



Adherencia terapéutica: un problema de atención médica

José Juan Ortega Cerda,¹ Diana Sánchez Herrera,²
Óscar Adrián Rodríguez Miranda,³ Juan Manuel Ortega Legaspi⁴

Resumen

Hoy en día, es ampliamente sabido que la falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de que no se obtengan todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes; sin embargo, en la práctica clínica diaria, seguimos sin reconocer este hecho como la primera causa de fracaso terapéutico, recurriendo con frecuencia a la intensificación de tratamientos o pruebas innecesarias que pueden poner en riesgo al paciente. La falta de adherencia terapéutica es un problema de gran impacto a nivel mundial, predominando sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, en las cuales la adherencia a largo plazo comprende poco más del 50%, pero es más baja en países en desarrollo. Como consecuencia, tenemos mayores tasas de hospitalización, aumento en los costos sanitarios y fracasos terapéuticos, entre otros problemas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen cinco factores que intervienen en la adherencia terapéutica: 1: socioeconómico, 2: relacionados con el tratamiento, 3: relacionados con el paciente, 4: relacionados con la enfermedad y 5: relacionados con el equipo sanitario. A pesar de que se han descrito diversos planes para mejorar la adherencia, con la evidencia disponible hasta el momento no se puede recomendar una estrategia específica que sea eficaz y que sirva en todos los casos.

Palabras clave: Adherencia terapéutica, cumplimiento de tratamiento, tratamiento de enfermedades crónicas.

Summary

It is widely known that the lack of adherence to treatment is the main cause of not obtaining all the benefits that medicines can provide to patients, and yet, in daily clinical practice, we continue not to integrate this fact as the first cause of therapeutic failure, often resorting to the intensification of treatments or unnecessary tests that can put the patient at risk. The lack of therapeutic adherence is a problem of great impact worldwide, predominating mainly in patients with chronic diseases, in which long term adherence is little more than 50%, and even lower in developing countries. As a consequence, there are higher rates of hospitalization, increased health costs and therapeutic failures, among others. According to the World Health Organization (WHO), there are five factors involved in adherence: socioeconomic, treatment-related, patient-related, disease-related and health equipment-related. Although several plans have been described to improve adherence, with the evidence available so far, a specific strategies that is effective and useful in all cases can't be recommended at this time.

Key words: Therapeutic adherence, adherence to treatment, treatment of chronic diseases.

¹ Director de Enseñanza e Investigación, Grupo Ángeles Servicios de Salud.

² Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal.

³ Médico General, Universidad La Salle.

⁴ *Division of Cardiology. Department of Medicine. University of Washington.*

Correspondencia:

Dr. José Juan Ortega Cerda

Correo electrónico: juan.ortega@saludangeles.com

Aceptado: 05-02-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

“Los medicamentos no funcionan en los pacientes que no se los administran”, frase atribuida al Doctor Charles Everett Koop (1916-2013), reconocido cirujano pediatra estadounidense y experto en salud pública.

La falta de adhesión del paciente a los medicamentos recetados plantea un reto importante a la comunidad global de la salud, por lo que se ha convertido en un tema de gran interés y objeto de gran cantidad de estudios; es por ello que, desde hace varias décadas, se han llevado a cabo múltiples investigaciones e intervenciones, algunas de manera intensiva, para mejorar la adherencia a los medicamentos, las cuales sólo han mostrado resultados modestos y apenas concluyentes. Una posible explicación a esto es que la falta de adherencia es multifactorial; incluso Haynes (1976) identificó más de 200 variables relacionadas con la adherencia, por lo que una intervención exitosa, en la cual se logre abarcar cada uno de los factores causantes, resulta sumamente complicada y se ha convertido en un verdadero reto en materia de salud pública, a pesar de los esfuerzos significativos realizados por reconocidos investigadores en la materia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define “adherencia terapéutica” como “el grado en que el comportamiento de una persona –tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida– se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”.

