

Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas

Orueta Sánchez R¹

INTRODUCCIÓN

La OMS define el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas (1), pero quizás la ya clásica definición de Haynes y Sackett sea más completa al definirlo como la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de su estilo de vida coinciden con las indicaciones dadas por su médico (2); siendo por tanto el incumplimiento el grado en que no se realizan estas indicaciones. Seguir una prescripción, la adherencia terapéutica, es un proceso complejo que está influido por múltiples factores ampliamente estudiados, existiendo factores relacionados con el paciente, con el profesional, con el sistema sanitario, con la enfermedad y con los propios fármacos (3-5).

Su importancia, desde un punto de vista de la práctica clínica y con referencia a patologías crónicas, viene dada por dos aspectos fundamentales; su frecuencia y su repercusión en el seguimiento y control de dichos procesos. Son múltiples los estudios, tanto en el ámbito internacional como en el nacional, que sitúan el grado de incumplimiento farmacológico en cifras que oscilan entre el 30% y el 70%, existiendo datos de procesos como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, asma bronquial, etc. (6-9). También son abundantes los referentes a la importante repercusión que esta falta de adherencia tiene sobre la práctica clínica, habiéndose detectado repercusiones en términos tan diversos como falta de control del proceso, aumento de los costes sanitarios y no sanitarios, etc. (9-12).

Conocidas su frecuencia y sus repercusiones, es innegable la necesidad de su detección en la práctica clínica diaria, existiendo para ello diferentes métodos de detección. Estos *métodos* son clásicamente divididos en *directos* (determinación del fármaco o sus metabolitos en sangre, orina u otro fluido) e *indirectos* (interrogatorio, cuestionarios, control del proceso, recuento de

comprimidos, etc.), existiendo amplia bibliografía sobre la validez, ventajas y limitaciones de los mismos (13-15). En el gráfico 1 se presenta una propuesta de detección práctica en la consulta de Atención Primaria.

En este contexto parece de gran interés conocer las potenciales estrategias existentes para abordar el problema del incumplimiento y las evidencias existentes sobre las mismas.

CONSIDERACIONES PREVIAS Y PUNTOS COMUNES DE TODA INTERVENCIÓN

Antes de comenzar la revisión de las evidencias existentes sobre las distintas estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico, es necesario hacer unos breves comentarios sobre tres aspectos previos.

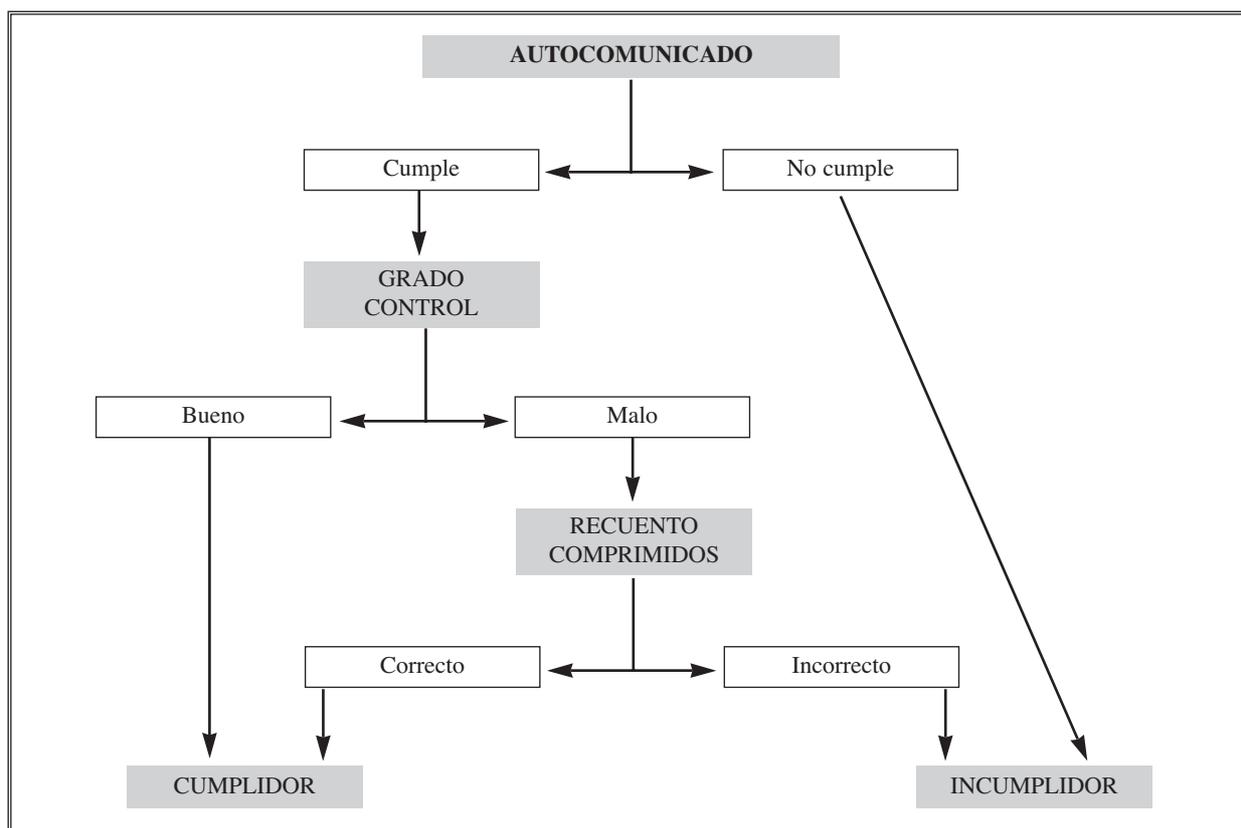
1.- En primer lugar debe recordarse que el presente artículo hace referencia exclusivamente a la adherencia farmacológica y que, y especialmente en patologías crónicas, existen otros tipos de incumplimiento como son la falta de adherencia a los cambios de estilos de vida propuestos por el profesional o la falta de asistencia a citas concertadas de control (16-19). En la misma línea, recordar que se hace referencia a estrategias para tratamientos crónicos, que en casos difieren de las estrategias recomendadas para patologías agudas.

