resultados del estudio cualitativo reflejados en esta memoria, se siguieron los criterios COREQ para investigación cualitativa, de la misma manera que la declaración CONSORT se utiliza para ensayos clínicos aleatorizados (194).

Estudio cuantitativo

Diseño de la encuesta

A partir de los resultados del estudio cualitativo, se diseñó la encuesta de la fase cuantitativa (anexo 5). Esta encuesta contenía varios apartados:

- **Preguntas generales.** Se realizaban dos preguntas: una sobre el número de medicamentos que el paciente estaba tomando en el momento del estudio (que podían ser tratamientos crónicos o no), y otra sobre cuántos de los medicamentos que estaba tomando eran tratamientos crónicos.
- **Valoración del estado de salud.** Este apartado analizaba la autopercepción del estado de salud de los encuestados en cinco categorías: excelente, muy bueno, bueno, regular o malo.
- **Valoración de la adherencia terapéutica.** Para valorar el grado de adherencia terapéutica de los pacientes se utilizó el test de Morisky-Green (125).
- **Valoración de las creencias terapéuticas.** Este apartado constaba de 17 afirmaciones sobre creencias en relación a los tratamientos farmacológicos, enfermedades crónicas u otras opiniones personales de los pacientes expresados durante los grupos focales. Los participantes

debían contestar su grado de acuerdo o desacuerdo mediante una escala Likert de 5 puntos (siendo 1=totalmente en desacuerdo, 2=en desacuerdo, 3=ni de acuerdo ni en desacuerdo, 4=de acuerdo y 5=totalmente de acuerdo).

- **Valoración de la experiencia terapéutica.** Este apartado constaba de 11 afirmaciones sobre la atención sanitaria recibida u otras experiencias vividas durante el transcurso de una enfermedad crónica. Los participantes debían contestar su grado de acuerdo o desacuerdo mediante la misma escala Likert de 5 puntos que el apartado anterior (siendo 1=totalmente en desacuerdo, 2=en desacuerdo, 3=ni de acuerdo ni en desacuerdo, 4=de acuerdo y 5=totalmente de acuerdo).
- **Valoración del comportamiento terapéutico.** Este apartado constaba de 10 afirmaciones sobre el comportamiento de los pacientes en relación a la toma de medicación y al manejo de su enfermedad. Los participantes debían contestar su grado de acuerdo o desacuerdo según una escala Likert de 5 puntos (siendo 1=nunca, 2=a veces, 3=habitualmente, 4=casi siempre y 5=siempre).
- **Valoración de las medidas para la mejora de la adherencia.** Constaba de una pregunta de respuesta libre sobre qué tipo de ayudas utilizaba el paciente para la toma de medicación.
- **Datos sociodemográficos.** En este apartado se preguntaba la fecha de nacimiento, el género, el estado civil, si el paciente vivía solo o no, el nivel de estudios, la situación laboral y la fecha de respuesta de la encuesta.
- **Observaciones.** Se incluyó un apartado por si el paciente quería añadir cualquier comentario u opinión al respecto.

Reclutamiento de los pacientes

Los pacientes fueron reclutados en oficinas de farmacia y centros de atención primaria del AIS BCN Dreta y el servicio de farmacia hospitalaria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En total participaron 16 oficinas de farmacia y 4 EAP del AIS BCN Dreta. En caso que el candidato cumpliera los criterios de elegibilidad, se le invitaba a participar en el estudio y se le informaba acerca de

los objetivos, metodología y beneficios de su participación (en este caso indirectos y a largo plazo). Una vez había dado su consentimiento informado, se le entregaba la hoja de información del estudio, la encuesta para cumplimentar él mismo en su domicilio y un sobre para su posterior devolución en el mismo punto de reclutamiento. Al ser las encuestas entregadas en un sobre cerrado se garantizaba la anonimidad de los participantes.

El periodo de reclutamiento de las oficinas de farmacia fue del 15/09/2015 al 29/02/2016, el de los equipos de atención primaria del 16/11/2015 al 31/01/2016; y el del servicio de farmacia hospitalaria del 01/08/2015 al 31/12/2015.

Posteriormente, cuando finalizó el periodo de reclutamiento, se recogieron todas las encuestas de los puntos de participación. Las respuestas fueron registradas en una base de datos y analizadas de forma centralizada.

Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta los datos facilitados por el Departament de Salut sobre la población del AIS BCN Dreta y aceptando un intervalo de confianza del 95%, con una precisión del 5% en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0,5, se calculó que la muestra aleatoria requerida era de 905 sujetos. Se consideró una muestra infinita para este cálculo para asegurar la robustez y manejo estadístico de los resultados. Se estimó una tasa de pérdidas aproximada del 55%. Para realizar este cálculo se utilizó el programa GRANMO versión 7.10.

Clasificación de los participantes

Los participantes del estudio cuantitativo fueron distribuidos en dos grupos en función del resultado del test de Morisky-Green: adherentes o no adherentes. Esto permitió conocer las diferencias en las variables sociodemográficas, número de medicamentos y creencias, experiencias y comportamientos terapéuticos entre los pacientes con distinto grado de adherencia a su tratamiento farmacológico crónico.

Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados por el programa IBM - SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corporation Released 2013, Armonk, NY, USA).

Las variables cuantitativas fueron descritas como una media \pm una desviación estándar (DE). Las variables cualitativas fueron expresadas como el porcentaje representativo del total (%). Las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes en relación a la adherencia terapéutica eran variables ordinales debido a que los pacientes contestaban su grado de acuerdo o desacuerdo según una escala Likert de 5 puntos. Fueron descritas como una mediana y una media \pm DE.

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron clasificados en adherentes o no adherentes según el resultado del test de Morisky-Green. En el análisis bivariante de variables categóricas, ordinales o continuas se aplicaron el test Chi-cuadrado (tablas de contingencia), la prueba de Mann-Whitney o el test t de Student, respectivamente.

En aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (adherentes versus no adherentes) se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para identificar si eran predictores independientes de adherencia terapéutica. Para determinar si el modelo era adecuado se comprobó su validez mediante el test Hosmer y Lemeshow y se realizó la curva ROC para determinar el área bajo la curva (AUC).

El Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95% (IC95%) fue utilizado para establecer la magnitud de los efectos y la fuerza de la asociación de los factores independientes de adherencia terapéutica. La significación estadística se consideró con un valor de $p < 0,05$ bilateral.

Consideraciones éticas

Los protocolos de los estudios cualitativo y cuantitativo fueron aprobados por el Comité de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau con los

códigos IIBSP-ADH-2014-16 y IIBSP-ADH-2015-37, respectivamente. Ambos cumplían con la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas.

Los pacientes no percibieron ninguna compensación económica por su participación en el estudio.



Figura 3. Diagrama de los estudios realizados

RESULTADOS

Estudio cualitativo

A continuación, se describen los resultados de las entrevistas semiestructuradas a los agentes clave y de los grupos focales. Al tratarse de una investigación de tipo cualitativo, para apoyar a la síntesis analítica se han incluido fragmentos de las citas más representativas expresadas textualmente por los participantes del estudio en una tabla dentro de cada apartado.

Entrevistas semiestructuradas

En total se realizaron ocho entrevistas semiestructuradas entre julio y septiembre de 2014 a los agentes clave identificados durante la revisión bibliográfica: un médico de atención primaria, una enfermera de atención primaria, una farmacéutica comunitaria, un experto en el campo de la adherencia terapéutica y cuatro pacientes con diferentes grados de adherencia al tratamiento. Los resultados de las entrevistas semiestructuradas se han dividido en dos apartados: los factores modificadores de la adherencia terapéutica y las estrategias identificadas para mejorarla.

Factores modificadores de la adherencia terapéutica

Uno de los factores más importantes en la adherencia terapéutica que señalaron todos los agentes clave, fue la relación entre el profesional sanitario y el paciente. En este sentido, los pacientes entrevistados valoraban positivamente la negociación terapéutica con el prescriptor y la información sobre el tratamiento recibida por parte de él. Consideraban que esto ayudaba a aumentar o mantener la adherencia terapéutica. Por su parte, los profesionales coincidían en señalar la necesidad de proporcionar una información clara y adecuada a los pacientes, explicando la importancia que tiene tomar la medicación de forma correcta. También comentaron que cada vez identifican más un nuevo modelo de paciente

con un rol más proactivo en la búsqueda de información y con un mayor interés por implicarse en la toma de decisiones que afectan a su salud. Los profesionales entrevistados manifestaron que este nuevo modelo de paciente proactivo, generalmente, es más joven. Cabe destacar el hecho que de forma generalizada todos los entrevistados manifestaron que los pacientes más jóvenes son menos adherentes a su tratamiento.

Las entrevistas semiestructuradas también pusieron de manifiesto que cada paciente tiene unas creencias propias que hacen que viva su enfermedad de distinta manera. Estas creencias pueden estar relacionados con miedos del paciente a los posibles efectos secundarios de la medicación o a la gravedad de la enfermedad. Los participantes también expresaron que la falta de adherencia podía ser debida a olvidos. Según el punto de vista de algunos profesionales sanitarios, el paciente no ve la falta de adherencia como un problema, sino como el resultado de un análisis beneficio-riesgo de tomar la medicación y que está relacionado con la percepción de gravedad de la enfermedad que padece. Un paciente opinó que la gravedad era menos percibida por las personas más jóvenes y, como se ha mencionado anteriormente, todos los entrevistados señalaron que la edad influye en la adherencia terapéutica y coincidieron en atribuir a las personas de mayor edad, una mejor adherencia. Algunos de los pacientes manifestaron que el “sentido común” era un elemento clave a la hora de tomar una decisión sobre seguir o no un tratamiento farmacológico. En cuanto al seguimiento de un estilo de vida saludable, de forma general, también fue percibido como un modificador positivo de la adherencia terapéutica, a excepción de un profesional sanitario que expresó que no actuaba como modificador de la conducta y que lo más importante, según su punto de vista, era la conciencia que tiene el paciente sobre la necesidad del tratamiento.

Por otra parte, dos de los factores en los que no hubo consenso entre los participantes fueron el impacto que tienen en la adherencia terapéutica el nivel educativo del paciente y su soporte familiar y/o social. Para dos de los profesionales sanitarios, un nivel educativo superior estaba relacionado con una peor adherencia ya que una mayor educación conducía a actitudes más escépticas hacia la medicina tradicional. Sin embargo, un paciente consideraba que la adherencia terapéutica no dependía de los estudios realizados ni del

soporte familiar o social, sino de la responsabilidad asumida por cada uno. En esta misma línea, se expresó uno de los profesionales sanitarios ya que señaló que un paciente adherente era aquel que adoptaba una actitud responsable. En cuanto al soporte familiar y/o social, para algunos entrevistados, tenía un impacto positivo en la adherencia, pero para otros, o tenía un efecto neutral o incluso la presencia o soporte del cónyuge, por ejemplo, se traducían en una disminución del autocuidado al transferir a la otra persona la responsabilidad del cumplimiento del tratamiento.

Entre los factores relacionados con el propio tratamiento, varios participantes coincidieron en señalar que la complejidad de la pauta terapéutica podía contribuir a una falta de adherencia no intencionada, principalmente en personas mayores. En cambio, sobre la patología varios profesionales opinaron que no es tan importante el tipo de patología sino el curso de duración, siendo el curso crónico un factor que impacta negativamente en la adherencia.

En la tabla 3, se recogen las citas mencionadas por los participantes sobre los factores que influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico.

Tabla 3. Factores modificadores de la adherencia terapéutica identificados en las entrevistas semiestructuradas a los agentes clave

Dimensión	Cita por parte de los participantes
ATENCIÓN SANITARIA	
Relación profesional sanitario - paciente	<p>“Que te impongan una cosa me predispone negativamente a tomar el medicamento, en cambio, si participo en ello, tengo más posibilidades de tomarlo. Y el hecho de aclarar dudas, también” [Paciente 1]</p> <p>“La sintonía que tú encuentras con el médico, que él entienda el miedo que tú estás pasando, esto hace que sigas las pautas que él te da” [Paciente 2]</p> <p>“La confianza en el médico es fundamental para que una persona se tome la medicación” [Paciente 3]</p> <p>“La confianza mutua entre paciente y médico determina y motiva la adherencia” [Experto AT]</p> <p>“Les dije a los profesionales que no quería tomar un antiinflamatorio para el problema de la infección que tengo, y pactamos una solución” [Paciente 1]</p>

<p>Información proporcionada</p>	<p>“Con este perfil de personas [adultos jóvenes], como ellos tienen acceso a mucha información, es importante que tú, como profesional, facilites la información y que les hagas entender la importancia de tomar el medicamento. Si tú no le das información adicional al paciente, él la buscará por su cuenta.” [enfermera AP]</p> <p>“Cada vez que se toma una medicación tendría que haber una pedagogía de aquella medicación, que te expliquen por qué la tomas” [Paciente 2]</p> <p>“Ya sabemos que no hay tiempo, pero a veces es mejor tener un poco de tiempo para explicar la medicación. ¿Por qué no se informa sobre el por qué se tiene que tomar la medicación?” [Paciente 2]</p>
<p>PACIENTE</p>	
<p>Creencias del paciente</p>	<p>“En general, todas las personas tenemos miedo a la medicación” [Paciente 1]</p> <p>“Muchas veces he comprado un tratamiento farmacológico, he leído el prospecto y después no me lo he tomado, porque anteriormente he sufrido efectos adversos y problemas cuando he tomado medicamentos” [Paciente 2]</p> <p>“Cuando tienes un susto importante, coges miedo y haces lo que sea para que no se repita” [Paciente 4]</p> <p>“Si crees que tienes una cosa que es grave, y las otras son secundarias, te tomas seguro la medicación para la enfermedad que tú consideras grave.” [Paciente 3]</p> <p>“No tengo ninguna estrategia para evitar los olvidos, porque no me preocupan: si el cuerpo cree que los necesita, se acuerda.” [Paciente 1]</p> <p>“También hay personas con ideas propias que no se acaban de creer lo que dice el médico. Son las personas que se dedican a medicinas alternativas, y son mayoritariamente adultos jóvenes” [Médico AP]</p>
<p>Edad</p>	<p>“Los jóvenes suelen ser mucho más inconscientes. No se cuidan de la misma manera que las personas mayores” [Paciente 1]</p> <p>“Las personas más mayores tienen más tendencia a controlarse la medicación” [Paciente 4]</p> <p>“En general, la gente joven se piensa que es inmortal, no entienden la importancia de tomar la medicación...cuanto más inmortal te sientes, menos grave crees que es la enfermedad” [Paciente 3]</p>

Género	“Los hombres tienen generalmente más temor que las mujeres [a la medicación]. Y pasan más, no creen mucho en las pastillas” [Paciente 2]
Nivel educativo	<p>“El segmento poblacional más joven o maduro y con estudios superiores tiene un menor grado de adherencia terapéutica” [Experto AT]</p> <p>“El nivel educativo influye en la adherencia, pero paradójicamente este grupo de adultos jóvenes más escépticos con la medicina tradicional tienen en general un nivel educativo alto” [Médico AP]</p> <p>“El nivel educativo no es tan importante. Hay personas mayores sin estudios que tienen mucho sentido común, y hay gente joven con estudios, pero sin sentido común. El sentido común es lo más importante” [Paciente 2]</p>
Seguimiento estilo de vida saludable	<p>“Una persona que cuida la alimentación y hace deporte, es más organizado y por lo tanto se toma la medicación a su hora, cuando toca” [Paciente 4]</p> <p>“Parecería que la adherencia está ligada a unos estilos de vida saludables” [Médico AP]</p> <p>“Una buena adherencia no está relacionada con el seguimiento de unos estilos de vida saludables.” [Farmacéutica]</p>
Actitudes del paciente	<p>“Yo, en cuanto estoy bien y veo que no necesito el medicamento, lo dejo” [Paciente 1]</p> <p>“Si son cosas banales, procuras ajustar la dosis hasta que te encuentres bien” [Paciente 3]</p> <p>“Alguna vez me he olvidado de la toma la medicación de la noche, porque he salido, llegas tarde y no la tomas” [Paciente 2]</p> <p>“Lo que más importa es el nivel de conciencia personal, más que el nivel educativo o la edad” [Farmacéutica]</p> <p>“El paciente adherente es una persona motivada, consciente y responsable” [Farmacéutica]</p>
SOPORTE FAMILIAR Y/O SOCIAL	
	<p>“El paciente no adherente será mayoritariamente un hombre, de unos 60 años, casado o viviendo en pareja, y con otros hábitos tóxicos. Creo que normalmente los hombres casados dejan la atención de su enfermedad a su pareja” [Enfermera AP]</p> <p>“También ayuda a que te tomes la medicación la presión de la familia, que esté encima y estén pendientes de que no se te</p>

	<p>olviden las pastillas. Si hay alguien en casa que te ayuda y está pendiente, siempre es positivo” [Paciente 4]</p> <p>“Hay algunos factores del propio paciente que favorecen la adherencia, como la estabilidad en su vida. Cuando sucede alguna cosa (un accidente, una separación...), la adherencia se resiente” [Enfermera AP]</p> <p>“Aquellos pacientes que conviven en relación de pareja y/o con cuidadores tienden a hacer mejor adherencia que aquellos que viven solos” [Experto AT]</p> <p>“Para las personas mayores que viven solas es más difícil, si además tienen problemas de memoria...si tienes una persona que te recuerda que has de tomar la medicación, y eres un poco despistado, esto ayuda.” [Paciente 3]</p> <p>“[La adherencia] depende de la responsabilidad de cada persona. Es igual que esté sola, con gente en casa...” [Paciente 2]</p>
--	--

TRATAMIENTO

	<p>“Cuando el tratamiento es complejo, hay más errores que falta de adherencia” [Enfermera]</p> <p>“Que te cambien el color, y hay pastillas que se parecen un poco a otras, puedes tener dudas” [Paciente 2]</p> <p>“Cuanto más complejo [es el tratamiento], más difícil es organizarse para hacerlo bien” [Médico AP]</p>
--	--

PATOLOGÍA

	<p>“La gravedad y sobre todo la percepción social de la enfermedad también influyen en la adherencia” [Médico AP]</p> <p>“En los procesos agudos suele haber buena adherencia, porque el paciente se encuentra mal. El problema de adherencia se da en personas con tratamientos largos y en personas con enfermedades crónicas” [Enfermera AP]</p> <p>“Y de cara a la adherencia, no tiene tanta importancia el hecho de que la enfermedad sea sintomática o no, como el hecho de que sea aguda o crónica” [Médico AP]</p>
--	---

AP: atención primaria; AT: adherencia terapéutica

Estrategias para la mejora de la adherencia terapéutica

Los profesionales sanitarios reconocieron la insuficiente atención prestada a la adherencia terapéutica durante las visitas a los pacientes. La entrevista clínica fue considerada una herramienta de vital importancia para conocer posibles

errores en la toma de medicación o la conducta adoptada por parte del paciente. Además, mencionaron que podía constituir una estrategia de motivación para los pacientes, ayudando a mejorar de esta manera la adherencia. Entre otras posibles soluciones para incrementarla, los profesionales y algunos de los pacientes mencionaron la necesidad de la negociación terapéutica y proporcionar información de calidad a los pacientes. También surgió de manera más o menos explícita la necesidad de una aproximación interdisciplinar, es decir, que los distintos profesionales sanitarios que atienden al paciente (personal médico, de enfermería y farmacéutico) estuvieran implicados de forma conjunta en la adherencia terapéutica. Por su parte, algunos de los pacientes comentaron la utilidad en determinadas ocasiones de los SPD para facilitar la adherencia a los tratamientos farmacológicos. En la tabla 4, se recogen las citas expresadas por los participantes y referidas a las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica.