Para hacer referencia a la puesta en práctica o a la ejecución de las recomendaciones de salud y/o terapéuticas se han utilizado indistintamente los términos “cumplimiento” y “adherencia”. Hablar de cumplimiento refleja una conducta meramente pasiva (por parte del paciente) o activa (por parte del médico y/o personal sanitario), dando así importancia o “culpando” sólo a una de las dos partes. Por otro lado, la adherencia terapéutica implica una diversidad de conductas, siendo considerada como un fenómeno múltiple y complejo y refiriéndose al grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente. Por lo tanto, este término engloba responsabilidad de las “dos partes” (paciente y médico), donde resalta tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear una adecuada comunicación que facilite la toma de decisiones compartidas. Haynes y Sackett definieron este concepto como “la medida con la que el paciente modifica su conducta, orientándola hacia la ingesta del medicamento o a las medidas recomendadas por el médico”.

La falta de adherencia terapéutica es la herramienta que se utiliza para cuantificar la magnitud con la que el paciente sigue o no las instrucciones médicas, lo cual implica la

falta de aceptación de un diagnóstico y su incidencia en el pronóstico; cuando el seguimiento de las instrucciones es negativo, el pronóstico empeora y los resultados pueden ser desfavorables.

Según un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la falta de adherencia es un “problema mundial de gran magnitud”, ya que, a pesar de que la medicina ha avanzado de manera sorprendente en las últimas décadas, otorgando cada vez mayor conocimiento de las enfermedades y con ello la existencia de numerosos tratamientos médicos sumamente eficaces, la incidencia y prevalencia de muchos padecimientos continúa siendo alta y su tratamiento muestra una menor efectividad a la esperada, como resultado de que las tasas de adherencia a la medicación continúan siendo bajas, y no se han observado cambios significativos a través del tiempo.

Gracias a los avances en el campo de la medicina en los últimos años, se han logrado crear medicamentos altamente efectivos y de fácil administración para atacar las enfermedades con mayor prevalencia y las que presentan un mayor índice de morbimortalidad como es la hipertensión; de forma paradójica, estos avances en herramientas diagnósticas y a nivel farmacológico han logrado controlar las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos, pero no han logrado reducir exitosamente la morbimortalidad cardiovascular (Whelton et al., 2002), siendo la baja adherencia y/o la falta de persistencia al tratamiento prescrito uno de los principales factores que contribuyen a la falta de control de la enfermedad. Situaciones similares ocurren en la mayoría de las enfermedades crónicas, por lo que resulta evidente que mejorar la adherencia puede tener un mayor impacto en la salud de la población que cualquier otra mejora específica en los tratamientos médicos.

Aunque factores de comportamiento tales como los patrones de consumo de alimentos, el tabaquismo o la actividad física influyen en el pronóstico de dichas enfermedades, la medicación es un factor clave para prevenir el avance de la enfermedad, por lo que se requiere adherencia continua (persistencia) al tratamiento médico (medicamentos, estilo de vida y dieta) para lograr un adecuado control a largo plazo, prevenir las complicaciones y disminuir las tasas de morbimortalidad.

Las enfermedades crónico-degenerativas van en aumento y en algunos países han logrado superar incluso la prevalencia de las enfermedades infecciosas. A este cambio en la prevalencia mundial de las enfermedades se ha denominado transición epidemiológica. De este modo, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbimortalidad en más del 75% de los países a nivel mundial y son la principal causa de muerte en América Latina. Según un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2005), las enfermedades crónicas (cardiopa-

tías, accidentes cerebrovasculares, cáncer y diabetes) son la principal causa de muerte en el mundo y su impacto sigue en aumento.

