

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: CONCEPTO Y MEDICIÓN

Luis Alberto López-Romero*
Sandra Lucrecia Romero-Guevara**
Dora Inés Parra***
Lyda Zoraya Rojas-Sánchez****

Recibido en agosto 4 de 2015, aceptado en abril 18 de 2016

Citar este artículo así:

López Romero LA, Romero Guevara SL, Parra DI, Rojas Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia promoc. salud.* 2016; 21(1): 117-137. DOI: 10.17151/hpsal.2016.21.1.10

Resumen

Objetivo: realizar una síntesis del concepto de adherencia y describir los métodos empleados para medirla. **Metodología:** artículo de revisión. Se realizó una búsqueda, selección y revisión de artículos originales y secundarios escritos en inglés o español, en las diferentes bases de datos: Scielo, Pubmed, Cinahl, Science@direct y Ovidsp; publicados entre 2004 y 2013. **Resultados:** se seleccionaron 53 artículos, de los cuales 13 definían el concepto y la clasificación de los métodos, 32 fueron estudios de investigación que emplearon métodos indirectos, 17 combinaron métodos directos e indirectos y un estudio utilizó un método directo. **Conclusiones:** se evidenció el uso de diferentes conceptos a la hora de definir la adherencia, sin que exista un consenso. Asimismo, para la medición se utilizaron diferentes técnicas, la más común fue el uso de métodos indirectos, seguidos de la combinación de directos e indirectos.


Palabras clave

Adherencia al tratamiento, cumplimiento de la medicación, enfermedad crónica, evaluación en enfermería, métodos. (Fuente: DeCS, BIREME).

* Enfermero. Universidad Industrial de Santander. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia. Correo electrónico: luis.lopez@uis.edu.co  orcid.org/0000-0002-7698-7900

** Enfermera. Magister en Enfermería con Énfasis en Cuidado del Paciente Crónico. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. Autora para correspondencia. Correo electrónico: salurome@uis.edu.co  orcid.org/0000-0002-6845-3159

*** Enfermera. Magister en Enfermería con Énfasis en Administración en Servicios de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. Correo electrónico: doiparra@uis.edu.co  orcid.org/0000-0003-1527-973X

**** Enfermera. Magister en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. Correo electrónico: lydar7@hotmail.com  orcid.org/0000-0002-4252-7105



ADHERENCE TO TREATMENT: CONCEPT AND MEASUREMENT

Abstract

Objective: To carry out a synthesis of the concept of adherence and describe the methods used to measure it. **Methodology:** Review article. A search, selection and review of original and secondary articles published between 2004 and 2013, written in English or Spanish in different databases including Scielo, Pubmed, Cinahl, Science@direct and Ovidsp which were carried out. **Results:** A total of 53 articles were selected, 13 of which defined the concept and classification of methods; 32 were research studies that used indirect methods, 17 combined direct and indirect methods and one study used a direct method. **Conclusions:** The use of different concepts defining adherence, without a consensus was evident. Also, different techniques were used for measurement being the most widely used indirect methods, followed by the combination of direct and indirect methods.

Key words

Adherence to treatment, medication compliance, chronic disease, nursing assessment, methods.
(Source: MeSH, NLM).

A ADESÃO AO TRATAMENTO: CONCEITO E MEDIÇÃO

Resumo

Objetivo: realizar uma síntese do conceito de adesão e descrever os métodos utilizados para medi-la. **Métodos:** artigo de revisão. Foi feita uma busca, seleção e revisão de originais e secundárias, artigos escritos em inglês ou espanhol, em diferentes bases de dados: Scielo, Pubmed, Cinahl, Science@direct e Ovidsp. A busca incluiu artigos publicados entre 2004 e 2013. **Resultados:** foram selecionados 53 artigos, 13 dos quais definiram o conceito e a classificação dos métodos, 32 estudos usaram métodos indiretos, 17 combinaram métodos diretos e indiretos e 1 estudo usou um método direto. **Conclusões:** foi evidenciado o uso de diferentes conceitos na definição de adesão, sem que exista consenso. Além disso, para a medição foram utilizadas diferentes técnicas, sendo mais usados os métodos indiretos, seguido pela combinação de diretos e indiretos.