2.- También es importante comentar que aunque en el presente artículo se haga referencia a las estrategias de intervención frente al cumplimiento terapéutico, estas mismas estrategias son igualmente útiles para la prevención del mismo y que mucho de los estudios que se mencionan a continuación son intervenciones de prevención (20, 21). Ya sea como actividad preventiva o como actuación ante los casos detectados, es aconsejable que estas intervenciones incluyan a todos los pacientes, o en su defecto al mayor número de los mismos, dado que toda mejora en la adherencia terapéutica contribuirá al aumento de la efectividad de los tratamientos.

3.- Por último, mencionar que pese a la importancia dada a la prevención y mejora de la adherencia tera-

¹ Médico de Familia. Centro de Salud "Sillería" (Toledo).

GRÁFICO 1
ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DE INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO



péutica, este no es más que un objetivo intermedio ya que el objetivo final debería ser la mejora en el control o curación del proceso. Siguiendo este argumento, las investigaciones que evalúan estrategias para mejorar la adherencia, deben de expresar sus resultados en términos de mejora de dicha adherencia, pero también con evaluación de la modificación de resultados en relación con control del proceso implicado (13,20).

Por otra parte, existen una serie de ASPECTOS o CARACTERÍSTICAS que *deberían estar presentes en toda intervención*:

- **No culpabilizar:** Aunque no existen “evidencias” a este respecto, y no queda incluido en la clasificación antes mencionada, una premisa inicial y fundamental a tener en presente ante cualquier circunstancia relacionada con el incumplimiento es la no culpabilización del paciente; el paciente es uno más de los factores implicados en la etiopatogenia del mismo y no puede descargarse sobre el mismo la responsabilidad del problema (20,22). En este punto también resulta

de interés recordar la frase ampliamente utilizada de que antes de enojarnos y reprender a un paciente que no sigue todas nuestras indicaciones, deberíamos de recordar las numerosas ocasiones en que nosotros no nos adherimos a normas o protocolos diagnósticos o terapéuticos realizados por comités de expertos o instituciones (23).

- **Individualización de la intervención:** Dado, como ya se ha comentado, el origen multifactorial del incumplimiento y que en general las actuaciones van dirigidas a personas concretas, es necesario establecer estrategias de intervención individualizadas en función de los factores implicados en la falta de adherencia en ese caso concreto y a las características individuales del incumplidor (3,24-26). No existe una receta única para abordar el problema; existen distintos ingredientes que permiten cocinar según las necesidades existentes en cada caso individual.