En los países desarrollados, las tasas de adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas se sitúa alrededor del 50% (uno de cada dos pacientes), aunque la tasa de incumplimiento puede variar mucho según la patología; esta cifra es considerablemente menor en los países en vías de desarrollo. Por lo anterior, se concluye que el incumplimiento del tratamiento es la principal causa de que no se obtengan todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes, lo que convierte a la adherencia terapéutica en uno de los aspectos fundamentales para el manejo de las enfermedades cardiometabólicas, incluyendo diabetes, hipertensión, dislipidemia y falla cardíaca, así como el resto de las enfermedades crónicas.

Resulta sorprendente que, a pesar de que actualmente es sumamente conocida la baja adherencia terapéutica, en la práctica clínica diaria seguimos sin integrar este hecho como la primera causa de fracaso terapéutico, recurriendo frecuentemente a la intensificación de tratamientos o pruebas innecesarias que pueden poner en riesgo al paciente.

Se estima que cada cuatro segundos ocurre un evento coronario y cada cinco segundos un evento vascular cerebral en el país, siendo la hipertensión el factor de riesgo más común en estos padecimientos. Lo anterior convierte a la hipertensión arterial en una de las prioridades de salud en la nación, siendo una de las principales acciones para lograr su prevención el fortalecimiento de la adherencia al tratamiento. A pesar de los esfuerzos para lograr este objetivo, se estima que sólo el 60% de los pacientes con padecimientos cardiovasculares se adhieren a su tratamiento (ejemplo: estatinas, antihipertensivos, agentes antitrombóticos, etcétera).

Múltiples ensayos clínicos han demostrado que una adecuada adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular entre 30 y 43%, y de infarto de miocardio en un 15%; también se pueden prevenir los altos costos generados al sistema de salud o al menos disminuirlos significativamente. Se ha estimado que, por ejemplo, en Estados Unidos, la no adherencia terapéutica genera costos innecesarios de entre 396 y 792 millones de dólares al año.

Diversos autores han reportado las tasas de apego al tratamiento en las principales enfermedades crónicas, las cuales resultan alarmantemente bajas: diabetes 36-87%, hipertensión 33-84%, cáncer (tratamientos orales) 20-100%, VIH/SIDA (triple terapia) 70-80%. La OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios. Asimismo, la falta de apego genera grandes pérdidas en lo personal, familiar y social.

La FDA está estudiando acciones y actividades en la práctica médica y en la atención de la salud para mejorar la adherencia terapéutica; entre ellas destacan la creación de medicamentos genéricos para reducir costos de los mismos y el sistema Sentinel, el cual es un sistema de vigilancia que permite al médico mejorar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos y efectos adversos de los mismos, guías de medicación, información médica esencial, educación para la salud y comités consultivos propios de la FDA.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

¿Por qué los pacientes no toman correctamente su medicamento?

Según el profesor John Weinman, Director del Departamento de Psicología de la Salud en el King's College de Londres, "sólo el 30% del abandono de la medicación del paciente se debe a causas no intencionales como el olvido o la falta de habilidades para seguir el tratamiento; el 70% de la no adherencia se debe a una decisión del paciente"; también menciona que "un recordatorio no va a cambiar la razón por la cual un paciente ha decidido no tomar su medicación y es claro que un tratamiento puede ser muy eficaz, pero si el paciente no lo toma, no puede surtir efecto".

Por otro lado, se ha observado que los pacientes que padecen enfermedades cardiometabólicas múltiples tienen mayor riesgo de no apegarse adecuadamente al tratamiento.

La adherencia comprende diversas conductas:

- 1) propagación y mantenimiento de un programa de tratamiento;
- 2) asistencia a citas de seguimiento;
- 3) uso correcto de la medicación prescrita;
- 4) realizar cambios apropiados en el estilo de vida;
- 5) evitar conductas contraindicadas.