Palavras chave

Cooperação do paciente, adesão à medicação, doença crônica, avaliação em enfermagem, métodos.
(Fonte: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

El concepto de adherencia ha sido definido de diferentes formas. La Real Academia de la Lengua Española la define como “unión física, pegadura de las cosas”, “cualidad de adherente” (1). De otra parte, Areneda (2) refiere que en la literatura se ha optado por hablar de observancia, cumplimiento, adherencia o fidelidad terapéutica, sin que se haya llegado a un consenso sobre el significado exacto de estos conceptos. A continuación, se presentan algunos de las definiciones más utilizadas.

En la literatura inglesa, los términos de cumplimiento (*compliance*) y adherencia (*adherence*) son los de mayor uso, sin embargo, también se han utilizado otros sinónimos tales como cooperación, colaboración, alianza terapéutica, seguimiento, obediencia, observancia, adhesión y concordancia (3). Por su parte, Nogués y colaboradores (4) afirman que la adherencia comprende dos aspectos: el cumplimiento en la toma de los medicamentos (en cuanto a la dosis y la forma) y la persistencia durante el tiempo de la prescripción.

A pesar de los múltiples conceptos de adherencia, una definición que ha tenido una notable aceptación es la propuesta por Haynes (5), quien la define como “el grado en que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario”.

Otra de las definiciones aceptadas es la de Gil y colaboradores (6), quienes definen la adherencia como “el grado de coincidencia entre las orientaciones médico-sanitarias, no limitándose a las indicaciones terapéuticas, de tal forma que incluye asistencia a citas programadas, participación en programas de salud, búsqueda de cuidados y modificación del estilo de vida”. Dicho concepto es similar al propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7), que

define la adherencia terapéutica como “el grado en que el comportamiento de una persona: tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponden con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”. Estas dos definiciones reconocen que la adherencia no solo involucra la toma de los medicamentos según la prescripción médica, sino también el cumplimiento de otras recomendaciones tales como: la asistencia a citas, cambios en los estilos de vida, entre otras.

En síntesis, se han propuesto varias definiciones de adherencia al régimen terapéutico y la mayoría de estas utilizan diferentes términos tales como: cumplimiento, seguimiento de instrucciones, persistencia, colaboración, alianza, concordancia y adhesión hacia una serie de recomendaciones, entre ellas, tomar la medicación, realizar dieta, hacer ejercicio, asistir a las citas con proveedores y en general realizar cambios en estilo de vida (3-10); hecho que pone en evidencia la complejidad del concepto, la variedad de términos empleados y la falta de consenso entre los autores.

Al igual que la definición de adherencia, existen múltiples métodos utilizados para medirla; la mayoría orientados a la parte farmacológica, dejando de lado el enfoque integral que involucra el cumplimiento de la dieta, ejercicio, citas programadas, entre otros. Por lo tanto, etiquetar a una persona como adherente o no adherente con el empleo de un método en particular, quizás no corresponda a la realidad de la persona, debido a que existen circunstancias que son temporales y por tanto modificables (6), es así que, hasta el momento, no se dispone de un patrón oro que permita la evaluación exacta de este concepto.

Los métodos utilizados para medir la adherencia se clasifican en directos e indirectos (6,11). Según Osterberg et al (12), entre los métodos directos se encuentran la terapia directamente observada, la medición del nivel del medicamento o su metabolito en sangre y la medición del marcador

biológico en sangre. En cuanto a los métodos indirectos se hallan los cuestionarios de autoinformes de los pacientes, recuento de pastillas, tasas de recarga del medicamento, evaluación de la respuesta clínica del paciente, monitoreo electrónico de la medicación (MEMS), medición de marcadores fisiológicos, diario de los pacientes, cuestionario para cuidador o tutores en caso de niños.