- **Fortalecimiento de la relación:** El establecimiento de una adecuada relación entre el profesional y el paciente hace posible la creación de un vínculo que les permite entenderse en el establecimiento de una estrategia terapéutica, que al ser compartida por el paciente hace que sea aceptada como propia y, por lo tanto, existan menos tasas de abandono (27-30). Además, los pacientes que reconocen abiertamente al profesional tener problemas para seguir el tratamiento prescrito, lo cual sugiere tener establecida una relación de confianza, responden mejor a las intervenciones que se pongan en marcha para solucionar dicha situación (15,20).
- **Integración en la práctica diaria:** Toda intervención que sea integrada en la práctica clínica diaria tendrá a su favor el poder hacerla extensible a un grupo mayor de población y esto es valorado muy positivamente por distintos autores que consideran que de este modo podría realizarse una actuación preventiva sobre el incumplimiento (28, 31, 32). En este sentido, la Atención Primaria, por las características que definen la atención prestada por sus profesionales (continuidad, integralidad, etc.), es el marco más adecuado para implementar dichas actuaciones.
- **Participación de distintos profesionales:** La prevención, la detección y el abordaje del incumplimiento terapéutico no son competencia exclusiva de los médicos y distintos profesionales, entre los que habría que destacar el personal de enfermería de Atención Primaria (pero sin olvidar otros como farmacéuticos, psicólogos, etc.), pueden realizar intervenciones con éxito (33-35).

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Son múltiples las INVESTIGACIONES PUBLICADAS en las últimas décadas sobre la eficacia de distintas intervenciones para abordar el incumplimiento terapéutico, que a modo expositivo puede ser agrupadas en *seis grandes grupos*:

1. **Intervenciones simplificadoras del tratamiento:** Son múltiples las pruebas que establecen la relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito (en términos de dosificación, vía de administración, número de fármacos, etc.) y el incumplimiento (36-38), pudiéndose englobar en esta complejidad las interferencias con las actividades de la vida diaria del

paciente (28). Parece obvio, por tanto, que toda estrategia encaminada a simplificar el tratamiento debería tener como resultado la mejora en la adherencia terapéutica.

Son distintas las investigaciones en este sentido, destacando por su número los estudios que comparan pautas de tratamiento con distinto número de tomas diarias (39-43) o incluso la toma diaria con la semanal (44) o la reducción del tiempo de duración del tratamiento (45). Otras investigaciones sobre estrategias que podríamos considerar como simplificadoras o facilitadoras del tratamiento son aquellas que evalúan el impacto de envases monodosis (este estudio no evidenció aumento de la adherencia) (46) o la utilización de pastilleros con recordatorios electrónicos (47).

En conjunto puede afirmarse que la simplificación del tratamiento es una estrategia eficaz ya que la mayoría de los estudios mencionados encuentran mejoras significativas en la tasa de adherencia y en el control del proceso en el grupo de pacientes donde se realizó intervención de simplificar / facilitar la pauta terapéutica. En este apartado habría que recordar, aunque no existan ensayos clínicos que lo avalen, que una forma importante de simplificar el tratamiento es reducir el número de fármacos pautados ("tantos como sean necesarios, pero tan pocos como sean suficientes")

2. **Intervenciones informativas / educativas:** La transmisión de información tendría su papel sobre el cumplimiento a través del proceso de aprendizaje orientado para que el individuo adopte voluntariamente la conducta más beneficiosa ofreciéndole los medios adecuados (21,32,48), apoyándose en que los pacientes desean recibir información y principalmente desean recibirla de los profesionales que les atienden habitualmente (49). En este sentido, las intervenciones incluidas en este grupo tienen como objetivo la mejora del cumplimiento a través del aumento de conocimientos sobre su enfermedad, las posibles complicaciones, el tratamiento prescrito, etc.

Son múltiples las investigaciones que evalúan este tipo de intervenciones y diversas. Desde la entrega de información escrita (50-52) hasta las sesiones educativas grupales (53-56) pasando por la información individualizada

(53,55,57-62). Realizada por médicos (53,56,58), enfermeras (51,53,62), farmacéuticos (59), etc., están dirigidas a procesos tan diversos como hipertensión arterial (50,51,56, 58-60), asma (53,55,62), artritis reumatoide (54) o patología mental (52,61,63).