Según la OMS, existen cinco dimensiones interactuantes que influyen sobre la adherencia terapéutica:

1) Factores socioeconómicos:

Entre ellos están la pobreza, el acceso a la atención de salud y medicamentos, el analfabetismo, la provisión de redes de apoyo social efectivas y mecanismos para la prestación de servicios de salud que tengan en cuenta las creencias culturales acerca de la enfermedad y el tratamiento.

2) Factores relacionados con el tratamiento:

Son muchos los factores relacionados con el tratamiento que influyen sobre la adherencia; los más relevantes se vinculan con la complejidad del régimen médico, la duración del tratamiento, los fracasos terapéuticos anteriores, los cambios constantes en el tratamiento, los efectos adversos y la disponibilidad de apoyo médico para tratarlos.

Las características únicas de las enfermedades y los tratamientos no son más importantes que los factores comunes que afectan a la adherencia terapéutica, sino que modifican su influencia. Las intervenciones de adherencia deben adaptarse a las necesidades del paciente para lograr una repercusión máxima.

3) Factores relacionados con el paciente:

Entre ellos destaca la falta de recursos, creencias religiosas, nivel escolar, falta de percepción en la mejora de la enfermedad, confianza en el médico, deseo de control, autoeficacia y salud mental.

La falta de adherencia hace que los costos para el paciente sean sustancialmente más altos; sin embargo, existen muy pocos estudios para realizar intervenciones a este nivel.

4) Factores relacionados con la enfermedad:

Algunos determinantes de la adherencia terapéutica son los relacionados con la gravedad de los síntomas, el grado de discapacidad (física, psicológica y social), la velocidad de progresión y la disponibilidad de tratamientos efectivos. Su repercusión depende de cuánto influye la percepción de riesgo de los pacientes, la importancia del tratamiento de seguimiento y la prioridad asignada a la adherencia terapéutica.

La depresión es un factor comúnmente relacionado con la falta de apego al tratamiento; es por esto que, ante la primera sospecha de un cuadro depresivo, se debe realizar una valoración psicológica para abordarla y tratarla lo más pronto posible y así disminuir la falta de adherencia terapéutica relacionada con esta situación.

5) Factores relacionados con el sistema o el equipo de asistencia sanitaria:

Los factores relacionados con el sistema sanitario tienen efectos negativos en la adherencia terapéutica; por ejemplo: centros de salud con infraestructura inadecuada y recursos deficientes, personal de salud poco remunerado y con carga de trabajo excesiva que llevan a consultas breves y carentes de calidad y calidez, personal de salud

sin adecuada preparación, poca capacidad del sistema para educar a los pacientes y proporcionar seguimiento en enfermedades crónicas, falta de conocimiento sobre la adherencia y las intervenciones efectivas para mejorarla.

Mejorar la adherencia terapéutica requiere evaluar las áreas de oportunidad en donde se puede intervenir. Ya identificado el problema que interfiere en la adherencia terapéutica, se construyen de manera individualizada las estrategias y las intervenciones.

Se ha demostrado que la falta de adherencia se asocia con aumento en el número de hospitalizaciones entre los pacientes; esto aumenta el costo de los recursos sanitarios, así como el desgaste del personal de salud.

Evaluación de la adherencia terapéutica

Es necesario evaluar todo acto médico que esté acompañado de una propuesta terapéutica; sin embargo, no existe un estándar de oro completamente aceptado para medir el cumplimiento del tratamiento. Se han empleado cuestionarios estructurados, entrevistas intencionadas, conteo de tabletas, sistemas de monitoreo por computadora e incluso determinación de concentración sérica de los medicamentos, por lo que se pueden emplear, según el caso, cualquiera de los métodos señalados.

ESTRATEGIAS/INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

En la literatura médica, se reportan diversas investigaciones sobre las diferentes estrategias para mejorar la adherencia terapéutica; el diseño de cada estrategia va enfocado a mejorar los factores que influyen en ésta; entre tales intervenciones, se ha visto que las que presentan mayor beneficio al paciente son las dirigidas al sistema de atención de salud y al paciente, pero se debe hacer hincapié en cada una de ellas para el máximo beneficio terapéutico.