Tabla 4. Estrategias para la mejora de la adherencia terapéutica identificadas durante las entrevistas semiestructuradas a los agentes clave

Estrategia	Cita por parte de los participantes
<p>Implicación y coordinación de todos los profesionales sanitarios</p>	<p>“La adherencia es un tema capital por el que a veces los profesionales pasamos de puntillas” [Médico AP]</p> <p>“Por lo que hace a los reforzadores de la adherencia, el principal es la coordinación terapéutica a tres bandas y el trabajo en sinergia: médico, el que podría ser considerado como el farmacéutico de cabecera y la enfermera” [Experto AT]</p> <p>“Es necesario trabajar con equipos interdisciplinares” [Farmacéutica]</p> <p>“Quizás podríamos integrar todavía más al personal de enfermería en la adherencia terapéutica” [Experto AT]</p> <p>“Si los farmacéuticos trabajásemos en el tema de la adherencia, se arreglarían muchos problemas” [Farmacéutica]</p>
<p>Entrevista clínica</p>	<p>En las personas jóvenes, es importante intentar hablar para que tomen conciencia de las</p>

	<p>consecuencias de no tomar la medicación. La entrevista clínica es importante” [Médico AP]</p> <p>“Tampoco hay educación sanitaria de calidad. El profesional sanitario no sabe trabajar la motivación. En lugar de dar órdenes, debería hacer una entrevista motivacional para que el paciente se viera implicado en su tratamiento y asumiera compromisos” [Farmacéutica]</p>
Proporcionar información acerca de los tratamientos	<p>“Informar al paciente favoreciendo la negociación terapéutica, [...] y verificar que el paciente tiene toda la información necesaria y ha comprendido y asimilado la información correctamente” [Experto AT]</p>
Ayudas técnicas	<p>“Hay farmacias que te preparan los blísters, esto es un adelanto para que la gente no se líe” [Paciente 4]</p> <p>“El blíster facilita la toma de la medicación, pero en las personas mayores tiene que haber alguien que lo supervise, porque si no estas personas pueden cometer errores” [Paciente 2]</p>

AP: atención primaria; AT: adherencia terapéutica

Los resultados de las entrevistas semiestructuradas, además de ayudar a entender el objeto de estudio, la adherencia terapéutica, también sirvieron como base para el diseño de la guía de discusión durante los grupos focales (anexo 4).

Grupos focales

Sesenta y cinco pacientes fueron reclutados inicialmente para participar en los grupos focales. En el momento de organizar los grupos, dieciséis declinaron participar, mientras que no se pudo contactar con trece candidatos. Finalmente, 36 personas participaron en los cinco grupos de discusión (19 varones y 17 mujeres) entre diciembre de 2014 y febrero de 2015. Los participantes de este estudio tenían entre 39 y 90 años (edad promedio: 65 años) y el número promedio de comorbilidades fue de 2,3 (rango 1-7). En la tabla 5 se muestran las características de todos los participantes.

Tabla 5. Características de los participantes en los grupos focales

	Género	Edad (años)	Patología/s
VARONES CON ≤2 COMORBILIDADES			
Participante 1	V	81	Diabetes
Participante 2	V	46	Infección por VIH y trastorno ansioso depresivo
Participante 3	V	47	Cardiopatía isquémica y trastorno de ansiedad generalizada
Participante 4	V	62	Enfermedad de Parkinson
Participante 5	V	66	Cáncer colorectal
Participante 6	M	44	Epilepsia
Participante 7	V	74	Diabetes y trastorno bipolar
VARONES CON >2 COMORBILIDADES			
Participante 8	V	61	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y arritmia cardíaca
Participante 9	V	71	Enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica e hipotiroidismo
Participante 10	V	63	Cáncer de próstata, asma, hipertensión, arritmia cardíaca e hiperuricemia
Participante 11	M	71	Bronquiectasias, hipertensión y dislipidemia
Participante 12	V	70	Enfermedad de Parkinson
Participante 13	V	75	Enfermedad de Parkinson, cardiopatía isquémica, diabetes, dislipidemia y depresión
Participante 14	V	77	Hipertensión, dislipidemia y diabetes
Participante 15	V	72	Hipertensión, hiperuricemia, ansiedad, hernia de hiato y antecedentes de cáncer de próstata y melanoma en remisión
Participante 16	V	63	Mieloma múltiple y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
MUJERES CON ≤2 COMORBILIDADES			
Participante 17	M	41	Artritis reumatoide

RESULTADOS

Participante 18	M	59	Enfermedad de Crohn e hipertensión
Participante 19	M	79	Osteoporosis
Participante 20	M	40	Espondilitis anquilosante
Participante 21	M	39	Leucemia mieloide crónica e hipotiroidismo
Participante 22	M	48	Leucemia mieloide crónica y fibromialgia
Participante 23	M	76	Diabetes e hipertensión
Participante 24	M	80	Diabetes

MUJERES CON >2 COMORBILIDADES

Participante 25	M	47	Leucemia mieloide crónica, trastorno ansioso depresivo, fibromialgia y fatiga crónica
Participante 26	M	63	Enfermedad de Crohn e hipertensión
Participante 27	M	90	Leucemia mielomonocítica crónica, dislipidemia, hipertensión, diabetes, glaucoma, osteoporosis y úlcera gástrica.
Participante 28	M	69	Diabetes, hipertensión y hernia discal
Participante 29	M	69	Hipotiroidismo y diabetes
Participante 30	M	73	Enfermedad de Parkinson

GRUPO MIXTO

Participante 31	M	74	Depresión
Participante 32	M	66	Epilepsia, ictus e hipotiroidismo
Participante 33	V	78	Cardiopatía isquémica y artrosis
Participante 34	V	80	Ictus, hipertensión, depresión y artrosis
Participante 35	M	80	Artrosis e insuficiencia renal crónica
Participante 36	V	57	Insuficiencia renal crónica e hipertensión

Los resultados de los grupos focales fueron estructurados en tres apartados:

- Creencias de los pacientes
- Experiencia sanitaria de los pacientes
- Comportamientos relativos a la salud.

Al tratarse de una investigación de tipo cualitativo, para apoyar la síntesis analítica se han incluido fragmentos de las citas más representativas expresadas por los participantes del estudio en una tabla dentro de cada apartado.

Creencias de los pacientes

Los pacientes con más de una patología crónica manifestaban percibir una de sus enfermedades como principal (al ser la que más afectaba a su calidad de vida o amenazaba su supervivencia) y la adherencia terapéutica para tratarla solía ser superior. En algunas ocasiones, los participantes del estudio explicaban que tomaban decisiones basándose en el efecto que percibían del tratamiento farmacológico. Las creencias que afectaban la adherencia terapéutica expresadas por los pacientes eran relativas a los fármacos, la prescripción farmacológica, expectativas de la efectividad del tratamiento y sobre el uso de terapias alternativas o complementarias.

Algunos de ellos expresaron tener creencias que les conducían a un comportamiento no adherente ya que consideraban los medicamentos como productos químicos o tóxicos y causantes de un círculo vicioso. Algún paciente expresó su confianza en la recuperación orgánica espontánea a pesar de no seguir ningún tratamiento.

Los pacientes mostraron una clara preferencia por no tomar ningún tratamiento farmacológico, pero lo aceptaban con cierta actitud de derrota y resignación. Consideraban que la medicación es prescrita de forma rutinaria y que los profesionales sanitarios no suelen contemplar cambios en el estado de salud para reducir la dosis de los medicamentos. Tenían la sensación que, en cierta manera, la prescripción de un medicamento era debida a una falta de tiempo o recursos para otro tipo de tratamientos.

Algunos pacientes identificaron la polimedicación como una tendencia impuesta por nuestro sistema sanitario que se opone a la individualización de las terapias. Los pacientes polimedicados expresaron su deseo de priorizar aquellos fármacos considerados esenciales para la supervivencia y para mantener una buena calidad de vida. Desde su punto de vista, los médicos prescriptores

deberían revisar periódicamente el tratamiento para valorar la necesidad de continuar la misma pauta o cambiarla. Además, algunos pacientes expresaron su disconformidad con la transferencia de responsabilidad que consideran que está ocurriendo actualmente en el sistema sanitario y en el que creen que se atribuye la presencia de enfermedad a una falta de actitudes preventivas y/o de autocuidado.

Otro de los factores que se pudo identificar como influyente en la conducta de adherencia terapéutica era la expectativa del paciente sobre los resultados del tratamiento. En este sentido, muchos participantes del estudio eran conscientes que su enfermedad era incurable, pero esperaban una mejora de su calidad de vida. Por consiguiente, a pesar de tener inicialmente cierto escepticismo o reluctancia hacia el tratamiento, si percibían que su estado de salud era bueno, su confianza en el tratamiento era sólida.

Aunque no fue una opinión generalizada, algunos pacientes comentaron sobre el posible uso de terapias no farmacológicas. Según su confianza en los medicamentos tradicionales, denominaban estas terapias alternativas o complementarias. En algunos casos, el uso de estos tratamientos fue debido a la percepción subjetiva de ineficacia del tratamiento farmacológico y un empeoramiento de la calidad de vida del paciente.

En la tabla 6 se muestran las citas expresadas por los participantes relativas a sus creencias.

Tabla 6. Creencias de los pacientes participantes en los grupos focales respecto a la adherencia terapéutica

Factores influyentes de la adherencia terapéutica	Cita por parte de los participantes
Percepción de una enfermedad principal	“Me daría un 10 en lo que creo que es esencial. Y después me pondría un suspenso en el que pienso que es accesorio” [Participante 5]
Creencias sobre la prescripción farmacológica	<p>“No soy cumplidora porque... yo pienso que no me gusta nada ser dependiente de los medicamentos” [Participante 35]</p> <p>“Yo también entiendo una cosa: el médico tiene una serie de minutos para atender por paciente y, bueno, pues lo lógico en mi caso sería, con el tema de la ansiedad, sería un tratamiento psicológico o psiquiátrico, o lo que sea, pero esto es impensable. Entonces te van dando pastillas y bueno, vas sobreviviendo” [Participante 15]</p> <p>“Pero hay otras cosas que te dan y podrían evitarse. Y no tomar esto de por vida. O a la mejor sí que es de por vida, pero en vez de diez a lo mejor te podrías tomar cinco. Buscar el equilibrio, pero no esta tendencia que parece que hay a empastillarnos” [Participante 5]</p>
Creencias sobre los fármacos y enfermedades	<p>“Porque el organismo si le vas dando pastillas se vuelve vago” [Participante 7]</p> <p>“Es como una adicción al final, una dependencia completa a los medicamentos” [Participante 32]</p> <p>“Yo, francamente, creo que me estoy intoxicando con los medicamentos que tomo” [Participante 23]</p> <p>“Como todo está correcto, incluso he decidido probar de dejarlo. Porque personalmente pienso que la enfermedad, del mismo modo que el organismo enferma, pues posiblemente genere para recuperarse” [Participante 18]</p> <p>“Porque ahora se ha puesto muy de moda que todo lo que te pasa es culpa tuya. O sea, si tú estás enfermo, si tú tienes un cáncer es porque seguro que no has llevado buena vida” [Participante 10]</p>

<p>Expectativas de los resultados del tratamiento</p>	<p>“Sé que, si me los tomo, me encuentro bien, seguro” [Participante 34]</p> <p>“Espero llegar a ser una viejita y estar en condiciones, en la medida de lo posible, y sé que esto se va a lograr gracias a los medicamentos” [Participante 20]</p> <p>“Soy muy reacio a tomar cualquier medicamento” [Participante 21]</p> <p>“Para mí, tomar un tratamiento es como una derrota” [Participante 15]</p>
<p>Confianza en tratamientos no farmacológicos</p>	<p>“Si yo encontrara algún médico que me orientara a tomar cosas naturales, yo, la medicación, cuanto menos me tome, mejor” [Participante 28]</p> <p>“No es solo el hecho de decir, sí, las medicinas alternativas pueden ir bien, pero yo las encuentro como complementarias, no como sustitutivas...” [Participante 3]</p>

Experiencia sanitaria del paciente

La mayor parte de los pacientes expresaron la importancia de la **relación médico-paciente**, convirtiéndose en un factor central de la adherencia terapéutica. La confianza del paciente en el tratamiento podía variar según como percibían la actitud del prescriptor, especialmente, en las fases iniciales. Una vez la desconfianza se instauraba, los pacientes eran más propicios a tener actitudes escépticas y una conducta no adherente.

Otro dato subrayado por los pacientes fue la persistencia de un **modelo paternalista en la relación médico-paciente** que era considerado como una de las principales barreras para que el paciente asumiera la responsabilidad de su tratamiento. Consideraban que los médicos especialistas eran muy buenos profesionales desde el punto de vista clínico, pero con muy poca empatía hacia los pacientes. Además, en el estudio, algunos pacientes pusieron de manifiesto una falta de negociación terapéutica durante las visitas médicas. Es decir, que los pacientes querían adquirir responsabilidades sobre su tratamiento farmacológico, pero bajo la supervisión del profesional sanitario. Por este motivo, se propuso la alianza terapéutica como una estrategia para empoderarlos.

Los pacientes participantes apreciaban aquellos tratamientos que permitían tener una mayor autonomía. Consideraban que, al sufrir una patología crónica, la conciliación entre la medicación y la vida diaria influía en la adherencia terapéutica, sobre todo en aquellos pacientes con menos comorbilidades debido a constantes desplazamientos hacia los centros sanitarios. Además, les preocupaba el impacto del tratamiento en su carrera profesional y su vida familiar.

La percepción de control de la enfermedad en la población de estudio motivó una mayor adherencia terapéutica especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades. Además, en este subgrupo de pacientes si el tratamiento no se acompañaba de una percepción de efectividad terapéutica, su motivación podía disminuir, así como su adherencia al tratamiento.

Las características del tratamiento como la forma de dosificación de los medicamentos, la polimedicación o "*pill burden*" y la presencia de efectos adversos también fueron identificadas como factores modificadores de la conducta terapéutica. Aquellos tratamientos que modificaban la apariencia física (como un incremento del peso) eran considerados por varias participantes como causas de no adherencia. La complejidad terapéutica en aquellos pacientes polimedcados y gran comorbilidad fue además una causa de no adherencia de tipo no intencional.

Los pacientes del estudio reclamaron de forma mayoritaria recibir más educación sobre el tratamiento y/o enfermedad ya que lo identificaban como un factor contribuyente a la adherencia terapéutica. Muchos pacientes expresaron que una falta de conocimiento sobre cómo funciona su medicación o sus posibles efectos adversos incrementaba su miedo a la naturaleza de los fármacos y su desconfianza hacia la medicina. En este sentido, recibir información sobre la medicación y manejo de su patología por parte de los profesionales sanitarios era muy bien valorado ya que aumentaba la confianza de los pacientes hacia el tratamiento y les permitía manejar mejor su enfermedad. Además, los pacientes expresaron un claro interés en participar en la toma de decisiones sobre sus condiciones de salud si la información recibida era adecuada.

El soporte recibido por parte de la familia y del entorno social también eran muy importantes para muchos de los participantes del estudio porque les ayudaba en el control de la enfermedad. Este soporte no era en términos de ayuda en la administración del tratamiento, sino de acompañamiento. En algunas ocasiones, el soporte provenía de pacientes en situaciones similares. Solo un paciente, de forma contraria a la mayoría, expresó que la sociedad actual espera que los pacientes crónicos hagan una vida normal, aunque su cuerpo no lo permita.

En la tabla 7 se muestran las citas expresadas por los participantes durante los grupos focales relativas a su experiencia sanitaria.

Tabla 7. *Experiencia sanitaria de los pacientes participantes en los grupos focales*

Factores influyentes de la adherencia terapéutica	Cita por parte de los participantes
<p>Relación médico-paciente</p>	<p>“Yo como soy tan escéptica con respecto a los neurólogos, pues eh... ah... estoy bajándome la medicación yo sola” [Participante 6]</p> <p>“No consiguen que el enfermo asuma su parte de responsabilidad frente a la enfermedad porque en realidad la toman ellos: “<i>Yo soy el qué</i>” o “<i>aquí tienes esto</i>”. No ayuda que ese fármaco sea asimilado. Incluso a veces, como en mi caso, ayuda a que se abandone” [Participante 5]</p> <p>“Quizá tendrían que gastar cinco o diez minutos en terminar de explicar a la persona enferma [...] Bueno, intentar en palabras sencillas explicar qué hará ese fármaco y no “<i>tómame esto por Real Decreto</i>” [Participante 5]</p> <p>“La sensación de entrar en la consulta e irme peor, para mí eso es lo peor que puede ocurrir. Yo pienso que tratamiento, medicación y el tratamiento del médico también va todo muy, muy relacionado” [Participante 2]</p> <p>“He notado cosas que no eran normales y a mí no me ha dicho nadie. Cuando desconoces lo que te está ocurriendo, claro, desconfías ya del médico, del tratamiento y de todo el conjunto” [Participante 2]</p> <p>“Considero que son muy buenos profesionales, pero en cuanto a la atención al enfermo, no” [Participante 22]</p>

<p>Falta de soporte emocional durante las visitas médicas</p>	<p>“Necesitamos más apoyo emocional, no solo físico para darnos las pastillitas o hacernos las pruebas, sino que escuchen al paciente” [Participante 6]</p> <p>“Hay un componente emocional y, a veces se trata y, a veces, no. A mí que me lo han tratado, puedo decir que no es que sea necesario, sino que es imprescindible” [Participante 3]</p> <p>“A mí me gustaría encontrar algo más abocado a la persona... tener en cuenta que la persona es un todo” [Participante 35]</p>
<p>Autonomía del paciente</p>	<p>“Me abrieron una puerta que ha sido fantástica. Este tratamiento no hace mucho que siempre tenía que hacerse en el hospital, pero ahora también lo puedes hacer con una pluma (que dicen ellos) y te lo puedes poner en casa. A mí me han dado muchísima autonomía. Es muy diferente que perder todo el día para venir a hacer el tratamiento” [Participante 18]</p> <p>“A nivel laboral es un estrés porque tienes que venir al hospital [...]. Pues es una preocupación y frena mucho el crecimiento laboral” [Participante 20]</p>
<p>Percepción del paciente de control de la enfermedad</p>	<p>“La única cosa que te sirve es saber que lo haces bien, que tienes la enfermedad controlada y que puedes hacer una vida más o menos normal, pero con dificultades” [Participante 22]</p> <p>“Los resultados no coordinan con lo que tomo y hago, y esto me pone nerviosa. Hago mucho sacrificio y pienso: ¿por qué?” [Participante 29]</p>
<p>Características del tratamiento</p>	<p>“Tengo que tomar la medicación una hora antes de comer o dos horas después. Si por la noche estás fuera, tienes que calcular a qué hora paras de comer y calcular dos horas” [Participante 25]</p> <p>“No nos gusta estar pendientes de los horarios” [Participante 34]</p>
<p>Educación sanitaria del paciente</p>	<p>“Yo quiero saber lo que estoy tomando, porqué y qué me puede ocurrir y saber cómo funciona. Si no hay comunicación ni información pues uno llega a la conclusión ésta: pues yo no tomo nada o esto lo dejo por mi cuenta” [Participante 2]</p>

	“Hay una falta de explicación del porqué te dan eso y cuáles son sus efectos” [Participante 2]
Soporte familiar y social	<p>“El tratamiento con personas es una de las cosas que me ha ayudado mucho” [Participante 19]</p> <p>“En mi caso, probablemente me habría ayudado mucho más haber conocido a algún chaval que también hubiera sido epiléptico y así nos hubiéramos sentido rechazados, pero en conjunto no habría sido tan solitaria la cosa” [Participante 6]</p> <p>“Una persona enferma da de sí lo que da de sí, y parece que nos imponemos mucho el continuar llevando una vida normal y estar al cien por cien en todos los niveles cuando tu organismo no responde” [Participante 18]</p>

Comportamiento del paciente

En este estudio se pudieron identificar tres tipos de actitudes frente al tratamiento: responsabilidad, prevención y derrota. La actitud de responsabilidad fue expresada por algunas participantes de género femenino como una necesidad de tener un papel más activo en el manejo de su estado de salud. También se pudo observar que cuando el paciente tiene el rol de cuidador esta actitud de responsabilidad es dominada por la supervisión de la medicación de la otra persona en detrimento de la de uno mismo. También hubo pacientes que mostraron que la actitud de prevención estaba estrechamente ligada a un deseo de prevenir futuras complicaciones y conseguir mantener una buena calidad de vida. Esto también era más común en mujeres y dentro de los participantes de género masculino, aquellos polimedicados o con un alto grado de deterioro funcional. Los pacientes con esta actitud también tenían un rol más activo en el cuidado de su enfermedad.