Según algunos autores (11,13-19), los métodos más utilizados para medir la adherencia son el auto-reporte, los datos de las reposiciones de farmacia, el test de Morisky-Green, el MEMS, la observación directa, el recuento de pastillas y los cuestionarios específicos de la enfermedad y cumplimiento de citas, todos estos con ventajas y desventajas a la hora de su uso.

Algunas de las ventajas de los métodos directos es que son objetivos, específicos y proporcionan los mayores porcentajes de incumplimiento, pero a su vez son caros, sofisticados y fuera del alcance de la atención primaria (6,11). Por su parte, los métodos indirectos son sencillos, prácticos y económicos, pero tienen el inconveniente de no poder evaluar la adherencia de manera objetiva, debido a que la información es reportada por los mismos pacientes, familiares o alguien del equipo de salud y éstos tienden a sobreestimar el cumplimiento, identificando solo una parte de los no cumplidores (6).

Entre los métodos indirectos más utilizados se encuentran el auto-informe del paciente, el recuento de pastillas y las reposiciones de farmacia (11), lo cual puede ser explicado por la practicidad, facilidad y los bajos costos que resultan de su utilización al compararlos con los métodos directos, sin embargo, en la práctica real algunos autores optan por una combinación de los métodos para lograr una medida más real y exacta de la adherencia de la persona al régimen terapéutico.

De la modalidad de autoinforme (método indirecto), el más utilizado es el cuestionario de Morisky-Green, que consta de 4 preguntas que indagan acerca de si el paciente se toma la medicación, si se olvida tomarla y si la suspende cuando se siente bien o mal. Dicho cuestionario determina si la persona es o no cumplidora con la medicación, sin embargo, no considera otros aspectos del régimen terapéutico, como la dieta, la actividad física y el control de factores de riesgo asociados (4, 20).

Enfermería como parte del equipo de salud también cuenta con instrumentos propios para medir el concepto de adherencia; el libro *Nursing Outcomes Classification (NOC)*, de la Universidad de Iowa 1997 (21), cuenta con 385 etiquetas de resultados que facilitan evaluar el impacto de las intervenciones de enfermería en el individuo, la familia o comunidad; entre ellas se encuentra la etiqueta “Conducta terapéutica: enfermedad o lesión (código 1609)”, definida como “acciones personales para paliar o eliminar una patología” (21). Dicha etiqueta permite medir de manera integral, a través de 17 indicadores, el grado de cumplimiento con respecto a las diferentes recomendaciones dadas por el personal de salud (21).

Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión además de realizar una síntesis del concepto de adherencia al régimen terapéutico, también es describir los diferentes métodos empleados para medirla.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en las siguientes bases de datos: Scielo, Pubmed, Cinahl, Science@direct, Ovidsp, con las palabras claves: medication adherence AND/OR patient compliance AND measurement AND methods. Esto con la finalidad de poder responder a la pregunta: ¿Cómo se ha definido y medido el concepto de adherencia al régimen terapéutico?

Los resultados de la búsqueda fueron filtrados para descartar los artículos duplicados. Se incluyeron artículos originales o secundarios de cualquier diseño, que incluían las palabras claves en parte del título o resumen; en inglés o español, dada la facilidad de los autores para la comprensión de estos idiomas; publicados en revistas de ciencias de la salud entre los años 2004 y 2013, con la finalidad de conocer la definición actual del concepto de adherencia, así como los métodos empleados para medirla. Se excluyeron los estudios que no hacían

claridad del concepto, métodos o resultados para medir la adherencia al régimen terapéutico.