Las medidas específicas que la FDA está tomando para mejorar la adherencia terapéutica se basan, principalmente, en métodos para medir y monitorear la adherencia, mejorar la evidencia recabada y en las estrategias médico-paciente, haciendo seguimiento de la evolución con llamadas telefónicas al paciente y sus familiares, así como el uso de portales web.

En virtud de que es un problema multifactorial, la estrategia debe ser personal, buscando mejorar todos los factores para tener mejores resultados. No existe ninguna estrategia individual que haya sido eficaz para todos los pacientes y todas las enfermedades. Los puntos en los que se debe enfocar la estrategia para mejorar la adherencia son los siguientes:

- Estrategia educativa/conductual: la información debe ser personal, enfocada a las deficiencias que se identifiquen en el paciente, de forma escrita u oral. En caso de que no sepa leer, se puede implementar una estrategia audiovisual o con visitas a domicilio y sesiones educativas grupales, así como un sistema de recordatorios (alarmas, llamadas, correos, etcétera). También se debe esclarecer toda duda y rebatir muchas creencias y prejuicios; de igual forma proporcionar toda la información posible sobre el padecimiento y los

Tabla 1: Relación entre causas del incumplimiento terapéutico y las principales estrategias dirigidas a mejorar la adherencia.

Causas del incumplimiento	Estrategias dirigidas a mejorar la adherencia				
	Técnicas	Conductuales	Educativas	Apoyo social	Dirigidas a profesionales, administración e industrial
Factores relacionados con el paciente					
Características sociodemográficas				•	
Escaso conocimiento de la enfermedad, el tratamiento y/o las consecuencias del incumplimiento			•		
Desconfianza en la elección o la efectividad del tratamiento			•		
Incomprensión u olvido de las instrucciones recibidas			•		•
Olvido o falta de motivación		•		•	
Barreras de acceso					•
Factores relacionados con el tratamiento			•	•	
Efectos secundarios					
Características de la medicación (farmacocinética, farmacodinámica, características organolépticas, formas farmacéuticas, etc.)	•				•
Complejidad del régimen (politerapia, pauta posológica compleja, duración del tratamiento, etc.)	•	•			•
Coste/copago de la medicación				•	•
Factores relacionados con la enfermedad					
Enfermedad crónica	•	•	•	•	•
Enfermedad aguda		•	•		
Enfermedades poco sintomáticas		•	•		
Factores relacionados con el profesional sanitario					
Forma de comunicación y contenido de la información					•
Desconfianza o poca cooperación entre el paciente y el profesional sanitario					•

Tomado de: Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristána JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009; 41 (6): 342-348.

efectos adversos del tratamiento, así como enfatizar los factores identificados que puedan alterar la adherencia terapéutica.

- Estrategia de apoyo familiar o social: el tratamiento debe ser integral, así la familia podrá aconsejar y apoyar al paciente en todo momento.
- Estrategia en técnica: se implementa un esquema terapéutico sencillo, de fácil comprensión y ejecución, reduciendo el número de tomas al día y evitando hacer cambios constantes en el tratamiento.
- Estrategia para el profesional sanitario: el objetivo es conseguir un adecuado uso y apego de los medicamentos mediante campañas de salud y enseñanza al personal sanitario, así como transmitir el conocimiento acerca del padecimiento y adaptarlo al paciente para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. La constante actualización del profesional de la salud hace que el tratamiento sea óptimo; de la misma manera, el seguimiento del paciente y el control del mismo favorecen la adherencia.

En las enfermedades crónico-degenerativas, se ha demostrado que no basta una única intervención al paciente. Se requiere un equipo multidisciplinario que incluya las partes médica, psicológica, de enfermería, entre otros elementos; estas intervenciones ayudan al autocuidado y educación terapéutica.