Solo unos pocos pacientes mostraron una actitud de derrota. Esta actitud estaba estrechamente relacionada con patologías con un alto grado de estigma social (como la infección por el VIH y la epilepsia) que les llevaba a no aceptar su enfermedad. Esta actitud iba ligada a una falta de adaptación a la rutina terapéutica y el compromiso de autosacrificio para seguir un tratamiento. Por consiguiente, podía conducir a una adherencia terapéutica subóptima.

En este estudio, el hecho de colaborar activamente para conseguir un mejor estado de salud resultó en un aumento de la confianza o seguridad de los pacientes.

La tabla 8 muestra las citas expresadas por los participantes sobre su comportamiento a la hora de tomar medicación.

Tabla 8. *Comportamiento de los pacientes participantes en los grupos focales respecto a la adherencia terapéutica*

Factores influyentes de la adherencia terapéutica	Cita por parte de los participantes
Motivación del paciente	<p>“Es útil saber que lo haces bien” [Participante 22]</p> <p>“Yo tomo un antidepresivo y necesito luchar, salir, caminar y hacer ejercicio. Si estoy tres o cuatro días sin moverme, tengo un bajón físico y un poco moral” [Participante 13]</p>
Actitud del paciente	<p>“Yo me tomo quince medicamentos diferentes [...] Pero es que ¡ajo! es que estos quince medicamentos me dan calidad de vida que es lo que yo siempre he buscado. Porque yo acepto que mis enfermedades no se van a curar. Mientras se estabilicen y se queden como están, ya me da igual” [Participante 3]</p> <p>“Llevo una medicación muy suave, pero mi problema principal es que yo tengo a mi señora con Alzheimer. Entonces, siempre soy optimista. Lucho constantemente por ella, pero a veces, me olvido de mi medicación, porque lo primero es ella” [Participante 14]</p> <p>“Si no lo necesito, intento no tomar muchos [...] cuando veo que ya me encuentro bien, pienso: “reservémoslo” y lo dejo” [Participante 19]</p> <p>“La doctora me dijo: esto no se lo tome porque no le va bien. Pero yo me lo tomo” [Participante 33]</p>

Estudio cuantitativo

Se entregaron un total de 770 encuestas, de las cuales 612 fueron cumplimentadas y devueltas al punto de reclutamiento (79,5%). De las encuestas recibidas, 35 fueron excluidas por falta de datos. Para el análisis de los resultados se incluyeron un total de 577 encuestas. En la tabla 9 se muestran las encuestas entregadas y recibidas según el nivel asistencial donde se reclutó al paciente.

Tabla 9. Encuestas entregadas y devueltas según nivel asistencial

Punto reclutamiento	Encuestas entregadas	Encuestas devueltas
Oficinas de farmacia	315	274
Equipos de atención primaria	300	232
Farmacia hospital	155	106

En la tabla 10 se describen las características de la muestra de población analizada. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media de 64 años (rango de edad: 20-96 años) y el 50,5% eran mujeres. El 68,1% estaban casados o vivían en pareja y solo un 18,1% manifestó vivir solo. El nivel educativo era medio-alto ya que el 65,8% tenían estudios secundarios y/o universitarios. Solo el 23,6% de la población encuestada era activa a nivel laboral, siendo la mayor parte de los participantes jubilados (un 56,0%). La población incluida en el estudio estaba mayoritariamente polimedicada ya que tomaba una media de 4,6 fármacos. En general, la valoración que hacían los pacientes sobre su estado de salud era bueno (un 50,3%) y solo el 34,4% manifestaban tener un estado de salud regular o malo. La adherencia terapéutica autocomunicada por los propios pacientes mediante el test de Morisky-Green fue del 58,6%.

Tabla 10. Características basales de los pacientes participantes en el estudio cuantitativo

Edad	Años	64 ± 14
	≥65 años	55,3%
Género	Mujeres	50,5%
Estado civil	Casado/a o en pareja	68,1%
	Soltero/a	11,5%
	Separado/a o divorciado/a	5,5%
	Viudo/a	14,9%
Vive solo	Sí	18,5%
Nivel educativo	Sin estudios	3,2%
	Estudios primarios	31,0%
	Estudios secundarios	35,9%
	Estudios universitarios	29,9%
Situación laboral	En activo	23,6%
	Baja laboral	3,0%
	Desempleo con subsidio	2,6%
	Desempleo sin subsidio	2,5%
	Tareas del hogar	4,9%
	Estudiante	1,2%
	Incapacitación/invalidez	5,5%
	Jubilado/a	56,0%
	Otros	0,7%
Número de medicamentos	Total medicamentos	4,6 ± 3,0
	Medicamentos crónicos	3,8 ± 2,9
Valoración estado salud	Excelente	2,4%
	Muy bueno	12,9%
	Bueno	50,3%
	Regular	30,2%

	Malo	4,2%
Adherencia terapéutica	Adherencia óptima	58,6%

Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar (DE) o la ocurrencia (porcentaje del total). El grado de adherencia terapéutica se expresa según el resultado del test de Morisky-Green.

Para llevar a cabo el estudio cuantitativo, los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: adherentes y no adherentes según el resultado del test de Morisky-Green. En el grupo de adherentes se incluyeron 338 pacientes, mientras que en el de no adherentes, 239.

Relación de los datos sociodemográficos, el número de medicamentos prescritos y la valoración del estado de salud de los pacientes con el grado de adherencia terapéutica

Se realizó un análisis bivariante para comprobar si había diferencias entre los dos grupos con distinto grado de adherencia al tratamiento en cuanto a los datos sociodemográficos, el número de medicamentos prescritos y la valoración que realizaban sobre su estado de salud (Tabla 11). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad y el número de medicamentos (tanto el total como el número de medicamentos crónicos). El grupo de pacientes adherentes presentaba una media de edad ligeramente superior a la de los no adherentes (65,9 años \pm 14,1 versus 62,3 años \pm 13,6, $p=0,004$). En cuanto al número de medicamentos, los pacientes adherentes tomaban un número superior tanto del total de medicamentos como de medicación crónica: 4,9 \pm 3,1 y 4,0 \pm 2,9, respectivamente, versus 4,3 \pm 2,9 y 3,5 \pm 2,8 del grupo no adherente.

Tabla 11. Datos sociodemográficos, número de medicamentos y valoración estado de salud de los pacientes adherentes y no adherentes

Factor		Grupo adherentes	Grupo no adherentes	P
Edad	Años (media ± DE)	65,9 ± 14,1	62,3 ± 13,6	0,004*
Género	Masculino (%)	51,4%	47,0%	0,341
	Femenino (%)	48,6%	53,0%	
Nivel estudios	Sin estudios (%)	4,2%	1,7%	0,791
	Estudios primarios (%)	29,6%	32,5%	
	Estudios secundarios (%)	36,4%	34,6%	
	Estudios universitarios (%)	29,9%	31,2%	
Estado Civil	Casado/en pareja	68,3 %	67,8 %	0,238
	Separado/a o divorciado/a	5,4 %	5,6 %	
	Soltero/a	9,6 %	14,2 %	
	Viudo/a	16,8 %	12,4 %	
Situación laboral	En activo	23,8 %	23,3 %	0,196
	Baja laboral	2,4 %	3,9 %	
	Parado con subsidio	1,5 %	4,3 %	
	Parado sin subsidio	2,4 %	2,6 %	
	Tareas del hogar	3,6 %	6,9 %	
	Estudiante	0,9 %	1,7 %	
	Incapacitación o invalidez	6,3 %	4,3 %	
	Jubilado/a	58,3 %	52,6 %	
	Otros	0,9 %	0,4 %	
Vivir solo	Sí	18,8 %	18,0 %	0,825
	No	81,2 %	82,0 %	
Número de medicamentos (total)	Mediana	4	3	0,008*
	Media + DE	4,9 ± 3,1	4,3 ± 2,9	

Número de medicamentos crónicos	Mediana	3	3	0,023*
	Media + DE	4,0 ± 2,9	3,5 ± 2,8	
Valoración estado de salud	Malo	5,0 %	2,9 %	0,897
	Regular	28,3 %	32,9 %	
	Bueno	51,8 %	48,1 %	
	Muy bueno	13,1 %	12,7 %	
	Excelente	1,8 %	3,4 %	

Los valores se expresan como la mediana, media ± DE o la ocurrencia (porcentaje del total).

Relación de las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes con el grado de adherencia terapéutica

También se realizó un análisis bivalente para determinar las diferencias entre el grupo de pacientes adherentes y el grupo de pacientes no adherentes en relación a las creencias, experiencias y comportamientos. El análisis bivalente mostró que había diferencias estadísticamente significativas en 23 de los 38 ítems de estos 3 apartados.

En el apartado de creencias terapéuticas, cuyos resultados están reflejados en la tabla 12, los pacientes adherentes mostraron más conformidad que los pacientes no adherentes con las siguientes afirmaciones: *“He logrado un equilibrio entre la enfermedad, la medicación y mi calidad de vida”*, *“Conozco para qué sirve mi medicación y cómo debo tomarla”*, *“Recibo el mejor tratamiento posible”*, *“Tengo mi/s enfermedad/es controlada/s”*, *“El tratamiento farmacológico cumple con mis expectativas”*, *“Mi medicación funciona”*, *“Mantengo un buen estado de ánimo”* y *“Confío en mis médicos”*. Por su parte, los pacientes no adherentes mostraban más conformidad que los pacientes adherentes de forma estadísticamente significativa con los siguientes enunciados: *“Pienso que de la misma forma que han aparecido mis problemas de salud, estos pueden resolverse espontáneamente”* y *“Tengo miedo a depender demasiado de mi medicación”*.

Tabla 12. Creencias terapéuticas de los pacientes adherentes y no adherentes

Factor	Grupo adherente Mediana Media + DE	Grupo no adherente Mediana Media + DE	p
Mi/s enfermedad/es impacta/n en mi calidad de vida	3.000 3.308 ± 1.3702	3.500 3.281 ± 1.4099	0.888
He logrado un equilibrio entre la enfermedad, la medicación y mi calidad de vida	4.000 4.027 ± 0.9921	4.000 3.812 ± 0.9799	0.003*
Conozco bien mi/s enfermedad/es (nombre, síntomas, consecuencia, gravedad, medicamentos para tratarla/s)	4.000 4.302 ± 0.8308	4.000 4.114 ± 1.0347	0.092
Conozco para qué sirve mi medicación y cómo debo tomarla	5.000 4.508 ± 0.7602	5.000 4.329 ± 0.9441	0.037*
Pienso que de la misma forma que han aparecido mis problemas de salud, estos pueden resolverse espontáneamente	1.000 1.909 ± 1.2163	2.000 2.158 ± 1.2423	0.004*
Mi/s enfermedad/es no es/son aceptada/s socialmente	3.000 3.218 ± 1.5996	4.000 3.213 ± 1.5594	0.827
Recibo el mejor tratamiento posible	4.000 4.298 ± 0.8779	4.000 4.103 ± 1.0224	0.028*
Los tratamientos alternativos son más seguros y efectivos que los medicamentos	2.000 2.299 ± 1.0846	3.000 2.484 ± 1.1499	0.075
Tengo mi/s enfermedad/es controlada/s	4.000 4.240 ± 0.8835	4.000 3.940 ± 0.9939	0.000*
El tratamiento farmacológico cumple con mis expectativas	4.000 4.102 ± 0.9206	4.000 3.926 ± 0.9525	0.020*
Mi medicación funciona	4.000 4.213 ± 0.8211	4.000 3.935 ± 0.9252	0.000*
Tengo miedo a depender demasiado de mi medicación	3.000	3.000	0.009*

RESULTADOS

	2.751 ± 1.3357	3.056 ± 1.4055	
	3.000	3.000	
Tomo demasiados medicamentos	2.859 ± 1.3745	2.805 ± 1.3009	0.715
	2.000	2.000	
Mi/s enfermedad/es afecta/n a mi imagen exterior	2.292 ± 1.4383	2.380 ± 1.4679	0.442
	4.000	4.000	
Mantengo un buen estado de ánimo	3.949 ± 1.0826	3.652 ± 1.1435	0.001*
	4.000	4.000	
Es útil conocer la experiencia de personas en la misma situación	3.761 ± 1.1320	3.751 ± 1.0899	0.858
	5.000	5.000	
Confío en mis médicos	4.500 ± 0.7663	4.327 ± 0.9184	0.029*

Los resultados se expresan como la mediana y la media ± DE. Una puntuación de 1 equivale a “totalmente en desacuerdo”, mientras que 5 corresponde a “totalmente de acuerdo”.

En cuanto a la experiencia terapéutica (Tabla 13), el análisis bivalente mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adherentes y no adherentes en cuatro ítems. Los pacientes adherentes estaban más de acuerdo con las siguientes tres afirmaciones: *“He recibido una información adecuada sobre mi enfermedad/es por parte de los profesionales sanitarios”*, *“Mi médico revisa el tratamiento periódicamente”*, *“Cuando he sido derivado a otros profesionales, ha habido concordancia de opiniones”*. Por el contrario, los pacientes no adherentes expresaban más conformidad que los pacientes adherentes con la afirmación: *“Es difícil tomar la medicación”*.

Tabla 13. *Experiencia terapéutica de los pacientes adherentes y no adherentes*

Factor	Grupo adherente Mediana Media + DE	Grupo no adherente Mediana Media + DE	p
Mi médico ha tenido en cuenta mi opinión en el momento de tomar decisiones sobre mi tratamiento	4.000 3.880 ± 1.1400	4.000 3.882 ± 1.1492	0.934
Tener que cuidar de otra persona, hace que no pueda cuidarme tanto o seguir bien mi tratamiento	2.000 2.375 ± 1.4382	3.000 2.784 ± 1.5717	0.076
He recibido una información adecuada sobre mi enfermedad/es por parte de los profesionales sanitarios	5.000 4.367 ± 0.8077	4.000 4.138 ± 0.9794	0.005*
He recibido una información adecuada sobre los medicamentos por parte del farmacéutico	4.000 4.208 ± 0,9527	4.000 4.018 ± 1,1416	0.106
Es desagradable tomar algunos medicamentos	3.000 2.673 ± 1.3981	3.000 2.882 ± 1.3794	0.069
Mi médico revisa el tratamiento periódicamente	5.000 4.423 ± 0.8182	4.000 4.224 ± 1.0013	0.021*
Cuando he sido derivado a otros profesionales, ha habido concordancia de opiniones	4.000 3.909 ± 1.0391	4.000 3.705 ± 1.1035	0.029*
Tengo miedo a los efectos adversos	3.000 2.997 ± 1.3729	3.000 3.148 ± 1.4048	0.197
Es difícil tomar la medicación	2.000 2.047 ± 1.3038	2.000 2.252 ± 1.2972	0.028*
Los aspectos económicos dificultan el cumplimiento del tratamiento	2.000 2.202 ± 1.3940	2.000 2.269 ± 1.3621	0.417
El prospecto me ayuda a entender y a recordar mi medicación	3.000 3.358 ± 1.2988	4.000 3.341 ± 1.3531	0.944

Los resultados se expresan como la mediana y la media ± DE. Una puntuación de 1 equivale a “totalmente en desacuerdo”, mientras que 5 corresponde a “totalmente de acuerdo”.

Por último, sobre el comportamiento terapéutico también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (Tabla 14). Los pacientes adherentes estaban más conformes que los no adherentes con seis de los enunciados: *“He adaptado la toma de medicación a mi vida cotidiana”, “Sigo rutinas para tomar los medicamentos”, “Sigo un estilo de vida y hábitos saludables”, “Acepto el nivel de sacrificio que supone la enfermedad y/o tratamiento”, “Estoy motivado a seguir con el tratamiento”* y *“Considero que soy el responsable de mi salud y mi tratamiento”*. Por su parte, los pacientes no adherentes expresaron más conformidad que los pacientes con buena adherencia con las siguientes tres afirmaciones: *“Tengo confusiones con la medicación”, “Hago variaciones en la toma de medicación para adaptarlo a mi estilo de vida”* y *“Hago variaciones en la toma de medicación según cómo me encuentro”*.

Tabla 14. Comportamiento terapéutico de los pacientes adherentes y no adherentes

Factor	Grupo adherente Mediana Media + DE	Grupo no adherente Mediana Media + DE	p
He adaptado la toma de medicación a mi vida cotidiana	5.000 4.421 ± 1.0525	4.000 4.084 ± 1.1406	0.000*
Sigo rutinas para tomar los medicamentos	5.000 4.264 ± 1.1055	4.000 3.942 ± 1.1893	0.000*
Sigo un estilo de vida y hábitos saludables	4.000 4.188 ± 0.8583	4.000 3.887 ± 1.0406	0.001*
Acepto el nivel de sacrificio que supone la enfermedad y/o tratamiento	4.000 4.120 ± 1.0703	4.000 3.904 ± 1.0880	0.007*
Tengo confusiones con la medicación	1.000 1.523 ± 1.1043	1.000 1.836 ± 1.2805	0.000*
Estoy motivado a seguir con el tratamiento	5.000 4.399 ± 0,9578	4.000 4.052 ± 1.0583	0.000*
Considero que soy el responsable de mi salud y mi tratamiento	5.000 4.586 ± 0.7866	5.000 4.459 ± 0.8376	0.029*
Soy autónomo e independiente en cuanto a mis cuidados	5.000 4.373 ± 1.1098	5.000 4.413 ± 0.9787	0.734
Hago variaciones en la toma de medicación para adaptarlo a mi estilo de vida	1.000 1.737 ± 1.2476	2.000 2.176 ± 1.3452	0.000*
Hago variaciones en la toma de medicación según cómo me encuentro	1.000 1.350 ± 0.8129	1.000 2.054 ± 1.3213	0.000*

Los resultados se expresan como la mediana y la media ± DE. Una puntuación de 1 equivale a "nunca", mientras que 5 corresponde a "siempre".