En conjunto puede decirse, salvo excepciones, que fueron estrategias no eficaces para la mejora de la adherencia terapéutica y del control del proceso, aunque si se aprecian mejoras en el conocimiento de la enfermedad. No obstante, si pueden extraerse conclusiones positivas de las mismas; la trasmisión de información parece necesaria, aunque no suficiente, para modificar el comportamiento en la adherencia y por lo tanto se debe continuar informando al paciente y esta se debería de realizar, preferiblemente, en términos de los beneficios del seguimiento del tratamiento más que en términos de riesgo del proceso.

- 3. Intervenciones de apoyo familiar/social:** Diversos estudios han verificado que las personas que viven solas presentan mayores tasas de incumplimiento (17,64,65), lo que puede interpretarse, de forma inversa, como que las personas que cuentan con el apoyo familiar tendrían mayores facilidades para seguir correctamente el tratamiento pautado. En base a estos datos, las intervenciones incluidas en este grupo tendrían como objetivo la mejora en la adherencia a través de la implicación en el proceso de la familia o el entorno social.

Son varios los estudios publicados que utilizan este tipo de estrategias y podrían agruparse en dos grandes grupos. Unos dirigidos a pacientes que padecen patología mental crónica y que en general utilizan técnicas de terapia familiar (66-69) que en general obtienen resultados positivos tanto en términos de mejora del cumplimiento como de control del proceso. El otro grupo esta formado por estudios de intervenciones que buscan el apoyo familiar con intervenciones más propias del ámbito de Atención Primaria (consejo familiar, búsqueda de apoyo familiar, etc.) y dirigidas básicamente a pacientes con hipertensión arterial (70-74), cuyos resultados son dispares aunque parecen de mayor consistencia los que presentan datos positivos, persistiendo este beneficio a largo plazo en uno de los mismos.

En conjunto puede afirmarse que la utilización de técnicas de terapia familiar parece adecuada para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con patología mental, pero que los resultados no son tan claros, aunque si parecen positivos, cuando se realizan intervenciones más acordes con la practica del médico de familia.

4. Intervenciones con dinámica de grupos:

Distintos textos especializados en el tema sugieren que las técnicas grupales suponen una estrategia eficaz para alcanzar objetivos de motivación y seguimiento de recomendaciones (75,76); en este sentido las intervenciones incluidas en este grupo buscarían la mejora de la adherencia a través de un aumento de los conocimientos y de la confianza del paciente.

Por desgracia, únicamente son dos las experiencias publicadas que puedan ser incluidas en este apartado de intervenciones. Una de ellas presenta resultados positivos a los dos años, pero estos desaparecen a los cinco (77). La otra investigación no obtuvo los resultados deseados ni en mejora del cumplimiento ni del control de la enfermedad (78).

5. Intervenciones de refuerzo conductual:

Cuando el paciente cree que el tratamiento indicado incidirá positivamente en la evolución de su proceso y cuando se considera responsable del mismo, tiende a seguir dicho tratamiento con mayor adherencia que en los casos contrarios (4,36,79); por este motivo, parece lógico pensar que las intervenciones que van encaminadas a mejorar la capacidad del paciente en el manejo de su proceso a través de técnicas de responsabilización, autocontrol y refuerzo conductual pueden conducir a la mejora de la adherencia terapéutica.

Son abundantes las investigaciones publicadas en este sentido y diversas las estrategias empleadas; llamadas telefónicas recordatorias y de seguimiento (50,74,80-82), autocontrol del proceso por parte del paciente (50, 78,83,84), recompensa tangible por la consecución de objetivos (78,85), seguimiento exhaustivo (86,87), etc.

En general los estudios incluidos en este epígrafe obtuvieron beneficios significativos tanto en términos de mejora del cumplimiento terapéutico como de control del proceso, por lo

que parecen estrategias adecuadas para poner en practica.

- 6. Combinación de intervenciones:** Como ya se ha comentado con anterioridad, el origen del incumplimiento es un proceso complejo de origen multifactorial (3-5), por lo que parece lógico pensar que la combinación de varias intervenciones puede obtener resultados más positivos que las intervenciones aisladas (20,88), si bien las intervenciones complejas pueden hacer disminuir la participación de los pacientes (47,77).