En el caso de la mayoría de las enfermedades crónicas, existe un grupo de factores de riesgo conocidos, prevenibles y modificables, y se requiere que los pacientes entiendan el impacto de dichos factores en su enfermedad, así como la convicción personal de incorporar hábitos permanentes en su nuevo estilo de vida saludable, todo esto traducido en un compromiso responsable con la enfermedad.

En las enfermedades agudas, las intervenciones informativas sobre la importancia del tratamiento y las instrucciones adecuadas sobre la toma de medicamentos, así como los posibles efectos adversos, han demostrado mayor apego al tratamiento.

CONCLUSIÓN

“Si la falta de adherencia a la medicación fuera una enfermedad, estaríamos ante una epidemia mundial”. Esta frase anónima refleja la problemática con la que nos enfrentamos actualmente. Cuando hay fracaso terapéutico, debe considerarse siempre la falta de adherencia al tratamiento antes de recurrir a la intensificación de tratamientos alternativos o pruebas innecesarias que pueden poner en riesgo al paciente.

Mejorar la adherencia tiene el potencial de disminuir abismalmente costos y mejorar de manera importante la condición clínica de los pacientes.

La adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas es un proceso muy complejo que continúa arrojando resultados poco concluyentes, por lo que el campo de la investigación de adherencia terapéutica se ha movido hacia nuevas estrategias con intervenciones individualizadas en lugar de estandarizadas. También se debe incluir al equipo médico multidisciplinario y enfatizar en la cooperación del paciente, entre otros factores que pueden generar estrategias capaces de lograr cambios reales.

La adhesión al tratamiento es una conducta de salud clave en las personas que padecen enfermedades crónicas, por lo que aumentar la efectividad de las intervenciones de adherencia terapéutica quizá tenga una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora específica en los tratamientos médicos.

En resumen, una intervención efectiva requiere de tres aspectos básicos: educación, comunicación e información.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Arévalo AM, López GM, López SD, Martínez RF. Adherencia a la terapéutica farmacológica en pacientes con hipertensión arterial. *Revista Médica HJCA*. 2016; 8 (1): 8-13.
2. Sánchez N. Adherencia terapéutica en hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Enf Cardiol*. 2006; 14 (3): 98-101.
3. Seabury SA, Gupta CN, Philipson TJ, Henkhaus LE; PhRMA Medication Adherence Advisory Council. Understanding and overcoming barriers to medication adherence: a review of research priorities. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (8): 775-783.
4. Salinas E, Nava M. Adherencia terapéutica. *Enf Neurol (Mex)*. 2012; 11 (2): 102-104.
5. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1553-1555.
6. Holguín PL, Correa D, Arrivillaga M, Cáceres D, Varela M. Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial: efectividad de un programa de intervención biopsicosocial. *Univ Psychol Bogotá (Colombia)*. 2006; 5 (3): 535-547.
7. Rodríguez MA, Pérez EM, García JE, Rodríguez CA, Martínez MF, Faus DM. Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico. *Pharm Care Eso*. 2014; 16(3): 110-120.
8. Goldman L, AM Epstein. Improving adherence-money isn't the only thing. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2131-2133.
9. Mistry N, Keenanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaat R, Ravall M, Haynes RB et al. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. Oxford University Press. *J Am Med Inform Assoc* 2015; 22 (e1): e177-193.
10. Serrano PJ, Pozo C, Alonso ME, Martos MJ, Bretones NB. Factores vinculados a la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria y no refractaria. *Rev Neurol*. 2011; 53 (12): 721-728.
11. Ruilope LM, Chagas AC, Brandão AA, Gómez-Berroterán R, Alcalá JJ, Paris JV et al. Hypertension in Latin America: current perspectives on trends and characteristics. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017; 34 (1): 50-56.
12. Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM et al. Initial medication adherence-review and recommendations for good practices in outcomes research: an ISPOR medication adherence and persistence special interest group report. *Value Health*. 2015; 18 (5): 690-699.