Inicialmente, todos los resúmenes de artículos potencialmente relevantes fueron revisados. Si cumplía con los criterios de inclusión mencionados, el artículo era analizado por los investigadores y posteriormente se realizaba una extracción y clasificación de los datos más relevantes, dependiendo del diseño del estudio. En la figura 1, se presenta el flujograma de la búsqueda y los estudios incluidos.

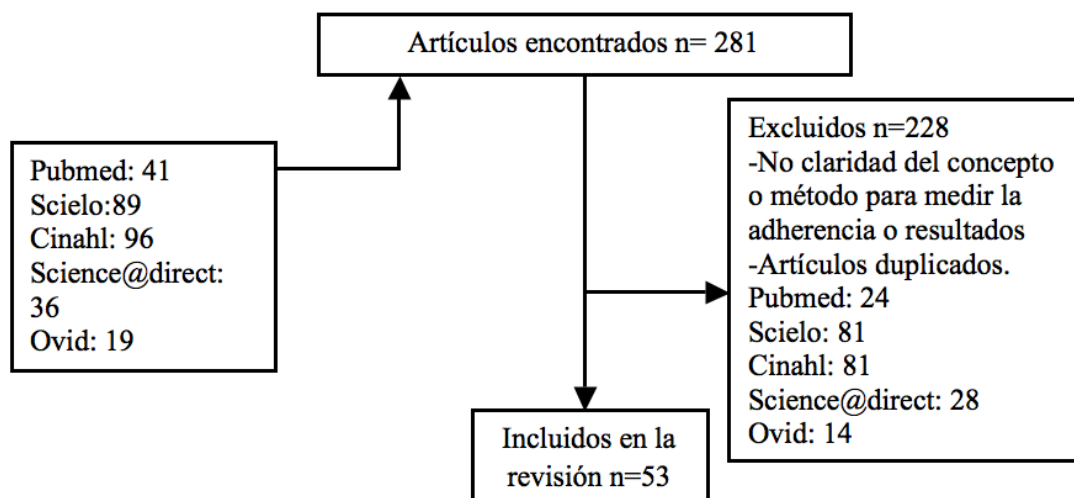


Figura 1. Flujograma de artículos encontrados según la literatura revisada. Bucaramanga-Colombia 2013.

Fuente: López-Romero LA, Romero-Guevara SL, Parra DI, Rojas-Sánchez LZ.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 281 artículos con los términos de búsqueda definidos, de los cuales 228 fueron excluidos por no tener claridad del concepto, método para medir la adherencia al régimen terapéutico o por estar duplicados en las bases de datos. Finalmente, 53 artículos cumplieron con los criterios de búsqueda, de los cuales 32 midieron la adherencia con métodos indirectos, 17 combinaron métodos directos e indirectos, uno

utilizó solo métodos directos y 13 correspondieron a revisiones de tema, sistemáticas o meta-análisis que definían el concepto de adherencia o realizaba una clasificación de los métodos utilizados para medirla.

Se realizó una síntesis del concepto, la cual fue presentada en la introducción y la descripción de los métodos empleados para medir la adherencia, a partir de la revisión de cada uno de los artículos encontrados. Para clasificar la frecuencia de

los métodos utilizados, se tuvo en cuenta la clasificación hecha por Osterberg y col, (12). En la tabla 1, se presentan detalles de 40 artículos que utilizaron diferentes métodos y poblaciones para medir la adherencia.