Resulta difícil agrupar los trabajos publicados que realizan varias intervenciones de forma paralela ya que combinan distintas intervenciones simplificadoras del tratamiento, informativas, conductuales, etc. Una combinación repetida es la de combinar una intervención de educación sanitaria con otra de recordatorio (89-92). Otras intervenciones repetidas en varias investigaciones son combinar una técnica conductual como la recompensa con otras intervenciones (93,94) o la implicación de la familia con otras estrategias (74, 77,95). Por último, son varios los trabajos que evalúan la eficacia de la combinación de tres o más intervenciones paralelas(77,93,95-98).

Aunque se trata de combinaciones de intervenciones muy diversas, se puede afirmar que en conjunto, e individualmente prácticamente en todas, la combinación de intervenciones obtiene resultados favorables en la mejora del cumplimiento terapéutico y del control de la enfermedad. Merece realizar una mención especial a la experiencia de Tákala (97), ya que obtiene resultados muy positivos con intervenciones sencillas y factibles de realizar desde el ámbito de la Atención Primaria (información escrita, información al paciente sobre el grado de control de las cifras tensionales y aviso telefónico en caso de no acudir a las citas de control).

CONCLUSIONES

- El incumplimiento terapéutico es un problema de gran trascendencia para la practica clínica y debe ser abordado tanto desde el punto de vista preventivo como de intervención una vez detectado.
- Ante cualquier intervención, y como normas generales, hay que recordar que dado hay que crear un “ambiente” adecuado (no culpabilizar, profundizar la relación profesional-paciente, etc.), que dicha intervención puede ser realizada por distintos profesionales (médicos y enfermeras principalmente), que debe intentarse integrar dichas intervenciones en la practica clínica diaria y que, dado su origen multifactorial, no existe una intervención única sino que deba individualizarse en cada caso.
- Las evidencias disponibles avalan las intervenciones encaminadas a simplificar el tratamiento, buscar la colaboración familiar y los refuerzos conductuales. Existen pocos datos y contradictorios sobre las técnicas de dinámica de grupos. Las intervenciones informativas aisladas obtienen escasos resultados, lo que no indica que no deban realizarse. Y, por último, la combinación de intervenciones parece ser una estrategia adecuada.
- A modo de resumen, la tabla I recoge un conjunto de recomendaciones de intervenciones que han sido propuestas por distintas asociaciones (1,99).