Factores predictores independientes de adherencia terapéutica

Para determinar si las variables con diferencias estadísticamente significativas del análisis bivalente eran factores predictores independientes de adherencia terapéutica, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística que incluyó 459 casos. Se encontraron cuatro variables como factores predictores independientes de adherencia terapéutica. El modelo se consideró válido ya que la prueba de Hosmer y Lemeshow tuvo un resultado no significativo ($p=0,169$) y el área bajo la curva de la curva ROC fue 0,694 (IC95%=0,643 – 0,745) (Figura 4).

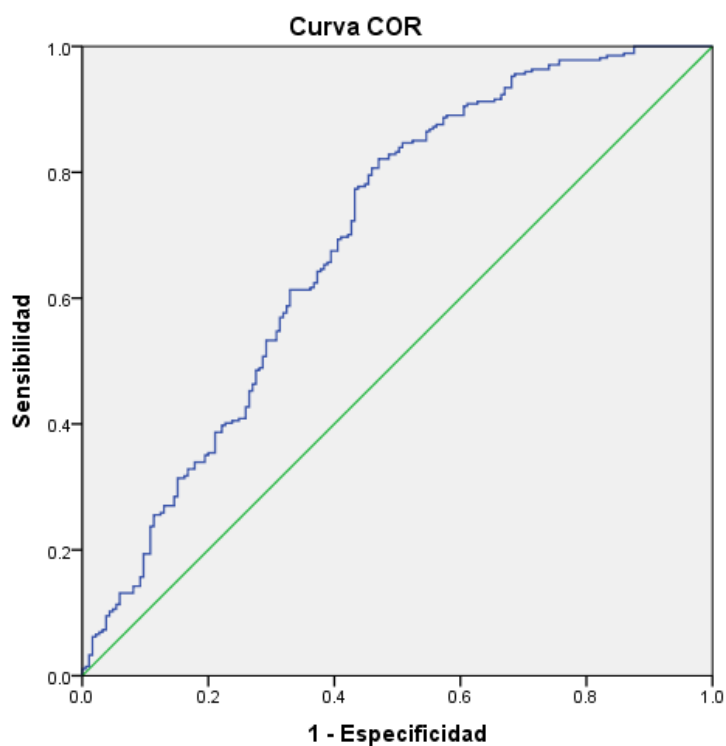


Figura 4. Curva ROC modelo definitivo análisis multivariante

En la tabla 15 se muestran los factores predictores independientes de adherencia terapéutica: la percepción por parte del paciente de que su médico revisa periódicamente la pauta de tratamiento, la motivación del paciente a continuar con la medicación, una conducta del paciente sin variaciones dependiendo de cómo se encuentre en cada momento y la edad del paciente (a mayor edad, más

se incrementa la probabilidad de tener una adherencia óptima al tratamiento farmacológico: por cada año de más se incrementa en un 1,7% la probabilidad de tener una conducta adherente).

Tabla 15. Factores predictores independientes de adherencia terapéutica

Factor	Odds ratio	IC95%	p
“Mi médico revisa el tratamiento periódicamente”	1,310	1,042 – 1,648	0,021*
“Estoy motivado a seguir con el tratamiento”	1,262	1,025 – 1,553	0,028*
“Hago variaciones en la toma de medicación según como me encuentro”	0,538	0,438 – 0,661	<0,001*
Edad	1,017	1,002 – 1,031	0,022*

DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral nace de la necesidad de conocer cuáles son los factores que intervienen en la adherencia a los tratamientos farmacológicos de los pacientes con patologías crónicas, en nuestro entorno asistencial. Sabemos que la falta de adherencia es un problema de salud pública que afecta alrededor de la mitad de los pacientes crónicos, produciendo un gran impacto en la eficiencia del sistema sanitario y en la morbimortalidad de los pacientes. A pesar de la extensa literatura publicada, los resultados de otros estudios, realizados en otros ámbitos geográficos y con un sistema sanitario diferente, pueden no ser extrapolables a nuestro entorno asistencial. A partir de la investigación llevada a cabo, se ha podido conocer la magnitud real de la falta de adherencia en la población de pacientes crónicos de nuestro ámbito asistencial y conocer las creencias, las experiencias y los comportamientos que modifican su grado de adherencia al tratamiento farmacológico.

Resultados estudio cualitativo

El estudio cualitativo permitió explorar e interpretar una información rica y detallada acerca de los factores que influyen en la adherencia terapéutica de la muestra seleccionada. Los pacientes con una o varias enfermedades crónicas explicaron que el proceso terapéutico es una experiencia dinámica en la que ellos realizan una evaluación continua de la efectividad del tratamiento para recuperar el estado de salud o mantener la calidad de vida que tenían antes de la aparición de la enfermedad. Muchas veces los tratamientos farmacológicos crónicos son percibidos como una carga y una pérdida de autonomía, pero en otras ocasiones, los pacientes los consideran una oportunidad para recuperar el estado de salud y mejorar su calidad de vida. Este hallazgo es similar al del estudio de Bagge *et al* en una población anciana en la que, a pesar de que los pacientes manifestaban su aversión a tomar medicamentos, estaban dispuestos a aceptarlos y tomarlos si percibían que eran necesarios para su salud (195).

Muchos de los participantes de la fase cualitativa manifestaron realizar una priorización entre todas sus patologías crónicas y tratamientos farmacológicos en función del impacto que tienen en su calidad de vida y supervivencia y el efecto terapéutico percibido. Esta priorización de la medicación, que ya ha sido descrita en otros estudios (196–198), puede no coincidir con la valoración clínica del médico pero es necesario tenerla en cuenta ya que puede influir en la adherencia terapéutica del régimen prescrito. La prescripción de un tratamiento que el paciente no percibe como necesario para mantener o recuperar su calidad de vida y/o autonomía puede llevar a su abandono tal y como apuntó algún paciente del estudio. Por este motivo, es importante estudiar y conocer qué enfermedades prioriza el paciente.

En esta primera fase de investigación cualitativa, pudimos identificar que los principales modificadores de la conducta terapéutica son: las creencias terapéuticas de los pacientes, la percepción de control de la enfermedad, la motivación del paciente a seguir con el tratamiento y la relación médico-paciente (Figura 5). Otros factores que identificaron los pacientes, pero no de forma tan mayoritaria fueron: sus miedos, la educación que habían recibido sobre el tratamiento, el soporte familiar y social y sus propias actitudes hacia la medicación. Es importante subrayar que una de las diferencias más destacadas de nuestro estudio respecto a otros similares pero llevados a cabo en países donde la asistencia sanitaria no es universal (199–206), es que el coste del tratamiento y el acceso al sistema sanitario no fueron mencionados por nuestros pacientes como una barrera para seguir correctamente el tratamiento.



Figura 5. Principales factores modificadores de la adherencia terapéutica identificados en la fase cualitativa

Otros autores también han descrito que las creencias terapéuticas de los pacientes tienen un gran impacto en la adherencia al tratamiento (56,115,116,207). De esta forma, en un estudio transversal realizado con 324 pacientes con patologías crónicas, se observó que la adherencia era superior en aquellos pacientes con una diferencia de puntuación superior entre las subescalas necesidad y preocupación del cuestionario BMQ ($\beta=0,35$, $p<0,001$) (115). También se pudo constatar que las creencias sobre la medicación eran predictores más potentes de adherencia terapéutica que las variables sociodemográficas.

En nuestro estudio, las creencias eran el punto de partida de la conducta terapéutica. En muchos de los pacientes participantes de la fase cualitativa, el patrón de no adherencia estaba relacionado con una creencia o percepción de sobremedicación por una falta de individualización del tratamiento, de dependencia farmacológica o por una concepción errónea de la naturaleza de la enfermedad. Además, algunos pacientes manifestaron que la no consecución de unos resultados satisfactorios a pesar de unas expectativas iniciales optimistas, el miedo a los efectos adversos y el cansancio que conlleva seguir pautas terapéuticas complejas podían conducirlos a una conducta no adherente. En la

literatura está descrito que esta situación puede llevar al paciente a realizar un análisis del tratamiento para valorar los beneficios de tomar la medicación frente a los posibles efectos adversos y las consecuencias de abandonar el tratamiento (208–211). Esta valoración del beneficio-riesgo del tratamiento se denomina aceptación y su evaluación podría ayudar a predecir o conocer la conducta terapéutica del paciente (5). En nuestro estudio, algunos de los profesionales sanitarios entrevistados señalaron que los pacientes realizan este balance, que conlleva a la aceptación o no del tratamiento, y lo vincularon a la percepción que tienen los pacientes de la gravedad de la enfermedad que padecen.

Por otra parte, pudimos observar que, si el paciente percibía que tenía la enfermedad controlada tomando el tratamiento, esto actuaba como un facilitador para mantener una correcta adherencia. De hecho, los pacientes reiteraron en multitud de ocasiones que, si el tratamiento farmacológico les permitía el control de sus enfermedades crónicas y recuperar la autonomía, esto los ayudaba a seguir tomándolo. Nuestros resultados contrastan con los de otros estudios similares de tipo cualitativo en los que la desaparición de los síntomas o una mejoría clínica pueden afectar negativamente la adherencia terapéutica (38,41,43,64). La percepción de control de la enfermedad estaba interrelacionada con otro importante modificador de la adherencia identificado en el estudio: la motivación del paciente. Se observó que, a mayor percepción de control, más se incrementaba la motivación del paciente a seguir el tratamiento y, por consiguiente, la adherencia terapéutica. En este caso, sí que la motivación ha sido señalada por otros autores como factor positivo para la adherencia terapéutica. Así lo consideran Lanouette y colaboradores en una revisión sobre la adherencia al tratamiento psicotrópico en una muestra de población latina (53). De forma más indirecta, otras revisiones también señalan que algunos aspectos como un curso asintomático de la enfermedad, la mejoría clínica, la aparición de efectos adversos o la complejidad del régimen pueden disminuir la motivación y, por consiguiente, la adherencia (38,40,41,58,65,68).

Nuestro estudio también confirmó la importancia de la relación profesional sanitario-paciente como factor modificador de la conducta terapéutica descrito ya en la literatura (36,37,209,212). Se pudo observar que, cuanto mayor era la confianza en el prescriptor, mayor era la confianza en el tratamiento

farmacológico. Los pacientes de los grupos focales se centraban de forma casi exclusiva en la relación con su médico en lugar de otros profesionales sanitarios como el personal de enfermería o el farmacéutico. Esto refleja que es necesario incrementar el papel que otros profesionales pueden y deben tener en el seguimiento de los pacientes crónicos. De hecho, en las entrevistas semiestructuradas, varios de los agentes clave coincidieron en señalar que todos los profesionales sanitarios deberían implicarse de forma conjunta en la adherencia terapéutica. Cabe destacar que varios pacientes manifestaron su desconfianza hacia la figura del médico especialista ya que, a pesar de reconocer que poseen un gran conocimiento en la materia pertinente, percibían una falta de empatía y consideración en el trato y esto podía repercutir negativamente en la adherencia al tratamiento o en las recomendaciones dadas.

Una de las reclamaciones más reiteradas por los pacientes del estudio fue la necesidad de que los profesionales sanitarios les proporcionaran más información y educación para poder estar más implicados en el manejo de su enfermedad y tratamiento. En la misma línea, algunos de los profesionales sanitarios entrevistados comentaron la aparición de un nuevo perfil de paciente más proactivo y con mayores necesidades de información sobre su condición de salud. En nuestro estudio, los pacientes a parte de estar informados, buscaban estar bien formados en su tratamiento y patología. Es decir, cambiar el tradicional modelo paternalista en el campo de la salud por un modelo donde ellos (los pacientes) pudieran negociar los objetivos terapéuticos con el prescriptor y debatir entre las distintas opciones terapéuticas, lo que se conoce como **alianza terapéutica**. Este concepto ha sido más desarrollado en el campo de la psicoterapia y varios estudios demuestran que juega un papel como factor predictor positivo de resultados en salud ya que ayuda tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes a trabajar de forma conjunta y efectiva (41,213). En la literatura está descrita la relación positiva entre alianza y adherencia terapéuticas. No obstante, la mayor parte de los estudios han sido realizados en patologías psiquiátricas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (59,214–216). A pesar de esto, algunos autores recomiendan la toma compartida de decisiones y la alianza terapéutica como herramienta para mejorar la adherencia en los pacientes crónicos (56,195,201,203,206,217). Asimismo, la guía clínica

sobre adherencia terapéutica del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) preconiza la importancia de involucrar a los pacientes en las decisiones relativas al tratamiento farmacológico (218), si bien en nuestro estudio podemos observar que esta estrategia no es percibida por los pacientes crónicos como una práctica clínica habitual cuando son atendidos, sino como un hecho excepcional.

Los pacientes de nuestro estudio también buscaban un equilibrio entre la imposibilidad de curar su enfermedad, la pauta de tratamiento y su calidad de vida. Planteaban que una de las estrategias para mejorar la adherencia sería la individualización del tratamiento en función de sus necesidades, preferencias y objetivos, lo cual también está íntimamente ligado con la alianza terapéutica. Esta estrategia también está recogida en la guía del NICE sobre la evaluación clínica y el manejo de la multimorbilidad (219). Además, como se ha mencionado anteriormente, debido a la priorización que realizan los pacientes crónicos de sus condiciones patológicas y su tratamiento es necesario que los profesionales sanitarios entiendan y conozcan su punto de vista sobre el manejo de su salud. En este sentido, una de las percepciones que explicitaron los pacientes durante los grupos focales era que los medicamentos son prescritos de forma rutinaria sin haber contemplado u ofrecido antes otras opciones no farmacológicas o de soporte emocional. Algunos pacientes manifestaron su deseo de que nuestro sistema de salud tuviera una visión más holística y centrada en la persona. Este aspecto, relacionado con la comunicación médico-paciente, puede explicar en parte que actualmente haya un incremento del número de personas que confían o recurren a la medicina complementaria o alternativa con una visión integral de los pacientes (220–223).

Los resultados de esta fase de investigación cualitativa avalan algunas de las estrategias y principios sobre los que se sustenta el *Pla de salut de Catalunya 2016-2020* (224). Entre los retos que configuran el plan están el proporcionar una atención sanitaria más integral, acercar las prestaciones a las necesidades de las personas e incentivar un rol más activo de los ciudadanos. Dentro de este marco se pretende construir un sistema sanitario que tenga más en cuenta las preferencias de las personas y que se adapte a su realidad y necesidades. El *Pla de salut* aboga por proporcionar información y formación sobre el cuidado de

la propia salud y las prestaciones del sistema para facilitar el autocuidado, la autonomía y la utilización adecuada de los recursos asistenciales al alcance.

Resultados estudio cuantitativo

A partir de los resultados de la fase cualitativa, se diseñó una encuesta para conocer el grado de adherencia terapéutica y determinar el impacto real de los factores identificados en la primera fase en una muestra representativa de la misma población de pacientes crónicos. La encuesta recogía las principales variables sociodemográficas de los pacientes, el número de medicamentos prescritos, el grado de adherencia al tratamiento determinado por el test de Morisky-Green y 38 afirmaciones relativas a las creencias, experiencias y comportamientos de los pacientes a lo largo del proceso terapéutico para las que los pacientes debían responder su grado de acuerdo o desacuerdo.

En la literatura hay pocos estudios cuantitativos sobre los factores que influyen en la adherencia terapéutica en pacientes crónicos y/o pluripatológicos independientemente de su patología de base (7,217,225–227), y es que la inmensa mayoría se centran en estudiar el fenómeno de la adherencia al tratamiento en una patología en particular. Además, ninguno de los estudios publicados en pacientes crónicos tiene por objetivo estudiar la cultura alrededor de la adherencia terapéutica, sino determinar qué influencia tienen el sistema sanitario, los costes del tratamiento, el tipo de patología y/o tratamiento farmacológico. Desde nuestro punto de vista, es de vital importancia conocer cómo las creencias de los pacientes, su experiencia sanitaria y sus comportamientos pueden modificar la adherencia al tratamiento farmacológico para poder diseñar las intervenciones más adecuadas en nuestra población. Por otra parte, como profesionales sanitarios, nuestro objetivo es conseguir que los pacientes crónicos tengan mejores resultados en salud independientemente de su enfermedad, por lo tanto, si queremos conseguirlo a través de una mejora de la adherencia terapéutica, debemos conocer cuáles son los modificadores de la conducta terapéutica en pacientes con cualquier patología crónica en nuestro entorno asistencial.

Por este motivo, uno de los puntos fuertes del proyecto de tesis es el abordaje de la adherencia terapéutica de forma global e independientemente del tipo de patologías crónicas que sufre el paciente. Además, los pacientes que participaron en la encuesta poblacional procedían de diferentes niveles asistenciales (atención primaria y atención especializada) de un área integral de salud de la ciudad de Barcelona, lo que aumentó la representatividad de la muestra y la validez de los resultados.

En el análisis estadístico final se incluyeron 577 pacientes con al menos una patología crónica y cuya edad media fue de 64 años, siendo la mitad de la población encuestada de sexo femenino. Solo un 18,1% de los participantes manifestó vivir solo. El 65,8% de los participantes tenía estudios secundarios y/o universitarios y el 56,0% estaban jubilados. Mayoritariamente, eran pacientes polimedicados que tomaban un promedio de 4,6 fármacos. En cuanto a la valoración de su estado de salud, un 34,4% de los encuestados manifestó que era regular o malo, mientras que el 65,6% lo valoró de forma positiva (bueno, muy bueno o excelente). Al tratarse de una muestra de población con al menos una patología crónica, el porcentaje de personas que valoraron positivamente su salud era inferior al descrito en la población general, que es de entre un 71,0% y un 83,3% (185,186).

Para clasificar a los pacientes en adherentes o no adherentes se escogió el test de Morisky-Green ya que no hay ningún método *gold standard* para medir la adherencia a los tratamientos farmacológicos (37,228,229). Nuestro estudio, al tener por objetivo el abordaje de forma global de la adherencia independientemente del tipo de patología o tratamiento, hizo que se desestimaran los métodos directos ya que no son aptos para todos los tipos de tratamientos, son caros y difíciles de aplicar. En cuanto a los métodos indirectos, el recuento de pastillas o la monitorización electrónica tampoco eran adecuados por ser un estudio de carácter transversal, además de ser métodos más propios del ámbito de los ensayos clínicos y no estar exentos de error (pueden sobreestimar la adherencia) (12,230). También consideramos que no era adecuado consultar los registros de dispensación de la medicación debido a la dificultad en obtener la información ya que el estudio abarca diferentes ámbitos (primaria y hospitalaria) y actualmente no hay integración de la información entre

distintos niveles asistenciales (143,231). Además, debe tenerse en cuenta que no siempre la pauta indicada en la prescripción electrónica es la que debe seguir el paciente (por ejemplo, la medicación prescrita a demanda) o el hecho de haber dispensado la medicación no supone que el paciente tome el tratamiento (232). Por otra parte, en nuestro entorno, muchos pacientes utilizan de forma paralela o exclusiva los recursos sanitarios privados, con lo cual la única manera de obtener la información de la medicación prescrita es que el propio paciente la facilite. Finalmente, se optó por utilizar un test que pudiera ser autoadministrado por el propio paciente en el mismo momento de responder la encuesta. Entre todos los descritos en la literatura, se consideró que el más adecuado era el test de Morisky-Green ya que es un cuestionario que ha sido validado para varias patologías crónicas (125,133,233) y es muy utilizado tanto en la práctica clínica como en investigación para conocer la adherencia terapéutica autocomunicada por los propios pacientes (217,226,227,234,235). Evidentemente, debemos tener en cuenta el sesgo del paciente ya que puede falsear el resultado (125), pero es un test con una buena especificidad: si el encuestado manifiesta que no sigue una determinada pauta, es muy probable que no sea adherente al tratamiento (125).