13. Carhuallanqui R, Diestra CG, Tang HJ, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. *Rev Med Hered*. 2010; 21 (4): 197-201.
14. Han E, Suh DC, Lee SM, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: A retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2014; 10 (6): e87-98.
15. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristána JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009; 41 (6): 342-348.
16. Gosmanova EO, Kovesdy CP. Adherence to antihypertensive medications: is prescribing the right pill enough? *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (10): 1649-1656.
17. Rosenbaum L, Shrank WH. Taking our medicine-improving adherence in the accountability era. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 694-695.
18. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD000011.
19. Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegård A, Henriksen JE, Lambrechtsen J, Hangaard J et al. Improving medication adherence in patients with hypertension: a randomized trial. *Am J Med*. 2015; 128 (12): 1351-1361.
20. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011; 58 (5): 804-810.
21. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: a report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value Health*. 2013; 16 (5): 891-900.
22. Seabury SA, Gupta CN, Philipson TJ, Henkhaus LE; PhRMA Medication Adherence Advisory Council. Understanding and overcoming barriers to medication adherence: a review of research priorities. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (8): 775-783.
23. Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnolt M, Bellido C, Piskorz D. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT). *Rev Fed Arg Cardiol*. 2005; 34: 104-111.
24. Granados G, Roales J. Creencias relacionadas con la hipertensión y adherencia a los diferentes componentes del tratamiento. *Intern Jour Psych Psychol Ther*. 2007; 7 (3): 393-403.
25. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy: review paper. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11 (7): 376-382.
26. Mayberry L, Osborne C. Empirical validation of the information-motivation-behavioral skills model of diabetes medication adherence: a framework for intervention. *Diabetes Care*. 2014; 37 (5): 1246-1253.
27. Pozo MC, Alonso-Morillejo E, Hernández PS. *Diseño de una intervención psicosocial dirigida al incremento de la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos*. In: Blanco A, Rodríguez-Marín J, eds. *Intervención psicosocial*. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2007. pp. 75-101.
28. Sieben A, van Onzenoort HA, van Laarhoven KJ, Bredie SJ. A multifaceted nurse- and web-based intervention for improving adherence to treatment in patients with cardiovascular disease: rationale and design of the MIRROR trial. *JMIR Res Protoc*. 2016; 5 (3): e187.
29. Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegård A, Henriksen JE, Lambrechtsen J, Hangaard J et al. Improving medication adherence in patients with hypertension: a randomized trial. *Am J Med*. 2015; 128 (12): 1351-1361.
30. Krueger K, Botermann L, Schorr SG, Griese-Mammen N, Laufs U, Schulz M. Age-related medication adherence in patients with chronic heart failure: a systematic literature review. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 728-735.
31. Han E, Suh DC, Lee SM, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: A retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2014; 10 (6): e87-98.
32. Saleem R, Hassali M, Shafie A, Atif M. Drug attitude and adherence: a qualitative insight of patients with hypertension. *J Young Pharm*. 2012, 4 (2): 101-107.
33. Ajjar I, Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003; 290 (2): 199-206.
34. Arévalo AM, López GM, López SD, Martínez RF. Adherencia a la terapéutica farmacológica en pacientes con hipertensión arterial. *Revista Médica HJCA*. 2016; 8 (1): 8-13.
35. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (6): 540-550.
36. *Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*. Clinical guideline [CG76]. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
37. Hansen RA, Voils CI, Farley JF, Powers BJ, Sanders LL, Sleath B et al. Prescriber continuity and medication adherence for complex patients. *Ann Pharmacother*. 2015; 49 (3): 293-302.
38. Ferdinand KC, Senatore FF, Clayton-Jeter H, Cryer DR, Lewin JC, Nasser SA et al. Improving medication adherence in cardiometabolic disease, practical and regulatory implications. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (4): 437-451.