TABLA I
RECOMENDACIONES DE INTERVENCIÓN

- Promover la relación médico-paciente.
- Simplificar el tratamiento lo más posible.
- Informar al paciente sobre la enfermedad y el tratamiento.
- Hacer partícipe al paciente del plan terapéutico.
- Dar información escrita.
- Involucrar a la familia.
- Utilizar métodos de recordatorio.
- Reforzar periódicamente.
- Fijar metas periódicas.
- Investigar periódicamente el grado de cumplimiento.
- Incentivar al paciente.
- Llamar al paciente si no acude a revisión.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sabate E. WHO. Adherence Meeting Report. Geneva. World Health Organization. 2001.
- (2) Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Editors. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1979.
- (3) Bonada C, Guarner MA, Antó JM, Mata JM, Monrabá M, Traveria M. Cumplimiento del tratamiento en la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1985; 2: 167-171.
- (4) Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance an the taking of prescribed medicines. *B J Gen Pract* 1990; 40: 114-116.
- (5) Kaplan RM, Simon HJ. Compliance in medical care of self-predictions. *Ann Behav Med* 1990; 12: 66-71.
- (6) Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Ann Rev Nurs Res* 2000; 18: 48-90.
- (7) Puigventós F, Llodrá V, Vilanova M, Delgado O, Lazaro M, Forteza-Rey J, Serra J. Cumplimiento terapéutico de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 702-706.
- (8) Donnan PT, McDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002; 19: 279-284.
- (9) Cerviri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance. The results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; 14: 288-294.
- (10) Garcia MD, Orozco D, Gil V. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 141-146.
- (11) Cleemput I, Kesteloot K. Economic implications of non-compliance in heart care. *Lancet* 2002; 359: 2129-2130.
- (12) Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurements, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J* 1996; 17(SupplA): 8-15.
- (13) Gil V, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: Tratado de epidemiología clínica. Universidad de Alicante. Madrid. 1995. 299-315.
- (14) Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos en España?. *Aten Primaria* 2001; 27: 559-568.
- (15) Gil V, Pineda M, Martínez J, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 532-536.
- (16) Abellan J, Garcia MJ, Abellan AF, Garcia M, Menárguez FH, Ferrer JM, Molina A, Martínez JM. Implicaciones psicológicas de la observancia al tratamiento antihipertensivo. *Hipertensión* 1994; 11: 3-8.
- (17) Sherbourne C, Hays RD, Ordway L, DiMatteo HR. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992; 1: 447-468.
- (18) Orueta R, Gomez-Calcerrada RM, Casado JM, Moraleda S, González N, Redondo S. Incumplimiento a citas concertadas de pacientes dislipemicos. *Centro de Salud* 2000; 8: 586-590.
- (19) Sánchez C, Gomez-Calcerrada RM, Gonzalez M y Orueta R. Causas de incumplimiento y factores asociados en una consulta concertada. *Aten Primaria* 1996; 17: 34-38.
- (20) Sackett D. Cumplimiento. En: Sackett D, Haynes B. Epidemiología clínica. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 1989.
- (21) Orueta R, Gomez-Calcerrada RM, Núñez S, Sánchez J. Abordaje del cumplimiento terapéutico. *Medicina Integral* 1996; 28: 14-21.
- (22) Borrel F. Estrategias para aumentar la observancia de regimens terapéuticos. En: Borrel F. Manual de entrevista clínica. Ed. Doyma. Barcelona. 1989; 157-161.
- (23) Galperin J. Como entender la adherencia a tratamientos. *Medifam* 1994; 4: 213-216.
- (24) Iruela T, Juncosa S. Factores que influyen en el seguimiento de pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 1996; 17: 332-337.
- (25) Haynes RB, Sackett DL. Annotated and indexed bibliography on compliance therapeutic and preventive regimens. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. Compliance in Health Care. Baltimore: Johns Hopkins, 1979: 24-40.
- (26) Agrest A. Adherencia a tratamientos farmacológicos. Libro ponencias XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada. 1996; 119-121.
- (27) Ramírez A, Mausbach H, De Miguel C, Ros R. La relación terapéutica entre profesionales de la salud y pacientes. Experiencia de un grupo de trabajo. *Aten Primaria* 1995; 16: 221-228.
- (28) Salvador-Carulla L, Melgarejo C. Cumplimiento terapéutico. El gran reto del siglo XXI. Barcelona. *Ars Medica* 2002.
- (29) Borda M, Perez MA, Blanco A. Manual de técnicas de modificación de conducta en medicina comoportamental. Sevilla. Universidad de Sevilla. 2000.
- (30) Bartlett EE, Grayson M, Barker R, Levine DM, Golden A, Libber S. The effects of physician communications