En nuestro estudio, la adherencia terapéutica autocomunicada por parte de los pacientes fue del 58,6%, una cifra ligeramente superior a la que se estima de forma general para los pacientes crónicos, que es de alrededor de un 50% (2). No obstante, sabemos, a partir de la extensa literatura publicada, que el grado de adherencia al tratamiento farmacológico es muy variable incluso en estudios de la misma patología. Por ejemplo, en una revisión sistemática que incluía a 27.905 pacientes VIH positivos de 26 países diferentes que participaban en algún tipo de ensayo clínico, la adherencia fue del 63,8% (236), mientras que en otra revisión sistemática de pacientes VIH (N=6.885) pero en China, el porcentaje era del 77,61% (237). Esto refleja que la adherencia está influenciada por muchos factores como, por ejemplo, el tipo población, el diseño del estudio o el método para medirla.

Para realizar el análisis estadístico y poder determinar qué factores estaban asociados a la adherencia terapéutica, los pacientes fueron separados en dos grupos: adherentes y no adherentes según el resultado del test de Morisky-

Green. En el grupo de adherentes se incluyeron 338 pacientes, mientras que en el de no adherentes, 239.

De las variables sociodemográficas, el análisis bivariante solo mostró diferencias estadísticamente significativas en la edad. A diferencia de otros estudios que incluían pacientes con distintas patologías crónicas, ni el género, el estado civil, la convivencia con otras personas, el nivel de estudios o la situación laboral influyeron en la adherencia de esta cohorte de pacientes crónicos (49,57,226,227,238–240). La edad ha sido el único factor demográfico asociado de forma consistente a la adherencia terapéutica en la literatura. En nuestro entorno asistencial, la población adherente al tratamiento tenía una edad media ligeramente superior a la población no adherente: 65,9 años \pm 14,1 versus 62,3 años \pm 13,6 ($p=0,004$). Esta relación positiva entre edad y adherencia en pacientes con algún tipo de patología crónica ha sido ampliamente descrita en la literatura (157,238–241); aunque un número menor de estudios han determinado una relación inversa: a mayor edad, menor adherencia (225,242). La diferencia entre la media de edad entre ambos grupos parece mínima, pero el análisis multivariante mostró que, por cada año de más, se incrementaba en un 1,7% la probabilidad de tener una conducta adherente dentro del rango de edades de los pacientes del estudio (20-96 años). Esto significa que, por ejemplo, si comparamos dos pacientes con una diferencia de edad entre ellos de 30 años, el paciente de más edad tiene un 51% más de probabilidades de ser adherente al tratamiento que el paciente más joven. Por otro lado, no deja de ser llamativo que la edad de jubilación sea entorno a estos promedios de edades a pesar de que la situación laboral en la muestra de población analizada no resultó relevante. Aun así, observamos que en el grupo de población adherente había un porcentaje mayor de personas jubiladas en comparación con los no adherentes (58,3% versus 52,6%). Por otra parte, estos resultados confirmaron la percepción que tenían los participantes del estudio cualitativo que las personas más jóvenes eran menos adherentes al tratamiento. Es importante también resaltar que, a diferencia de lo que se tuvo en cuenta a la hora de diseñar los grupos focales, separando cuatro grupos por género, la encuesta poblacional no mostró diferencias respecto al género entre la población adherente y la no adherente.

En cuanto al número de medicamentos prescritos, en nuestra área asistencial, la población de pacientes crónicos adherentes al tratamiento tomaba un número superior de medicamentos que el grupo de población no adherente: $4,9 \pm 3,1$ (número total de medicamentos) y $4,0 \pm 2,9$ (número de medicamentos crónicos) versus $4,3 \pm 2,9$ y $3,5 \pm 2,8$ del grupo no adherente, respectivamente. Este resultado contrasta con otros estudios en los cuales la polimedicación impacta de forma negativa en la adherencia (56,66). En nuestra población, esto podría deberse a que, tal y como apuntan los resultados del estudio cualitativo, si con el tratamiento farmacológico los pacientes crónicos pluripatológicos (y, como resultado, polimedicados) perciben un mejor control de su estado de salud y calidad de vida, la adherencia al tratamiento farmacológico se ve reforzada. Además, los pacientes con más comorbilidades suelen percibir una mayor fragilidad de su estado de salud y ven más amenazado el mantenimiento de una buena calidad de vida, situación que les puede conducir a una actitud más responsable en la toma de medicación.

En cuanto al estado de salud percibido por los pacientes, este no influyó en la adherencia de los pacientes crónicos de nuestro entorno. En la literatura los resultados son dispares: algún estudio refiere que la percepción por parte del paciente de un peor estado de salud impacta de forma positiva en la adherencia (243), mientras que otros señalan lo contrario (239,240).

La encuesta poblacional también confirmó otros resultados de la fase cualitativa y de otros estudios publicados y encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ciertas creencias y en la motivación a seguir con el tratamiento entre los pacientes con diferente perfil de adherencia (115,244). Los pacientes no adherentes expresaron más conformidad con la falsa creencia de que los problemas de salud crónicos pueden resolverse espontáneamente y presentaron una mayor preocupación por la posible dependencia a los medicamentos. En este sentido, algunos de los pacientes de la fase cualitativa, escépticos con los tratamientos farmacológicos, habían citado los conceptos de “círculo vicioso”, “intoxicación”, “dependencia” o “adicción” al referirse a los medicamentos. Por el contrario, la encuesta poblacional permitió constatar que los pacientes adherentes son aquellos encuentran un equilibrio entre la enfermedad, la medicación y su calidad de vida. Los pacientes adherentes también tienen una

mayor confianza en el tratamiento y en su equipo médico. Seguramente, según reflejan los resultados del análisis bivariante, esto es debido a que perciben tener sus patologías controladas con lo cual sus expectativas se ven cumplidas y están convencidos de que el tratamiento que reciben es el mejor posible.

También se encontraron diferencias en el conocimiento que tenían los pacientes sobre su tratamiento, pero no en cuanto a su/s enfermedad/es. Los pacientes adherentes tenían un conocimiento superior sobre los medicamentos que tomaban y quizá, por este motivo, la confianza en ellos también era mayor. Esto sugiere que el uso de intervenciones educativas puede resultar útil para asegurar una buena adherencia al tratamiento. Este tipo de intervenciones deberían incluir información acerca de la posología, forma de administración, manejo de los posibles efectos adversos y los beneficios del tratamiento (aunque sean a largo plazo y no de forma inmediata). Conocer de antemano toda la información acerca del medicamento prescrito puede ayudar a los pacientes crónicos a confiar en él y a tomarlo de forma óptima, disminuyendo también la falta de adherencia no intencional por una falta de comprensión. Cabe destacar que, en nuestro estudio, no hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes sobre la utilidad de los prospectos como sistema de información por lo que las estrategias educativas irían más encaminadas a la información individualizada y proporcionada por los profesionales sanitarios durante la entrevista clínica.

Por otro lado, en el análisis bivariante no se observaron diferencias entre los pacientes con distinto perfil de adherencia terapéutica en cuanto a la percepción del impacto que tiene la enfermedad en su calidad de vida. Este hecho podría explicarse porque, por un lado, los pacientes adherentes perciben que su enfermedad está controlada gracias al tratamiento; mientras que, por el otro, los pacientes no adherentes quizá son aquellos que padecen enfermedades crónicas asintomáticas y, por lo tanto, no ven afectada su calidad de vida actual, lo que provoca que no acepten o no tengan la motivación suficiente para tomar un tratamiento farmacológico de forma crónica.

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la confianza en los tratamientos alternativos, pese a que algún participante del estudio cualitativo había sugerido su preferencia hacia este tipo de tratamientos en lugar de la

medicina convencional. Sin embargo, a pesar de que la utilización de tratamientos que no forman parte de la medicina convencional no parece modificar la conducta terapéutica en nuestro entorno, ello no significa que no debamos prestar atención y preguntar al paciente sobre su posible uso. Estos tratamientos pueden interaccionar con los medicamentos y comprometer su seguridad (245), pudiendo repercutir en último término en una falta de adherencia por la percepción de un peor control de la enfermedad.

Un punto muy importante que constatamos con la encuesta poblacional es que los pacientes adherentes presentaban mejor estado de ánimo que los no adherentes. El aspecto emocional puede jugar un papel fundamental en la adherencia de los tratamientos farmacológicos crónicos, tal y como ya señalaron diversos participantes de los grupos focales y como han descrito otros autores para ciertas patologías psiquiátricas o con un gran estigma social (38,43). En el estudio cualitativo, los pacientes participantes reclamaron, como se ha mencionado anteriormente, un mejor soporte emocional como base del abordaje de sus problemas de salud crónicos. Según nuestro conocimiento, este aspecto es novedoso ya que es el primer estudio cuantitativo en el que se ha demostrado una diferencia en el estado de ánimo entre pacientes con diferente adherencia al tratamiento y con al menos una patología crónica. Por lo tanto, nuestros resultados avalan que no solo debe realizarse el abordaje emocional en patologías psiquiátricas o muy estigmatizadas como la infección por VIH o la tuberculosis, sino como práctica clínica habitual durante la atención a los pacientes con enfermedades crónicas.

En cuanto a la experiencia terapéutica, los pacientes crónicos de nuestro entorno asistencial y con buena adherencia al tratamiento estaban significativamente más convencidos de haber recibido la información adecuada sobre su enfermedad por parte de los profesionales sanitarios y de que su tratamiento era revisado por su médico de forma periódica. La información proporcionada por el farmacéutico sobre los medicamentos, aunque era valorada de forma positiva, no fue diferente entre los dos grupos de pacientes con diferente perfil de adherencia. En cambio, sí que los pacientes no adherentes expresaban más dificultad para la gestión de su medicación. Esto indica que parte del fenómeno de la no adherencia en nuestros pacientes es también de origen no intencional.

A diferencia de los resultados de la fase cualitativa, la toma compartida de decisiones no resultó diferente entre ambos grupos de pacientes y no influyó en el grado de adherencia terapéutica en esta cohorte de pacientes. Seguramente, es una estrategia que todavía no está muy extendida entre los profesionales sanitarios de nuestro entorno, pero tal y como evidenció el estudio cualitativo y recomiendan algunas guías de práctica clínica, puede ayudar a mejorar la adherencia terapéutica y a empoderar los pacientes para un mejor control de su salud (218,219).

Otros factores que tampoco resultaron influir en el grado de adherencia al tratamiento en nuestros pacientes fueron el miedo a los efectos adversos, el hecho de ser al mismo tiempo paciente crónico y cuidador de otra persona y los aspectos económicos. En los grupos focales algún paciente había mencionado que, por el hecho de ser cuidador, los esfuerzos iban dirigidos al cuidado y supervisión de la otra persona en detrimento del tratamiento propio, resultando en un peor cumplimiento. La encuesta poblacional no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero sí que en los pacientes no adherentes había mayor tendencia a producirse esta situación. En cuanto a los aspectos económicos, confirmamos que en nuestro entorno, no suponen una barrera para la adherencia terapéutica, a diferencia de otros estudios transversales en pacientes con patologías crónicas realizados en Estados Unidos o Canadá (217,246,247).

En el apartado de comportamientos terapéuticos, el análisis bivalente mostró diversas diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adherentes y los no adherentes. Los pacientes crónicos de nuestro entorno con buen nivel de adherencia al tratamiento consiguen adaptar la toma de medicación a su vida cotidiana, siguen rutinas para tomar los medicamentos y tienen un estilo de vida y hábitos saludables, a diferencia de los no adherentes. Además, aceptan el nivel de sacrificio que supone la enfermedad y/o el tratamiento y están motivados a seguirlo. Por lo tanto, podemos observar que han realizado un proceso de aceptación de la enfermedad y sus consecuencias y adquieren una actitud de responsabilidad ante ello. Por el contrario, los pacientes con falta de adherencia a su tratamiento no solo tienen más confusiones con la medicación, sino que también reconocen hacer variaciones

tanto para adaptarlo a su estilo de vida como a su estado físico. Todo esto plantea la utilidad de emplear intervenciones de tipo conductual para evitar que hagan estas variaciones en su pauta terapéutica pero también de tipo técnico como la utilización de pastilleros o alarmas para reducir los olvidos o confusiones con la medicación. Además, debemos enfatizar la diferencia en el grado de motivación entre ambos grupos ya que también puede explicar el porqué de estas diferencias conductuales.

El análisis multivariante permitió identificar los factores de riesgo para no ser adherente al tratamiento farmacológico en la muestra de población crónica que analizamos y que en nuestro caso han sido: una menor edad, una menor motivación, una conducta del paciente en que realiza variaciones en la toma de medicación según cómo se encuentra en cada momento y la percepción del paciente de que su tratamiento no es revisado periódicamente. Estos resultados permiten identificar la población con más riesgo de no adherirse al tratamiento y sobre la cuál deberían centrarse los esfuerzos para evaluar la adherencia de forma periódica y buscar estrategias para mantenerla o incrementarla.

Los resultados de nuestro estudio evidencian que la entrevista clínica debe convertirse en una herramienta fundamental durante la atención a los pacientes crónicos. Se trata de una técnica de comunicación bidireccional que nos permite conseguir la mejor información del paciente como, por ejemplo, el grado de adherencia terapéutica y las posibles barreras que experimenta para la toma correcta de su tratamiento. Además, a través de la entrevista clínica y a partir de los resultados de este estudio, podemos identificar aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo para no ser adherentes al tratamiento farmacológico. Como es ampliamente conocido, no hay ninguna intervención para mejorar la adherencia de forma universal, por lo que a través de la información obtenida durante la entrevista clínica podemos individualizar la estrategia para cada paciente. Hay pacientes que solo requerirán intervenciones educativas, otros que necesitarán ayudas de tipo técnico por una falta de adherencia no intencional (debido a barreras físicas u olvidos), mientras que algunos otros requerirán estrategias conductuales.

Al ser la adherencia terapéutica un comportamiento y estar influenciado también por las creencias del propio paciente será de gran utilidad la **entrevista clínica de tipo motivacional** para conseguir un cambio conductual en el paciente. Este tipo de entrevista se basa en que la motivación es el elemento necesario para promover el cambio. Hemos visto que, para los pacientes crónicos de nuestro entorno, la motivación para realizar el tratamiento es un factor central en su conducta terapéutica. Ahora bien, tal y como postularon Prochaska y DiClemente, para lograr el cambio conductual de una persona debemos conocer en qué etapa del proceso se encuentra (Figura 6) (248–250). Este modelo se ha aplicado en algunos estudios para determinar su relación con la adherencia terapéutica al tratamiento antirretroviral, hipolipemiente o para la esclerosis múltiple, entre otros, observándose una menor adherencia en aquellos sujetos que se encuentran en las fases más iniciales del cambio (251–253).

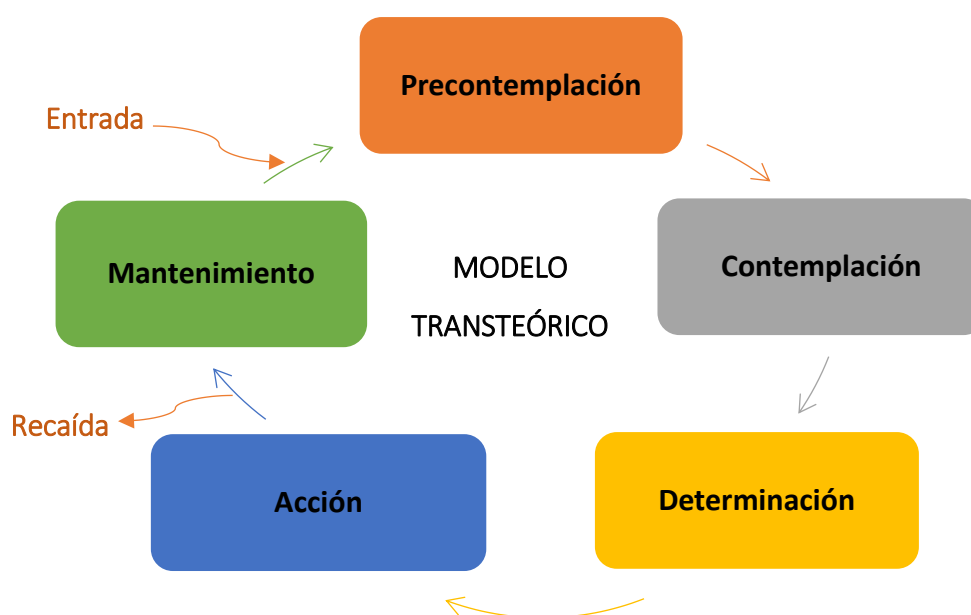


Figura 6. Modelo Transteórico del Cambio de Prochaska y DiClemente.

Si el paciente se encuentra en la etapa de precontemplación todavía no se encontrará dispuesto a asumir el problema en su conducta, pero es importante que, como profesionales sanitarios, consigamos que el paciente exprese motivos de preocupación sobre las consecuencias de la falta de adherencia para que entre en la siguiente fase: la contemplación. Deberíamos aplicar la entrevista

motivacional cuando observemos que el paciente se encuentra en esta fase porque en este punto se mostrará favorable a considerar un posible cambio en su conducta, aunque quizá no posee la suficiente motivación para hacerlo. En esta fase de contemplación, los profesionales debemos utilizar distintas estrategias como, por ejemplo, empatizar con el paciente, conseguir que disminuya el deseo de permanecer en la situación actual y proporcionar *feedback* e información.

Es importante resaltar que este tipo de entrevista tiene una aplicación progresiva ya que no intenta persuadir al paciente, sino posicionarlo. Para ello, deberemos facilitar un clima adecuado a través de una actitud colaboradora, no autoritaria. Por lo tanto, estableciendo una negociación con el paciente. Este proceso consta de varias fases: posicionamiento, reflexión, acción, mantenimiento y recaída. En una primera fase de la entrevista se trabajará el posicionamiento del paciente para conocer en qué punto de motivación se encuentra. Deberemos dar espacio y tiempo para que exprese sus preocupaciones u opiniones en sus propias palabras y trabaje sus contradicciones haciendo preguntas abiertas y realizar una escucha activa o reflexiva. A partir de este tipo de escucha, los profesionales sanitarios debemos destacar los aspectos positivos que ha comentado el paciente, recompensándole las afirmaciones de preocupación para animarle a que verbalice más inquietudes. No se deben realizar juicios y debemos favorecer que el paciente realice afirmaciones de automotivación. Esto es muy importante, ya que a través de la entrevista motivacional debe ser el paciente el que manifieste los argumentos para cambiar, los profesionales solo estamos como facilitadores para conseguirlo. Las afirmaciones de automotivación pueden ser de reconocimiento del problema, intención de cambio, expresión de preocupación o de optimismo. En caso que el paciente exprese durante la entrevista razones para no cambiar su conducta, deberemos dirigir la conversación hacia la reestructuración de sus creencias con el objetivo que exprese preocupación. Durante la fase de posicionamiento, el paciente irá ganando conciencia sobre los factores que intervienen en su conducta y deberemos estar atentos a su estado emocional y reforzar su autoestima.