- skills on patient satisfaction: recall, and adherence. *J Chronic Dis* 1984; 37: 755-764.
- (31) Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. The problem of compliance with antihypertensive care. *Drugs* 1983; 3 (suppl2): 12-18.
- (32) Reichgott MJ, Simons-Morton BG. Strategies to improve patient compliance with antihypertensive therapy. *Primare Care* 1983; 10: 21-27.
- (33) Kyngas H, Duffy ME, Kroll T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000; 9: 5-12.
- (34) Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 212-220.
- (35) O'Dea P. Glaucoma therapy: the pharmacist's role in compliance. *Am Pharm* 1988; 28: 38-42.
- (36) Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutics regimens. En: (37) Sackett DL, Haynes RB, eds. *Compliance with therapeutics regimens*. Baltimore: Johns Hopkins, 1976: 26-35.
- (37) Gil V, Muñoz C, Martínez JL, Belda J, Soriano JE, Merino J. Estudio de los factores implicados en la no observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:50-53.
- (38) Cánovas C, Francés I, García-Arilla E, Curcullo JM, Serrano M, Clerencia M. Cumplimiento terapéutico tras el alta hospitalaria en Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1994; 29: 204-210.
- (39) Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hillger LA, Dowdy A, Maher VM. Moderate dose three-drug therapy with niacin, lovastatin and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111-115.
- (40) Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG. A study efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Clin Invest Med* 1984; 7: 95-102.
- (41) Girvin B, McDermott BJ, Johnston D. A comparison of enalapril 20 mg once daily vs 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999; 17: 1627-1631.
- (42) Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184-190.
- (43) Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J* 2002; 95: 68-71.
- (44) Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psych* 2000; 61: 928-932.
- (45) Martínez E, Solera J, Serna E, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, Sáez L. Cumplimiento, tolerancia y efectividad de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 401-404.
- (46) Spriet A, Beiler D, Dechorgnat J, Simon P. Adherence of elderly patients to treatment with pentoxifyline. *Clin Pharm Ther* 1980; 27: 1-8.
- (47) Becker LA, Glanz K, Sobel E, Mossey J, Zinn SL, Knott KA. A randomised trial of special packaging of antihypertensive medications. *J Fam Pract* 1986; 22: 357-361.
- (48) Traveria M, Monraba M, Mata M, Antó JM, Guarner MA. Papel de la educación sanitaria en la mejora del cumplimiento de los pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 1987; 4: 204-214.
- (49) Lucena MI, Rico JC, Tarilonte MA, Andrade RJ, González JA, Sánchez F. Conocimientos y actitudes de pacientes ambulatorios frente a algunos aspectos del tratamiento farmacológico. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 447-449.
- (50) Kirscht JP, Kirscht JL, Rosenstock IM. A test of interventions to increase adherence to hypertensive regimens. *Health Educ Q* 1981; 8: 261-272.
- (51) Swain MA, Steckel SB. Influencing adherence among hypertensives. *Res Nurs Health* 1981; 4: 213-222.
- (52) Paveler R, George C, Kimmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 612-615.
- (53) Van Es SM, Colland VT, Nagelkerke AF. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns* 2001; 44: 193-203.
- (54) Brus HL, Van de Laar MA, Taal E, Raskel JJ, Wiegman O. Effects of patients education in compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 146-151.
- (55) Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication?. *Ann J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2000-2005.

- (56) Mata M, Moinraba M, Travería M, Guarner MA, Antó JM. Ensayo aleatorio controlado de educación sanitaria en pacientes hipertensos en asistencia primaria. *Aten Primaria* 1987; 4: 189-194.
- (57) Knobel H, Carmona A, Lopez JL, Jimeno JL, Saballs P, González. Adherence to very active antiretroviral treatment. Impact of individualized assessment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 78-81.
- (58) Raigal Y, Gil VF, Llinares MA, Asensio MA, Piñeiro F, Merino J. Estudio de intervención sobre el cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (supl 2): 122-125.
- (59) Brouker ME, Gallagher K, Larrat EP, Dufresne RL. Patient compliance and blood pressure control on a nuclear-powered aircraft carrier: impact of pharmacy officer. *Mil Med* 2000; 165: 106-110.
- (60) Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RB. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; 1: 1205-1207.
- (61) Chaplin R, Kent A. Informing patient about tardive dyskinesia: controlled trial of patient education. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 78-81.
- (62) Levy ML, Robb M, Allen J. A randomised controlled evaluation of specialist nurse education following accident and emergency department attendance for acute asthma. *Respir Med* 2000; 94: 900-908.
- (63) Merinder LB, Viuff AG, Lausegen HD. Patients and relative education in community psychiatry: a randomised controlled trial regarding its effectiveness. *Soc Psych Epidemiol* 1999; 34: 287-294.
- (64) Al Mahdy H, Seymour DG. How much can elderly patients tell us about their medications?. *Postgrad Med J* 1990; 66: 116-121.
- (65) Urquizar J, Pinteño P, Ballesteros P, Antequera JA, Mellado B, García MC. Factores sociofamiliares que influyen en el cumplimiento terapéutico de pacientes hipertensos. Libro ponencias XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada. 1996: 448.
- (66) Strang JS, Falloon RH, Moss HB, Razani J, Boyd JL. The effects of family therapy on treatment compliance in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17: 87-88.
- (67) Razali SM, Hasanach CI, Khan UA, Subramaniam M. Psychosocial interventions for schizophrenia. *J Mental Health* 2000; 9: 283-289.
- (68) Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MS. Randomised control of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients: an 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry* 1994; 165 (suppl 24): 96-102.
- (69) Xiong W, Phillips MR, Xu X, Wang M, Dai Q, Kleinman J. Family-based intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 239-247.
- (70) Kirscht JP, Kirscht JL, Rosenstock IM. A test of interventions to increase adherence to hypertensive medical regimens. *Health Educ Q* 1981; 8: 261-272.
- (71) Webb PA. Effectiveness of patient education and psychosocial counselling in promoting compliance and control among hypertensive out patients. *J Fam Pract* 1980; 10: 1047-1055.
- (72) Morisky DE, DeMuth NM, Field-Fass M, Green LW, Levine DM. Evaluation of family health education to build social support for long-term control of high blood pressure. *Health Educ Q* 1985; 12: 35-50.
- (73) Earp JA, Ory MG, Strogatz DS. The effect of family involvement and practitioner home visits on the control of hypertension. *Am J Public Health* 1982; 72: 1146-1154.
- (74) Pertusa S, Quirce F, Saavedra MD, Merino J. Evaluación de 3 estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico de pacientes con hipertensión arterial esencial. *Aten Primaria* 2000; 26: 5-9.
- (75) Salleras I. Educación Sanitaria: principios, métodos y aplicaciones. ED. Diaz de Santos. Madrid. 1990.
- (76) Trilla MC, Espulga A, Plana M. Educación para la salud. En: Martín A, Cano JF. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. 5ª Edición. Ed Elsevier. Madrid. 2003.
- (77) Morisky DE, Levine DM, Dreen DW. Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertension patients. *Am J Public Health* 1983; 2: 153-162.
- (78) Shepard DS, Foster SB, Stason WB, Solomon HS, McArdle PJ, Gallagher SS. Cost-effectiveness of interventions to improve compliance with anti-hypertensive therapy. *Prev Med* 1979; 8: 229.
- (79) Britten N. Patients ideas about medicines: a qualitative study in a general practice population. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 465-468.
- (80) Fulmer TT, Feldman PH, Kim TS, Carty B, Brees M, Molina M. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 1999; 25: 6-14.
- (81) Faulkner MA, WDIBIA ec, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 410-416.
- (82) Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J. A telecommunications system for monito-

- ring and counselling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure. *Am J Hypertens* 1996; 25: 6-14.
- (83) Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL, Dunnett CW, Shimizu AG. Self recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Assoc J* 1978; 119: 1034-1039.
- (84) Nessman DG, Carnahan JE, Nugent CHA. Increasing compliance patient operated hypertension groups. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1427-1430.
- (85) Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; 1: 1265-1268.
- (86) Bass MJ, McWhinney IR, Donner A. Do family physicians need medical assistants to detect and manage hypertension?. *CMAJ* 1986; 134: 1247-1255.
- (87) Jin BW, Kim SC, Shima T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. *Tubercle Lung Dis* 1993; 74: 267-272.
- (88) Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC* 2001; 8: 558-573.
- (89) Piette JD, Weinberger M, McPhee SJ, Mah CA, Kraemer FB, Crapo LM. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes?. *Am J Med* 2000; 108: 20-27.
- (90) Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Walker E. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psych* 2001; 58: 241-247.
- (91) Marquez E, Casado JJ, Ramos J, Sáenz S, Moreno JP, Celotti B. Ensayo sobre la eficacia de los programas de educación para la salud en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial. *Aten Primaria* 1998; 21: 199-204.
- (92) Marquez E, Casado JJ, López M, Corés E, López JM, Moreno JP. Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria. *Aten Primaria* 1998; 22: 79-84.
- (93) Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes RB. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. *Lancet* 1979; 2: 1175-1178.
- (94) Wysocki T, Greco P, Harris MA, Bubb J, White NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24: 441-446.
- (95) Gil V, Martínez JL, Muñoz C, Alberola T, Belda J, Merino J. Estudio durante cuatro años de la observancia terapéutica de pacientes hipertensos. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 351-356.
- (96) Bailey WC, Richards JM, Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomised trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1664-1668.
- (97) Takala J, Niemela N, Rosti J, Sievers K. Improving compliance with therapeutic regimens in hypertensive patients in a community health center. *Circulation* 1979; 59: 540-543.
- (98) Peterson GM, McLean S, Millingen KS. A randomised trial of strategies to improve patient compliance with anti-convulsant therapy. *Epilepsia* 1984; 25: 412-417.
- (99) Houston N, Hill M, Kottke T. and Expert Panel on Compliance. The multilevel compliance challenge; recommendations for a call to action. *Circulation* 1997; 95: 1085-1090.