Posteriormente, habrá una etapa de reflexión en la que se estudiarán más en profundidad los patrones de conducta y ayudaremos al paciente a que sea

consciente de todos los motivos para cambiar su conducta en relación a la adherencia terapéutica. Esto permitirá proceder a la acción que empieza cuando el paciente verbaliza el compromiso para realizar un cambio en su conducta. Durante la fase de acción, deberemos negociar con el paciente los objetivos a conseguir, el plan para lograrlo y qué seguimiento se realizará. Es muy importante que, en este momento, el paciente esté preparado. Algunos indicadores que nos pueden mostrar que el paciente se encuentra preparado para entrar en acción son: la realización de afirmaciones para automotivarse, hacer más preguntas sobre el cambio o imaginar el futuro con la nueva conducta. Durante la negociación deberemos expresarnos de forma comprensible, sin utilizar tecnicismos y aclarando primero las opciones, y negociar después. Todo esto nos ayudará a conseguir una alianza terapéutica con el paciente.

Durante la fase de mantenimiento, el paciente de forma progresiva establecerá la nueva conducta en la toma de medicación y serán menos frecuentes las situaciones que pueden producir que vuelva a la conducta antigua. El modelo Transteórico del Cambio de Prochaska y DiClemente también contempla la aparición de posibles recaídas durante el proceso del cambio conductual ya sea por factores externos (cambios en el soporte familiar y/o social, a nivel laboral, etc.) como internos (cambios en el estado de ánimo...). Por consiguiente, será importante a través de visitas sucesivas trabajar diferentes estrategias para la prevención de estas recaídas hacia la falta de adherencia al tratamiento. En caso de producirse, será muy importante incrementar la autoestima y retroalimentar al paciente.

En definitiva, la entrevista clínica y, más concretamente la de tipo motivacional, nos permite modificar varios de los factores que intervienen en la adherencia terapéutica y que hemos identificado en esta cohorte de pacientes crónicos de la ciudad de Barcelona: la motivación del paciente, la relación profesional sanitario-paciente y sus creencias. Además, nos puede ayudar a construir una alianza terapéutica con él y, en última instancia, todo esto puede promover un cambio conductual en el paciente para conseguir una correcta adherencia al tratamiento farmacológico crónico.

LIMITACIONES

La limitación principal del estudio es la muestra de población ya que solo se han incluido pacientes procedentes de un área de población urbana de la ciudad de Barcelona por lo que no ha sido objeto del estudio la influencia de las variables geográficas y culturales en la adherencia terapéutica. Sería necesario realizar un estudio de carácter multicéntrico para confirmar la validez externa de los resultados.

En el estudio cualitativo, los pacientes participantes resultaron ser mayoritariamente adherentes. A pesar de esto, debido al carácter cualitativo del estudio no constituyó una desventaja ya que los pacientes tenían una realidad común y esto impidió una polarización de la discusión que hubiera imposibilitado avanzar en los grupos focales. Además, muchos pacientes manifestaron tener una correcta adherencia en cuanto al tratamiento farmacológico, pero no cuando tenían que cambiar su dieta o incrementar el ejercicio físico que es el abordaje inicial del tratamiento de ciertas patologías. Como se ha mencionado, todos los pacientes del estudio cualitativo procedían de un área urbana y ninguno de ellos eran inmigrante, lo cual posiblemente influyó en las creencias, comportamientos y opiniones sobre la adherencia terapéutica.

En cuanto al estudio cuantitativo, pudo sobreestimarse la adherencia ya que para medirla se utilizó el cuestionario de Morisky-Green, que es un método indirecto y basado en la respuesta del paciente. Sin embargo, consideramos que era el método óptimo en un estudio de carácter transversal ya que la adherencia era autocomunicada por el paciente en el mismo momento de responder la encuesta. Además, es un test que ha sido validado para distintas enfermedades crónicas y presenta una buena especificidad: si el paciente manifiesta no ser adherente, es muy probable que sea cierto.

Por otra parte, los pacientes crónicos con deterioro cognitivo (que puede ser una causa de la falta de adherencia) fueron excluidos debido a la posible dificultad de entender la naturaleza del estudio, dar su consentimiento informado y responder la encuesta. No obstante, consideramos que este tipo de pacientes

en situación avanzada habitualmente dispone de un soporte familiar o social para el cuidado de su salud, por lo que la adherencia al tratamiento depende de ellos.

Por otra parte, al ser una encuesta anónima, el equipo investigador no pudo verificar si los datos sociodemográficos o clínicos (como el número de medicamentos) eran correctos, sin embargo, por el mismo hecho de la anonimidad no era de esperar que los pacientes respondieran deliberadamente de forma incorrecta.

CONCLUSIONES

Estudio cualitativo

- A.** Los pacientes con comorbilidades percibieron una de sus enfermedades como principal. Esta enfermedad era la que más afectaba a su calidad de vida y no tenía por qué ser la que condicionara más su esperanza de vida.
- B.** Los pacientes crónicos priorizaban aquellos tratamientos que percibían que mejoraban su calidad de vida.
- C.** Los factores modificadores de la adherencia terapéutica más importantes en la población estudiada eran: las creencias de los pacientes, la relación médico-paciente, la motivación y la percepción de control de la enfermedad.
 - a.** Las creencias eran el punto de partida para la adherencia terapéutica. Las creencias más frecuentes que podían afectar a la adherencia eran: la percepción de dependencia farmacológica, la no individualización del tratamiento y una concepción errónea de la naturaleza de la enfermedad.
 - b.** Cuanto mayor era la confianza de los pacientes en el médico prescriptor, mayor era la confianza en su tratamiento. Los pacientes querían colaborar activamente en el manejo de su condición de salud.
 - c.** La percepción de control de la enfermedad era uno de los factores motivadores de la adherencia terapéutica.

Estudio cuantitativo

- A.** El 58,6% de los pacientes del Área Integral de Salud Barcelona Dreta con al menos una patología crónica eran adherentes al tratamiento.

- B.** El grupo de población adherente tenía una edad superior y tomaba más medicamentos.
- C.** Los pacientes adherentes mostraron más aceptación, motivación y confianza en su tratamiento, tenían mejor estado de ánimo, mayor percepción de control de su enfermedad, mayor conocimiento de su tratamiento, una percepción de que la atención sanitaria recibida había sido correcta, habían logrado y adaptado la toma de medicación a su vida cotidiana y manifestaron una mayor responsabilidad en el manejo de su salud.
- D.** Los pacientes no adherentes expresaron mayor conformidad con la creencia de que los problemas de salud pueden resolverse espontáneamente, mayor miedo a la posible dependencia a los medicamentos, mayores dificultades y confusiones con su medicación y realizaban más variaciones en la toma de medicación para adaptarlo a sus necesidades.
- E.** Los factores predictores independientes de adherencia terapéutica fueron:
 - a.** La percepción por parte del paciente de que su médico revisa periódicamente la pauta de tratamiento.
 - b.** La motivación del paciente a continuar con la medicación.
 - c.** La edad del paciente: a mayor edad, mayor probabilidad de tener una conducta adherente.
 - d.** Una conducta del paciente sin variaciones dependiendo de cómo se encuentre en cada momento.

Conclusiones acerca de la estrategia de mejora de la adherencia

- A.** En la población crónica de nuestro entorno asistencial, las futuras intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica tendrían que ir encaminadas a:

- a.** Buscar la alianza terapéutica entre el profesional sanitario y el paciente, evitando un modelo paternalista y ofreciendo soporte emocional.
- b.** Mejorar su educación sanitaria.
- c.** Utilizar la entrevista clínica como herramienta fundamental.

PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

I. Utilizar la entrevista clínica como herramienta fundamental para evaluar e intervenir en la adherencia terapéutica.

La entrevista clínica y, sobre todo, la de tipo motivacional nos permite trabajar varios factores modificadores de la adherencia terapéutica de los pacientes crónicos de nuestro entorno asistencial a través de la gestión de sus emociones y sus creencias, la mejora de la educación sanitaria, el incremento de la motivación como motor del cambio conductual y el establecimiento de una alianza terapéutica con el paciente. Además, a través de ella se evita una actitud paternalista de los profesionales sanitarios que puede actuar como barrera para una correcta adherencia al tratamiento.

II. Incrementar el apoyo emocional a los pacientes crónicos.

Los pacientes con enfermedades crónicas piden una atención más holística. Este tipo de abordaje tradicionalmente era más propio de las terapias alternativas, sin embargo, la atención sanitaria actual debería centrarse en la persona y prestar más atención a sus necesidades, prioridades, emociones y sentimientos. El estado de ánimo es un modificador de la conducta terapéutica en nuestra población de pacientes crónicos y su mejoría y abordaje podrían favorecer la adherencia terapéutica o incluso evitar la prescripción de un tratamiento farmacológico.

III. Trabajar de forma conjunta todos los profesionales sanitarios en la adherencia terapéutica de los pacientes crónicos.

Los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con patologías crónicas deben trabajar de forma conjunta y coordinada para evaluar y asegurar que presentan una buena adherencia al tratamiento farmacológico. Para conseguirlo, sería importante disponer desde todos los niveles asistenciales acceso a la información sanitaria del paciente,

proporcionar la misma información y formación para evitar discrepancias que puedan confundir al paciente, y disponer de sistemas de comunicación ágiles entre los profesionales de distintos niveles asistenciales.

IV. Identificar la población crónica susceptible de presentar una adherencia subóptima al tratamiento.

Identificar correctamente aquellas personas que presentan factores de riesgo para no ser adherentes al tratamiento es primordial a la hora de destinar esfuerzos y recursos para la mejora de la adherencia. Los resultados de nuestro estudio han permitido descubrir cuáles son los factores de riesgo para una falta de adherencia terapéutica en la población de pacientes crónicos de nuestro entorno.

V. Realizar estudios en la población crónica para conocer el impacto clínico de las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica.

Es necesario que la aplicación de estas estrategias de forma generalizada sea respaldada por la evidencia científica. Sería necesario realizar más ensayos clínicos u otros proyectos de investigación en nuestra población de enfermos crónicos para descubrir qué estrategias de mejora de la adherencia han resultado ser más efectivas desde el punto de vista clínico. También sería importante disponer de más información sobre la repercusión económica de la falta de adherencia en nuestro sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press; 1979.
2. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland: World Health Organisation; 2003.
3. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med.* 2000 Jun 6;132(11):926–30.
4. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Nov;64(5):710–1.
5. Marant C, Longin J, Gauchoux R, Arnould B, Spizak C, Marrel A, et al. Long-term treatment acceptance: what is it, and how can it be assessed? *Patient.* 2012 Dec;5(4):239–49.
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 May;73(5):691–705.
7. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010;25(4):284–90.
8. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health.* 2008 Jan;11(1):44–7.
9. Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med.* 2002 Aug;25(4):355–72.
10. 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 Nov;44(8):1468–77.
11. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res.* 2012;12:98.
12. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count

- measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):309–12.
13. Schwab K. The Global Competitiveness Report 2016–2017 [Internet]. Disponible en: www.weforum.org/gcr
 14. Encuesta Europea de Salud 2014. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [cited 2017 Apr 15]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014_datos.htm
 15. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5–17.
 16. FORO. Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. *Farmacéuticos*. 2006;315:28–9.
 17. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):1074–90.
 18. Kubo Y, Sterling LR, Parfrey PS, Gill K, Mahaffey KW, Gioni I, et al. Assessing the treatment effect in a randomized controlled trial with extensive non-adherence: the EVOLVE trial. *Pharm Stat*. 2015 May;14(3):242–51.
 19. Simpson SH. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):15.
 20. Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028–36.
 21. Gallagher EJ, Viscoli CM, Horwitz RI. The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women. *JAMA*. 1993 Aug 11;270(6):742–4.
 22. Irvine J, Baker B, Smith J, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, et al. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial*. *Psychosom Med*. 61(4):566–75.
 23. Walker AS, Ford D, Mulenga V, Thomason MJ, Nunn A, Chintu C, et al.

- Adherence to Both Cotrimoxazole and Placebo is Associated with Improved Survival Among HIV-Infected Zambian Children. *AIDS Behav.* 2009 Feb 10;13(1):33–41.
24. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005 Dec 10;366(9502):2005–11.
 25. Padula AM, Pressman AR, Vittinghoff E, Grady D, Neuhaus J, Ackerson L, et al. Placebo Adherence and Mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Am J Med.* 2012 Aug;125(8):804–10.
 26. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood.* 2011 Apr 7;117(14):3733–6.
 27. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009 May 28;113(22):5401–11.
 28. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2381–8.
 29. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun C-L, et al. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):287–95.
 30. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1427–36.
 31. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi J-F, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with

- chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(6):481–96.
32. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521–30.
 33. Stuart B, Loh FE, Roberto P, Miller LM. Increasing Medicare part D enrollment in medication therapy management could improve health and lower costs. *Health Aff (Millwood)*. 2013 Jul 1;32(7):1212–20.
 34. Congressional Budget Office. Offsetting effects of prescription drug use on Medicare's spending for medical services. [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/attachments/43741-Medical-%0AOffsets-11-29-12.pdf>
 35. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Peterson PN, Masoudi FA, et al. Importance of Therapy Intensification and Medication Nonadherence for Blood Pressure Control in Patients With Coronary Disease. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 11;168(3):271.
 36. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4(Jul):1–16.
 37. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487–97.
 38. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research. Rylko-Bauer B, editor. *PLoS Med*. 2007 Jul 24;4(7):e238.
 39. Nosé M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med*. 2003 Oct;33(7):1149–60.
 40. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med*. 2008;10(9):225.
 41. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):83–6.
 42. Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient*

- Educ Couns. 2002 Feb;46(2):93–108.
43. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. Attaran A, editor. *PLoS Med*. 2006 Nov 21;3(11):e438.
 44. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Nov;12(11):1235–54.
 45. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2008 Dec 31;9(1):2.
 46. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MMF, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction*. 2008 Aug;103(8):1242–57.
 47. Julius RJ, Novitsky MA, Dubin WR. Medication Adherence: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice. *J Psychiatr Pract*. 2009 Jan;15(1):34–44.
 48. Schmid H, Hartmann B, Schiffel H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res*. 2009 May 14;14(5):185–90.
 49. DiMatteo MR. Social Support and Patient Adherence to Medical Treatment: A Meta-Analysis. *Heal Psychol*. 2004 Mar;23(2):207–18.
 50. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A Systematic Review of Pediatric Adherence to Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug;27(8):686–91.
 51. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Apr 17;9(5):751–66.
 52. Kahana SY, Frazier TW, Drotar D. Preliminary quantitative investigation of predictors of treatment non-adherence in pediatric transplantation: a brief report. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):656–60.
 53. Lanouette N, Folsom D, Sciolla A, Jeste D. Psychotropic Medication

- Nonadherence Among United States Latinos: A Comprehensive Literature Review. *Psychiatr Serv.* 2009 Feb 1;60(2):157–74.
54. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B, Johnson C V, Safren SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med.* 17(1):14–25.
 55. Hodari KT, Nanton JR, Carroll CL, Feldman SR, Balkrishnan R. Adherence in dermatology: a review of the last 20 years. *J Dermatolog Treat.* 2006 Jan 12;17(3):136–42.
 56. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Oct;26(5):331–42.
 57. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004 Mar;42(3):200–9.
 58. Charach A, Gajaria A. Improving psychostimulant adherence in children with ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2008 Oct 9;8(10):1563–71.
 59. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste D V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002 Oct;63(10):892–909.
 60. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother.* 2004 Feb 19;38(2):303–12.
 61. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry.* 2002 Feb;180:104–9.
 62. van der Wal MHL, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail.* 2005 Jan;7(1):5–17.
 63. Olthoff CMG, Schouten JSAG, van de Borne BW, Webbers CAB. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):953–61.
 64. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jan 1;59(1):56–66.

65. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How Can Osteoporosis Patients Benefit More from Their Therapy? Adherence Issues with Bisphosphonate Therapy. *Ann Pharmacother*. 2006 May 23;40(6):1143–50.
66. Broekmans S, Dobbels F, Milisen K, Morlion B, Vanderschueren S. Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: Is there a problem? *Eur J Pain*. 2009 Feb;13(2):115–23.
67. Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging*. 2006;23(3):191–202.
68. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O’Leary S. A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jan 25;25(1):77–92.
69. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther*. 2002 Feb;24(2):302–16.
70. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009 Jun 1;15(6):e22-33.
71. 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 Sep;18(7):527–39.
72. Iglay K, Cao X, Mavros P, Joshi K, Yu S, Tunceli K. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. *Clin Ther*. 2015 Aug;37(8):1813–1821.e1.
73. Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: Preliminary insights. *Clin Ther*. 2006 Dec;28(12):1989–95.
74. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2004 Dec;82(12):935–9.
75. Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Heal*. 2005 Feb;10(2):121–38.
76. Santarlaschi B, Messori A. Clinical trial response and dropout rates with olanzapine

- versus risperidone. *Ann Pharmacother*. 2003 Apr;37(4):556–63.
77. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Mar 27;8(1):18.
 78. Ramos J. Boosted protease inhibitors as a therapeutic option in the treatment of HIV-infected children. *HIV Med*. 2009 Oct;10(9):536–47.
 79. Bao Y, Liu Z, Epstein DH, Du C, Shi J, Lu L. A Meta-Analysis of Retention in Methadone Maintenance by Dose and Dosing Strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009 Jan 21;35(1):28–33.
 80. Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMC Public Health*. 2007 Dec 11;7(1):104.
 81. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health Beliefs, Disease Severity, and Patient Adherence. *Med Care*. 2007 Jun;45(6):521–8.
 82. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1218–24.
 83. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2398–403.
 84. Jindal RM, Jindel RM, Joseph JT, Morris MC, Santella RN, Baines LS. Noncompliance after kidney transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2003 Dec;35(8):2868–72.
 85. Isenberg SF. Relative value units. *Ear Nose Throat J*. 2003 Feb;82(2):106.
 86. Seltzer SE, Saini S, Bramson RT, Kelly P, Levine L, Chiango BF, et al. Can academic radiology departments become more efficient and cost less? *Radiology*. 1998 Nov;209(2):405–10.
 87. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2101–7.
 88. Paschal AM, Hawley SR, Romain T St., Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: Review of present practices and recommendations for future

- directions. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1115–22.
89. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
 90. Carpentier N, Jonas J, Frismand S, Vignal J-P, Rikir E, Baumann C, et al. Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):e20–3.
 91. Gomes M da M, Maia Filho H de S, Noé RA. Anti-epileptic drug intake adherence. The value of the blood drug level measurement and the clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998 Dec;56(4):708–13.
 92. Gonzalez-Serna A, Swenson LC, Watson B, Zhang W, Nohpal A, Auyeung K, et al. A single untimed plasma drug concentration measurement during low-level HIV viremia predicts virologic failure. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Dec;22(12):1004.e9-1004.e16.
 93. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Fanti I, Colafigli M, Tamburrini E, et al. Relationship between self-reported adherence, antiretroviral drug concentration measurement and self-reported symptoms in patients treated for HIV-1 infection. *Infect Dis (Auckl)*. 2016 Jan 2;48(1):48–55.
 94. Desmond AC, Moodley D, Conolly CA, Castel SA, Coovadia HM. Evaluation of adherence measures of antiretroviral prophylaxis in HIV exposed infants in the first 6 weeks of life. *BMC Pediatr*. 2015 Dec 19;15(1):23.
 95. Yalcin-Siedentopf N, Wartelsteiner F, Kaufmann A, Biedermann F, Edlinger M, Kemmler G, et al. Measuring Adherence to Medication in Schizophrenia: The Relationship between Attitudes toward Drug Therapy and Plasma Levels of New-Generation Antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Mar 6;18(5):pyu091-pyu091.
 96. Pamboukian S V., Nisar I, Patel S, Gu L, McLeod M, Costanzo MR, et al. Factors Associated with Non-adherence to Therapy with Warfarin in a Population of Chronic Heart Failure Patients. *Clin Cardiol*. 2008 Jan;31(1):30–4.
 97. Braam RL, van Uum SHM, Russel FGM, Swinkels DW, Thien T. Bromide as a marker to measure adherence to drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Apr 7;62(4):285–90.
 98. Kiortsis DN, Elisaf MS. Serum uric acid levels: a useful but not absolute marker of

- compliance with fenofibrate treatment. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Dec;15(6):401–3.
99. McRae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, DeVane CL, Wagner A, Norton J. Concordance of Direct and Indirect Measures of Medication Adherence in A Treatment Trial for Cannabis Dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2015 Oct;57:70–4.
 100. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med*. 1990 Jul;150(7):1377–8.
 101. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011 May;26(3):155–9.
 102. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990 Jul;150(7):1509–10.
 103. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C, et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jun 1;19(6):657–62.
 104. Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Mar 1;17(3):299–307.
 105. Reis-Santos B, Pellacani-Posses I, Macedo LR, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Directly observed therapy of tuberculosis in Brazil: associated determinants and impact on treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Oct 1;19(10):1188–93.
 106. Metcalfe JZ, O'Donnell MR, Bangsberg DR. Moving Beyond Directly Observed Therapy for Tuberculosis. *PLoS Med*. 2015 Sep 15;12(9):e1001877.
 107. Benbaba S, Isaakidis P, Das M, Jadhav S, Reid T, Furin J. Direct Observation (DO) for Drug-Resistant Tuberculosis: Do We Really DO? Cardona P-J, editor. *PLoS One*. 2015 Dec 29;10(12):e0144936.
 108. Lei X, Huang K, Liu Q, Jie Y-F, Tang S-L. Are tuberculosis patients adherent to prescribed treatments in China? Results of a prospective cohort study. *Infect Dis Poverty*. 2016 Dec 5;5(1):38.
 109. Gebrezgabiher G, Romha G, Ejeta E, Asebe G, Zemene E, Ameni G. Treatment Outcome of Tuberculosis Patients under Directly Observed Treatment Short Course and Factors Affecting Outcome in Southern Ethiopia: A Five-Year

- Retrospective Study. Mistry N, editor. PLoS One. 2016 Feb 26;11(2):e0150560.
110. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 May 1;20(5):588–93.
 111. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. In: Karumbi J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. CD003343.
 112. Nguyen T, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):427–45.
 113. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Heal*. 1999;14:1–24.
 114. Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int J Clin Heal Psychol*. 2007;7(3):767–79.
 115. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999 Dec;47(6):555–67.
 116. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. Xia Y, editor. *PLoS One*. 2013 Dec 2;8(12):e80633.
 117. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999 Jun;37(2):113–24.
 118. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med*. 1983 Feb;13(1):177–83.
 119. 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*

- Clin Heal Psychol. 2015;15(2):121–9.
120. Nielsen RE, Lindström E, Nielsen J, Levander S. DAI-10 is as good as DAI-30 in schizophrenia. Vol. 22, *European Neuropsychopharmacology*. 2012.
 121. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90–6.
 122. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241–7.
 123. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res*. 2008;100(1–3):53–9.
 124. George J, Kong DCM, Thoman R, Stewart K. Factors Associated With Medication Nonadherence in Patients With COPD. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3198–204.
 125. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
 126. Hill-Briggs F, Gary TL, Bone LR, Hill MN, Levine DM, Brancati FL. Medication Adherence and Diabetes Control in Urban African Americans With Type 2 Diabetes. *Heal Psychol*. 2005 Jul;24(4):349–57.
 127. Wang Y, Lee J, Toh MPHS, Tang WE, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med*. 2012 Sep;29(9):e338–44.
 128. Beyhaghi H, Reeve BB, Rodgers JE, Stearns SC. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Participants. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):996–1001.
 129. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, Guimaraes P, Fraser D, Deppen P, et al. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: The NET-PD experience. *Mov Disord*. 2007 Apr 30;22(6):822–7.
 130. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-Reported Morisky Score for Identifying Nonadherence with Cardiovascular Medications. *Ann Pharmacother*. 2004 Sep;38(9):1363–8.

131. Toll BA, McKee SA, Martin DJ, Jatlow P, O'Malley SS. Factor structure and validity of the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) with cigarette smokers trying to quit. *Nicotine Tob Res.* 2007 May;9(5):597–605.
132. Vik S, Maxwell C, Hogan D, Patten S, Johnson J, Romonko-Slack L. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol.* 2005;(12):152–164.
133. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. [Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test]. *Aten Primaria.* 1992 Oct 1;10(5):767–70.
134. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol.* 2014;38:55–62.
135. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm.* 2014;5(3):165.
136. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May;10(5):348–54.
137. Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, Martinez-Martinez F, Garcia-Corpas JP. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Apr;9:569.
138. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González 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 Mar 8;16(4):605–13.
139. Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. [Simplified scale for medication adherence related problems in anti-retroviral therapy]. *Farm Hosp.* 30(3):171–6.
140. Werch CE, Gorman DR, Marty PJ, Forbess J, Brown B. Effects of the bogus-pipeline on enhancing validity of self-reported adolescent drug use measures. *J Sch Health.* 1987 Aug;57(6):232–6.
141. Herrera-Carranza J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado

- con medicamentos diferenciado. *Pharm Care Esp*. 2001;(3):446–8.
142. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, et al. Metered-Dose Inhaler Adherence in a Clinical Trial. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Dec;146(6):1559–64.
 143. Steiner JF, Prochazka A V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jan;50(1):105–16.
 144. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria*. 2016 Feb;48(2):121–30.
 145. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007 Mar 26;167(6):540–50.
 146. Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and Assessment of Adherence-Enhancing Interventions in Studies Assessing Medication Adherence Through Electronically Compiled Drug Dosing Histories: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2013 May 16;73(6):545–62.
 147. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-Analysis of Interventions for Medication Adherence to Antihypertensives. *Ann Pharmacother*. 2004 Oct;38(10):1617–24.
 148. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Apr 1;60(7):657–65.
 149. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy*. 2003 Jan;23(1):80–7.
 150. Bender B, Milgrom H, Apter A. Adherence intervention research: what have we learned and what do we do next? *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Sep;112(3):489–94.
 151. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Libr*. 2014;
 152. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient

- adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007 Dec 17;7(1):55.
153. Richter A, Anton SF, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther*. 2003 Aug;25(8):2307–35; discussion 2306.
 154. Udelson JE, Pressler SJ, Sackner-Bernstein J, Massaro J, Ordroneau P, Lukas MA, et al. Adherence With Once Daily Versus Twice Daily Carvedilol in Patients With Heart Failure: The Compliance and Quality of Life Study Comparing Once-Daily Controlled-Release Carvedilol CR and Twice-Daily Immediate-Release Carvedilol IR in Patients With Heart F. *J Card Fail*. 2009;15(5):385–93.
 155. Yildiz A, Pauler DK, Sachs GS. Rates of study completion with single versus split daily dosing of antidepressants: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2004;78(2):157–62.
 156. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab*. 2005 Nov;7(6):722–8.
 157. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov;64(20):2071–82.
 158. Thakkar J, Kurup R, Laba T-L, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Mar 1;176(3):340.
 159. Anglada-Martínez H, Rovira-Illamola M, Martin-Conde M, Sotoca-Momblona JM, Codina-Jané C. mHealth intervention to improve medication management in chronically ill patients: analysis of the recruitment process. *Postgrad Med*. 2016 May 18;128(4):427–31.
 160. Shellmer DA, Dew MA, Mazariegos G, DeVito Dabbs A. Development and field testing of Teen Pocket PATH®, a mobile health application to improve medication adherence in adolescent solid organ recipients. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):130–40.
 161. Sarzynski E, Decker B, Thul A, Weismantel D, Melaragni R, Cholakis E, et al. Beta Testing a Novel Smartphone Application to Improve Medication Adherence. *Telemed J E Heal*. 2016;Aug:[Epub ahead of print].

162. Kreyenbuhl J, Record E, Himelhoch S, Charlotte M, Palmer-Bacon J, Dixon L, et al. Development and Feasibility Testing of a Smartphone Intervention to Improve Adherence to Antipsychotic Medications. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;
163. Piette J, Striplin D, Marinec N, Chen J, Trivedi R, Aron D, et al. A Mobile Health Intervention Supporting Heart Failure Patients and Their Informal Caregivers: A Randomized Comparative Effectiveness Trial. *J Med Internet Res*. 2015;17(6):e142.
164. McKenney JM, Munroe WP, Wright JT. Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(3):277–83.
165. Serra-Prat M, Bartolomé Regué M, Fité Novellas B, Agustí Maragall C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Aten Primaria*. 2006;37(9):524–6.
166. Choudhry NK, Krumme AA, Ercole PM, Girdish C, Tong AY, Khan NF, et al. Effect of Reminder Devices on Medication Adherence. *JAMA Intern Med*. 2017 Feb 27;
167. Conn VS, Ruppap TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan 2;31(1):145–60.
168. Kassahun A, Gashe F, Mulisa E, Rike W. Nonadherence and factors affecting adherence of diabetic patients to anti-diabetic medication in Assela General Hospital, Oromia Region, Ethiopia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(2):124.
169. Vaala SE, Hood KK, Laffel L, Kumah-Crystal YA, Lybarger CK, Mulvaney SA. Use of Commonly Available Technologies for Diabetes Information and Self-Management Among Adolescents With Type 1 Diabetes and Their Parents: A Web-Based Survey Study. *Interact J Med Res*. 2015 Dec 29;4(4):e24.
170. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1296–304.
171. Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patient? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *BMJ*. 1997 Sep 20;315(7110):703–7.
172. Raffle AE, Morgan K. Enhancing patients' compliance. Financial inducements are

- equivalent to coercion. *BMJ*. 1998 Jan 31;316(7128):394.
173. de Bruin M, Hospers H, van Breukelen G, Kok G, Koevoets W, Prins J. Electronic monitoring-based counseling to enhance adherence among HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *Heal Psychol*. 2010;29(4):421–8.
 174. Rudd P, Miller N, Kaufman J, Kraemer H, Bandura A, Greenwald G, et al. Nurse management for hypertension. A systems approach. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):921–7.
 175. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns*. 1990 Dec;16(3):189–215.
 176. Devine EC, Reifschneider E. A meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with hypertension. *Nurs Res*. 44(4):237–45.
 177. Devine EC, Percy J. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Educ Couns*. 1996 Nov;29(2):167–78.
 178. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res Nurs Health*. 1996 Oct;19(5):367–76.
 179. Roter D, Hall J, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care*. 1998;36(8):1138–61.
 180. Dolder C, Lacro J, Leckband S, Jeste D. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):389–99.
 181. Bogner H, de Vries H. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6(4):295–301.
 182. Bogner H, Morales K, de Vries H, Cappola A. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):15–22.
 183. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008 Jul;63(2):132–43.
 184. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve

- medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging*. 2008;25(4):307–24.
185. Enquesta de salut de Catalunya. Informe dels principals resultats 2015 [Internet]. 2016. Disponible en: salutweb.gencat.cat/esca
 186. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Ministerio de Sanidad, Servicios, Sociales e Igualdad. Subdirección General; 2016.
 187. Central de Información Económico-Financiera. Ministerio de Hacienda y Función Pública [Internet]. Disponible en: <http://www.minhafp.gob.es/es-ES/CDI/Paginas/centraldeinformacion.aspx>
 188. Leventhal H, Cameron L, Teasdale J, Keller M, Hagg S, Selser J, et al. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Educ Couns*. 1987 Oct;10(2):117–38.
 189. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q*. 1988;15(2):175–83.
 190. Fishbein M AI. Belief, attitude intention and behaviour: An introduction to theory and research. Menlo Park: Addison-Wesley; 1975.
 191. Gebhardt WA, Maes S. Integrating social-psychological frameworks for health behavior research. *Am J Health Behav*. 25(6):528–36.
 192. Leventhal H, Brissette I, Leventhal E. The Common-Sense Model of self-regulation of health and illness. In: Cameron E, Leventhal H, editors. *The self-regulation of health and illness behaviour*. London: Routledge; 2003. p. 42–65.
 193. Leventhal H, Benyamini Y, Brownlee S. Illness representations: theoretical foundations. Petrie KJ WJ, editor. Singapore: Harwood Academic Publishers; 1997. 19–45 p.
 194. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349–57.
 195. Bagge M, Tordoff J, Norris P, Heydon S. Older people's attitudes towards their regular medicines. *J Prim Health Care*. 2013 Sep 1;5(3):234–42.
 196. Dolovich L, Nair K, Sellors C, Lohfeld L, Lee A, Levine M. Do patients' expectations influence their use of medications? Qualitative study. *Can Fam*

- physician *Médecin Fam Can*. 2008 Mar;54(3):384–93.
197. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, Balakrishnan VS, Sarnak MJ, Wilson IB. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD: a semistructured interview study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Sep;56(3):439–46.
 198. Rushworth GF, Cunningham S, Mort A, Rudd I, Leslie SJ. Patient-specific factors relating to medication adherence in a post-percutaneous coronary intervention cohort. *Int J Pharm Pract*. 2012 Aug;20(4):226–37.
 199. Musumari PM, Feldman MD, Techasrivichien T, Wouters E, Ono-Kihara M, Kihara M. “If I have nothing to eat, I get angry and push the pills bottle away from me”: A qualitative study of patient determinants of adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. *AIDS Care*. 2013 Oct;25(10):1271–7.
 200. Tadesse T, Demissie M, Berhane Y, Kebede Y, Abebe M. Long distance travelling and financial burdens discourage tuberculosis DOTs treatment initiation and compliance in Ethiopia: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2013 May 1;13(1):424.
 201. Iskandarsyah A, de Klerk C, Suardi DR, Soemitro MP, Sadarjoen SS, Passchier J. Psychosocial and cultural reasons for delay in seeking help and nonadherence to treatment in Indonesian women with breast cancer: A qualitative study. *Heal Psychol*. 2014 Mar;33(3):214–21.
 202. Cha E, Yang K, Lee J, Min J, Kim KH, Dunbar SB, et al. Understanding cultural issues in the diabetes self-management behaviors of Korean immigrants. *Diabetes Educ*. 2012 Nov 1;38(6):835–44.
 203. Mishra SI, Gioia D, Childress S, Barnet B, Webster RL. Adherence to medication regimens among low-income patients with multiple comorbid chronic conditions. *Health Soc Work*. 2011 Nov;36(4):249–58.
 204. van Elsland SL, Springer P, Steenhuis IHM, van Toorn R, Schoeman JF, van Furth AM. Tuberculous meningitis: barriers to adherence in home treatment of children and caretaker perceptions. *J Trop Pediatr*. 2012 Aug 1;58(4):275–9.
 205. Patel MR, Kruger DJ, Cupal S, Zimmerman MA. Effect of Financial Stress and Positive Financial Behaviors on Cost-Related Nonadherence to Health Regimens Among Adults in a Community-Based Setting. *Prev Chronic Dis*. 2016 Apr 7;13:E46.

206. Penn C, Watermeyer J, Evans M. Why don't patients take their drugs? The role of communication, context and culture in patient adherence and the work of the pharmacist in HIV/AIDS. *Patient Educ Couns*. 2011 Jun;83(3):310–8.
207. Kelly M, McCarthy S, Sahm LJ. Knowledge, attitudes and beliefs of patients and carers regarding medication adherence: a review of qualitative literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;70(12):1423–31.
208. Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med*. 1992 Mar;34(5):507–13.
209. Gordon K, Smith F, Dhillon S. Effective chronic disease management: patients' perspectives on medication-related problems. *Patient Educ Couns*. 2007 Mar;65(3):407–15.
210. Henriques MA, Costa MA, Cabrita J. Adherence and medication management by the elderly. *J Clin Nurs*. 2012 Nov;21(21–22):3096–105.
211. Lehane E, McCarthy G, Collender V, Deasy A. Medication-taking for coronary artery disease - patients' perspectives. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jun;7(2):133–9.
212. Chambers JA, O'Carroll RE, Hamilton B, Whittaker J, Johnston M, Sudlow C, et al. Adherence to medication in stroke survivors: a qualitative comparison of low and high adherers. *Br J Health Psychol*. 2011 Sep;16(3):592–609.
213. Ardito RB, Rabellino D. Therapeutic alliance and outcome of psychotherapy: historical excursus, measurements, and prospects for research. *Front Psychol*. 2011 Jan;2:270.
214. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):343–50.
215. Zeber JE, Copeland LA, Good CB, Fine MJ, Bauer MS, Kilbourne AM. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Apr;107(1–3):53–62.
216. Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. Relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Mar;47(3):228–36.
217. Mackey K, Parchman ML, Leykum LK, Lanham HJ, Noël PH, Zeber JE. Impact of

- the Chronic Care Model on medication adherence when patients perceive cost as a barrier. *Prim Care Diabetes*. 2012 Jul;6(2):137–42.
218. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence (CG76). National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
219. Multimorbidity: clinical assessment and management (NG56). National Institute for Health and Clinical Excellence; 2016.
220. Nilsson J, Kallman M, Ostlund U, Holgersson G, Bergqvist M, Bergstrom S. The Use of Complementary and Alternative Medicine in Scandinavia. *Anticancer Res*. 2016 Jul;36(7):3243–51.
221. Bahall M, Edwards M. Perceptions of complementary and alternative medicine among cardiac patients in South Trinidad: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Dec 31;15(1):99.
222. Prasad K, Sharma V, Lackore K, Jenkins SM, Prasad A, Sood A. Use of Complementary Therapies in Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 1;111(3):339–45.
223. Grant SJ, Bin YS, Kiat H, Chang DH-T. The use of complementary and alternative medicine by people with cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012 Dec 26;12(1):299.
224. Pla de salut de Catalunya 2016-2020. Un sistema centrat en la persona: públic, universal i just [Internet]. 2016. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/Pla_salut/pla-de-salut-2016-2020/
225. Jansà M, Hernández C, Vidal M, Nuñez M, Bertran MJ, Sanz S, et al. Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions. A cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns*. 2010 Nov;81(2):161–8.
226. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF, Collaborative Working Group. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health*. 2016 Feb;26(1):48–52.
227. Awwad O, Akour A, Al-Muhaisen S, Morisky D. The influence of patients' knowledge on adherence to their chronic medications: a cross-sectional study in Jordan. *Int J Clin Pharm*. 2015 Jun 24;37(3):504–10.

228. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001 May 15;134(10):968–77.
229. Turner BJ, Hecht FM. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med.* 2001 May 15;134(10):1004–6.
230. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Aug;46(2):163–8.
231. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol.* 1997 May;50(5):619–25.
232. Christensen DB, Williams B, Goldberg HI, Martin DP, Engelberg R, LoGerfo JP. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Med Care.* 1997 Nov;35(11):1164–70.
233. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008 Aug;40(8):413–7.
234. Alkatheri AM, Alyousif SM, Alshabanah N, Albekairy AM, Alharbi S, Alhejaili FF, et al. Medication adherence among adult patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 Jul;25(4):762–8.
235. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Aug;50(2):166–71.
236. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3361.
237. Huan Z, Fuzhi W, Lu L, Min Z, Xingzhi C, Shiyang J. Comparisons of Adherence to Antiretroviral Therapy in a High- Risk Population in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jan;11(1):e0146659.
238. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi M V, Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens.* 2002 Jun;16(6):439–44.
239. Lee GKY, Wang HHX, Liu KQL, Cheung Y, Morisky DE, Wong MCS. Determinants of Medication Adherence to Antihypertensive Medications among a

- Chinese Population Using Morisky Medication Adherence Scale. Cameron DW, editor. PLoS One. 2013 Apr 25;8(4):e62775.
240. Kang CD, Tsang PPM, Li WTL, Wang HHX, Liu KQL, Griffiths SM, et al. Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in Hong Kong: A cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:250–7.
 241. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Mar;9(3):179–86.
 242. Jerant A, Chapman B, Duberstein P, Robbins J, Franks P. Personality and medication non-adherence among older adults enrolled in a six-year trial. *Br J Health Psychol* . 2011 Feb;16(Pt 1):151–69.
 243. Rodríguez Chamorro MÁ. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). 2008.
 244. Schüz B, Marx C, Wurm S, Warner LM, Ziegelmann JP, Schwarzer R, et al. Medication beliefs predict medication adherence in older adults with multiple illnesses. *J Psychosom Res*. 2011 Feb;70(2):179–87.
 245. Levy I, Attias S, Ben-Arye E, Goldstein L, Schiff E. Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):836–45.
 246. Law MR, Cheng L, Dhalla IA, Heard D, Morgan SG. The effect of cost on adherence to prescription medications in Canada. *Can Med Assoc J*. 2012 Feb 21;184(3):297–302.
 247. Harrold LR, Briesacher BA, Peterson D, Beard A, Madden J, Zhang F, et al. Cost-related Medication Nonadherence in Older Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Feb 1;40(2):137–43.
 248. Prochaska JO, DiClemente CC. *The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy*. Dow Jones Irwin; 1984.
 249. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot*. 12(1):38–48.
 250. DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi

- JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol*. 1991 Apr;59(2):295–304.
251. Genberg BL, Lee Y, Rogers WH, Willey C, Wilson IB. Stages of Change for Adherence to Antiretroviral Medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2013 Oct;27(10):567–72.
252. Johnson SS, Driskell M-M, Johnson JL, Dymont SJ, Prochaska JO, Prochaska JM, et al. Transtheoretical Model Intervention for Adherence to Lipid-Lowering Drugs. *Dis Manag*. 2006 Apr;9(2):102–14.
253. Zwibel H, Pardo G, Smith S, Denney D, Oleen-Burkey M. A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Mar 6;258(3):402–11.

ANEXOS

Anexo 1. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

Administración errónea del medicamento	Incumplimiento
Características personales	Interacciones
Conservación inadecuada	Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Contraindicación	Probabilidad de efectos adversos
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	Problema de salud insuficientemente tratado
Duplicidad	Otros
Errores en la dispensación	
Errores en la prescripción	

Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)

Necesidad

Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.

Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad

Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad

Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Anexo 2. Cuestionario Breve de Medicación

1. Por favor, cite todos los medicamentos que tomó la SEMANA PASADA. Para cada medicamento, responde las siguientes preguntas:

A	B	C	D	E	F	G
Nombre del medicamento y dosis	¿Cuántos días lo tomó?	¿Cuántas veces al día lo tomó?	¿Cuántas pastillas tomó cada vez?	¿Cuántas veces dejó de tomar la pastilla?	¿Por qué razón la tomaba?	¿Cómo le funciona el medicamento (1=bien 2=normal; 3=mal)

2. ¿Le molesta de alguna forma alguno de sus medicamentos? Sí/No.
Si responde afirmativamente, por favor, indique el nombre del medicamento, cuánto le molesta y de qué forma:

Nombre del medicamento	¿Cuánto le molesta?				¿De qué forma le molesta?
	Mucho	Algo	Poco	Nada	

3. A continuación, hay una lista de problemas que las personas pueden tener a veces con sus medicamentos. Por favor, indique cómo le afecta cada uno de los problemas y qué medicamento es el responsable:

	Mucho	Algo	Nada	Medicamento
a. Abrir o cerrar el bote de medicamento				
b. Leer la letra impresa en el bote				
c. Recordar tomar todas las pastillas				
d. Conseguir sus medicamentos a tiempo				
e. Tomar tantas pastillas al mismo tiempo				

Los valores obtenidos mediante este cuestionario van del 0 (adherente) al 11. La puntuación se establece de la siguiente forma:

Análisis del régimen terapéutico (preguntas 1a-1e)	
¿El paciente falló en enumerar su medicación en la pregunta inicial?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente paró o interrumpió el tratamiento debido a una reposición tardía de la medicación o por alguna otra razón?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente manifestó alguna omisión de dosis en un día o en una toma?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente disminuyó la cantidad prescrita por dosis?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente tomó alguna dosis extra o más medicación de la prescrita?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente respondió “no sé” en alguna pregunta?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente rechazó contestar alguna pregunta?	1 = Sí; 0 = No

NOTA: resultados ≥ 1 indican una potencial falta de adherencia terapéutica

Análisis de las creencias (preguntas 1g y 2-2a)	
¿El paciente contestó “mal” o “no sé” en la pregunta 1g?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente indicó el nombre de algún medicamento que le molestara?	1 = Sí; 0 = No

NOTA: resultados ≥ 1 indican posibles barreras en las creencias

Análisis de la memoria (preguntas 1c y 3c)	
¿El paciente recibe un régimen multidosis (dos o más veces al día)?	1 = Sí; 0 = No
¿El paciente respondió “mucho” o “algo” en la pregunta 3c?	1 = Sí; 0 = No

NOTA: resultados ≥ 1 indican posibles barreras en la memoria

Anexo 3. Guía entrevistas semiestructuradas

Entrevista semiestructurada a profesionales sanitarios

1. ¿Podría hablarnos de la adherencia terapéutica desde su propia experiencia y trayectoria profesional?, ¿qué opinión le merece?, ¿en qué situación nos hallamos?
2. ¿Cuáles serían los principales determinantes de la adherencia terapéutica?, ¿y sus principales modificadores, por ejemplo, a nivel de enfermedad, variables sociodemográficas, conducta o influencia de los profesionales sanitarios?
3. Desde su experiencia, ¿es posible dibujar un perfil de paciente adherente al tratamiento en positivo y en negativo?, ¿cuáles podrían ser las características de cada uno de los perfiles?
4. Desde su propia experiencia, ¿ha observado en algún momento que los pacientes perciban la adherencia terapéutica como un problema o como una solución?, ¿reportan y comunican estos problemas o, por el contrario, los silencian y ocultan?
5. ¿Cuáles considera que son las principales barreras con las que se encuentran los pacientes para llevar a cabo una adecuada adherencia?, ¿y los profesionales?, ¿qué tipo de barreras se ha encontrado en el ejercicio de su práctica clínica?
6. ¿Qué métodos ha intentado en su práctica clínica para superar estas barreras que considera han sido eficaces o, por el contrario, ineficaces?
7. ¿Cuáles serían las principales áreas de mejora en la adherencia terapéutica, por ejemplo, a nivel de circuito, educación o roles profesionales?
8. ¿En qué situación se halla España y sus comunidades autónomas frente a otros países en materia de adherencia terapéutica?, ¿conoce algún modelo o buena práctica concreta susceptible de ser adaptada?
9. ¿Desea añadir algún aspecto que considere importante y no haya sido incluido en la entrevista?

Entrevista semiestructurada a pacientes

1. ¿Podría decirnos cuál es el problema de salud que padece y/o el motivo por el que está tomando actualmente algún tipo de medicamento?
2. ¿Cuánto tiempo hace que padece este problema de salud?
3. ¿Qué medicamento/s está tomando actualmente?
4. En caso de que esté tomando más de un medicamento, ¿me puede decir para qué toma cada uno de estos medicamentos?
5. ¿Cuánto tiempo hace que toma cada uno de estos medicamentos?
6. ¿Le han cambiado algún medicamento durante los últimos 6 meses?, ¿por qué motivo?
7. ¿En alguna ocasión ha tomado algún medicamento por iniciativa propia, sin contar con el consejo de un profesional sanitario?, ¿qué tipo de medicamento y por qué motivo?
8. ¿Alguna vez ha tenido alguna duda sobre cómo debía tomarse algún medicamento?, ¿con qué medicamento?, ¿por qué motivo?
9. ¿Nos puede comentar si ha tenido alguna otra dificultad con algún otro medicamento?, ¿con cuál?, ¿por qué motivo?
10. En algunas ocasiones, las personas podemos dejar de tomar alguno de los medicamentos que nos han recetado debido a un sentimiento de miedo, por olvidos, desconfianza, etc. ¿Le ha sucedido esto a usted en alguna ocasión?, ¿con qué medicamento?, ¿por qué motivo?
11. ¿Cómo cree que influyen los siguientes aspectos a la hora de tomar un medicamento tal y como se lo ha prescrito su médico?
 - a. La preocupación por el estado de salud.
 - b. La gravedad o el tipo de enfermedad.
 - c. La confianza en el efecto beneficioso del medicamento.

- d. La posibilidad de sufrir algún efecto adverso.
 - e. La confianza en el profesional sanitario.
 - f. La duración y la complejidad del tratamiento.
12. ¿Cree que las características individuales de una persona pueden influir a la hora de tomar una medicación tal y como se ha prescrito?, ¿por qué motivo?
- a. La edad.
 - b. El género.
 - c. El estado civil.
 - d. El nivel educativo.
 - e. El hecho de estar afectado por más de un problema de salud.
13. ¿Cree que los profesionales de la salud pueden ayudar al paciente para que tome la medicación tal y como ha sido prescrita?, ¿de qué manera?
14. ¿Cree que los siguientes aspectos pueden facilitar que una persona tome la medicación tal y como ha sido prescrita?, ¿por qué motivo?
- a. La posibilidad de decidir conjuntamente con el médico cuál es el mejor tratamiento.
 - b. La posibilidad de preguntar y aclarar todas las dudas que la persona pueda tener sobre cómo debe tomar la medicación.
 - c. La existencia de algún sistema que simplifique o facilite la toma de la medicación.
 - d. Tener en general unos estilos de vida saludables.
 - e. El soporte de familiares y/o amigos.
15. ¿Desea añadir alguna otra cosa?

Anexo 4. Guía de discusión de los grupos focales

Dimensión	Preguntas
Historia de vida de los pacientes	Se invita a los pacientes a presentarse al resto del grupo y a identificar su edad y sus morbilidades
Percepción de los pacientes sobre los medicamentos	¿Cuál es tu experiencia con el tratamiento farmacológico? ¿Qué impactos positivos y/o negativos provoca el tratamiento en tu día a día y te gustaría enfatizar?
Creencias y motivaciones sobre el tratamiento	¿Cuáles son tus preocupaciones de cara al futuro de tu salud? ¿Cuál es tu opinión sobre los medicamentos? ¿Piensas que los medicamentos mejoran tu salud? ¿Qué otros aspectos consideras que contribuyen a mejorar tu salud?
Percepción subjetiva de la adherencia terapéutica	¿Estás satisfecho con tu tratamiento? ¿Consideras que tu tratamiento farmacológico se adapta a tus necesidades, preferencias y estilo de vida? ¿Piensas que tienes un buen cumplimiento del tratamiento? ¿Por qué? ¿Consideras que la información recibida sobre tus medicamentos era entendedora?
Temas relacionados con la adherencia terapéutica	¿Cuáles son tus dificultades más habituales con tu tratamiento? Si te preocupa algún asunto sobre tu tratamiento, ¿cómo lo resuelves?
Facilitadores de la adherencia terapéutica (factores)	¿Qué clase de soporte has recibido para seguir tu tratamiento? ¿Te han ayudado? ¿Cuál es tu opinión sobre ello?

socioeconómicos,
relacionados con el
sistema sanitario, la
patología, el tratamiento
y el paciente)

¿Compras medicamentos sin receta médica en tu oficina de farmacia? ¿Cuán a menudo?



¿Has tenido alguna experiencia negativa al tomar medicación? ¿Esta situación te ha llevado a dejar el tratamiento?

¿Cómo definirías los medicamentos que tomas?
¿Consideras que son efectivos, seguros, fáciles de tomar, fáciles de identificar, etc.?

Recomendaciones

¿Qué piensas que realmente te ayudaría a mejorar la adherencia al tratamiento?

Anexo 5. Encuesta estudio cuantitativo

		Promotor: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau Código: IIBSP-ADH-2015-37
---	---	---

Nº identificación						
--------------------------	--	--	--	--	--	--

ENCUESTA SOBRE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

A continuación, le realizaremos una serie de preguntas sobre la toma de medicamentos y su experiencia personal.

PREGUNTAS GENERALES					
1. Número de medicamentos diferentes que toma actualmente	_ _				
2. De estos medicamentos, ¿cuántos son para tratar enfermedades crónicas?	_ _				
VALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD					
3. ¿Cómo valoraría usted su estado de salud actualmente?	<input type="checkbox"/> Excelente <input type="checkbox"/> Muy bueno <input type="checkbox"/> Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo				
VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA					
4. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No			
5. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No			
6. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No			
7. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No			
VALORACIÓN DE LAS CREENCIAS TERAPÉUTICAS					
Marque con una cruz su valoración en una escala del 1 al 5 las siguientes afirmaciones, siendo 1=Totalmente en desacuerdo; 2=En desacuerdo; 3=Ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4=De acuerdo; y 5=Totalmente de acuerdo.					
	1	2	3	4	5
8. Mi/s enfermedad/es impacta/n en mi calidad de vida					

9. He logrado un equilibrio entre la enfermedad, la medicación y mi calidad de vida					
10. Conozco bien mi/s enfermedad/es (nombre, síntomas, consecuencia, gravedad, medicamentos para tratarla/s)					
11. Conozco para qué sirve mi medicación y cómo debo tomarla					
12. Pienso que de la misma forma que han aparecido mis problemas de salud, estos pueden resolverse espontáneamente					
13. Mi/s enfermedad/es no es/son aceptada/s socialmente					
14. Recibo el mejor tratamiento posible					
15. Los tratamientos alternativos son más seguros y efectivos que los medicamentos					
16. Tengo mi/s enfermedad/es controlada/s					
17. El tratamiento farmacológico cumple con mis expectativas					
18. Mi medicación funciona					
19. Tengo miedo a depender demasiado de mi medicación					
20. Tomo demasiados medicamentos					
21. Mi/s enfermedad/es afecta/n a mi imagen exterior					
22. Mantengo un buen estado de ánimo					
23. Es útil conocer la experiencia de personas en la misma situación					
24. Confío en mis médicos					
VALORACIÓN DE LA EXPERIENCIA TERAPÉUTICA					
Marque con una cruz su valoración en una escala del 1 al 5 las siguientes afirmaciones, siendo 1=Totalmente en desacuerdo; 2=En desacuerdo; 3=Ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4=De acuerdo; y 5=Totalmente de acuerdo.					
	1	2	3	4	5
25. Mi médico ha tenido en cuenta mi opinión en el momento de tomar decisiones sobre mi tratamiento					
26. Tener que cuidar de otra persona, hace que no pueda cuidarme tanto o seguir bien mi tratamiento (<i>si no cuida a nadie, deje la pregunta en blanco</i>)					
27. He recibido una información adecuada sobre mi enfermedad/es por parte de los profesionales sanitarios					

28. He recibido una información adecuada sobre los medicamentos por parte del farmacéutico					
29. Es desagradable tomar algunos medicamentos					
30. Mi médico revisa el tratamiento periódicamente					
31. Cuando he sido derivado a otros profesionales, ha habido concordancia de opiniones					
32. Tengo miedo a los efectos adversos					
33. Es difícil tomar la medicación					
34. Los aspectos económicos dificultan el cumplimiento del tratamiento					
35. El prospecto me ayuda a entender y a recordar mi medicación					
VALORACIÓN DE LOS COMPORTAMIENTOS TERAPÉUTICOS					
Marque con una cruz su valoración en una escala del 1 al 5 las siguientes afirmaciones, siendo 1= nunca; 2=a veces; 3=habitualmente; 4=casi siempre, y 5=siempre.					
	1	2	3	4	5
36. He adaptado la toma de medicación a mi vida cotidiana					
37. Sigo rutinas para tomar los medicamentos					
38. Sigo un estilo de vida y hábitos saludables					
39. Acepto el nivel de sacrificio que supone la enfermedad y/o tratamiento					
40. Tengo confusiones con la medicación					
41. Estoy motivado a seguir con el tratamiento					
42. Considero que soy el responsable de mi salud y mi tratamiento					
43. Soy autónomo e independiente en cuanto a mis cuidados					
44. Hago variaciones en la toma de medicación para adaptarlo a mi estilo de vida					
45. Hago variaciones en la toma de medicación según cómo me encuentro					
VALORACIÓN DE LAS MEDIDAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA					
46. ¿Qué ayudas utiliza para tomar el tratamiento? Indíquelo a continuación					

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
47. Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	<input type="text"/>
48. Sexo	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer
49. Estado civil	<input type="checkbox"/> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a o en pareja <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/> Separado/a o divorciado/a
50. ¿Vive solo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
51. Nivel de estudios	<input type="checkbox"/> Sin estudios <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Universitarios
52. Situación laboral	<input type="checkbox"/> En activo <input type="checkbox"/> De baja laboral <input type="checkbox"/> Parado con subsidio/prestación <input type="checkbox"/> Parado sin subsidio/prestación <input type="checkbox"/> Tareas del hogar <input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> Incapacitado/a o con invalidez permanente <input type="checkbox"/> Jubilado <input type="checkbox"/> Otros (<i>especificar</i>):
FECHA DE RESPUESTA DE LA ENCUESTA (dd/mm/aaaa)	<input type="text"/>
OBSERVACIONES. ¿Quiere añadir cualquier comentario u opinión?	

Muchas gracias por su colaboración.