Las enfermedades o condiciones de cronicidad de las personas incluidas en los estudios de la presente revisión, fueron: 25% (n=10) hipertensión arterial (HTA), 22,5% (n=9) factores de riesgo cardiovascular (FRCV), insuficiencia cardíaca (ICC) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 15% (n=6) diabetes mellitus (DM), 17,5% (n=7) síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y 20% (n=8) con otras condiciones tales como: depresión, secuelas trauma craneoencefálico (TCE), epilepsia, malaria, leucemia linfoide aguda (LLA), farmacodependencia y uso de anticonceptivos orales (ACO). Es importante aclarar que, de los 40 estudios, 38 fueron realizados directamente a la persona con la enfermedad o condición de cronicidad y dos a cuidadores de niños. Tabla 1

En cuanto a la distribución de los métodos utilizados, el 80% (n=32) de los estudios empleó métodos indirectos para medir la adherencia farmacológica, de estos el 25%(n=10) utilizó métodos electrónicos como el monitor electrónico

del evento de la medicación (MEMS), el MEMS con sistema recordatorio, blíster de tecnología inteligente, la monitorización de la medicación en tiempo real (RTMM), *software* con lápiz óptico de registro y el monitor electrónico con captura de datos inalámbrica (SIMPILL). El 12,5% (n=5) empleó el test de Morisky-Green, seguido de la tasa de posesión de medicamentos con 7,5% (n=3), la combinación de las escalas de Haynes-Sackett y Morisky-Green con 5% (n=2), el auto-reporte 5% (n=2), las bases de datos de farmacia 5% (n=2), cuestionario propuesto por el investigador 5% (n=2), la entrevista directa 5% (n=2) y otros como el cuestionario de la Universidad Javeriana 2,5% (n=1), el cuestionario de IOWA 2,5% (n=1), la escala de HILL-BONE 2,5% (n=1) y el recuento de pastillas 2,5% (n=1). Tabla 1

Asimismo, el 17,5% (n=7) de los estudios combinó métodos indirectos y directos para medir el concepto de adherencia, entre estos, el 7,5% (n=3) empleó tres métodos (dos indirectos y uno directo), el 5% (n=2) empleó dos métodos (uno indirecto y otro directo) y el 5% (n=2) empleó tres métodos (los tres indirectos). Tabla 1

Por último, solo un estudio (2,5%) empleó solo métodos directos, utilizando para esto las concentraciones de los fármacos a nivel sérico. Tabla 1

TABLA 1. Métodos para medir la adherencia y características de los estudios diferentes. Bucaramanga-Colombia 2013

Métodos indirectos de medición de la adherencia				
Autor/año	Diseño	Población	Método empleado	Resultados por método de adherencia empleado
Bramley et al. 2006. (22)	Cohorte retrospectiva	HTA, DM, dislipidemia e ICC (n=840)	Proporción de posesión del medicamento (MPR); es una relación de medicación recibida durante un intervalo de tiempo definido.	Según la MPR el 74,8% de los pacientes fueron altamente adherentes, el 19,6% medianamente adherentes y el 5,5% presentaron baja adherencia.
Holguín et al. 2006. (23)	Cuasi-experimental (antes y después)	HTA (n=44)	Cuestionario de 148 ítems distribuidos en 8 subescalas: información sobre la HTA, control biomédico de la HTA, relación profesional de la salud-paciente, hábitos alimentarios, condición física, actividad y deporte, apoyo social percibido, creencias sobre la enfermedad, consumo de alcohol y cigarrillo.	Antes de la intervención, el 43,2% del grupo estaba en niveles medios y el 56,8% en niveles altos de adherencia. Posterior a la intervención, el 86,6% de las personas terminó en nivel alto de adherencia y el 11,4% finalizó en nivel medio luego de la intervención.
Llabre et al. 2006. (24)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	HIV (n=323)	Cuestionario de auto-reporte ACTG (Guía de terapia combinada para la adherencia del grupo de ensayos clínicos de adultos con VIH), elemento de entrevista de adherencia (entrevista inicial de 1 hora) y MEMS.	El porcentaje de adherencia por auto-reporte fue del 92%, por entrevista el 90%, y por monitoreo electrónico el 57%.
Rozenfeld et al. 2008. (25)	Cohorte retrospectiva	DM (n=2741)	Registros de reclamaciones de los medicamentos en farmacia.	La media general de adherencia para el estudio fue de $81,3 \pm 21,6$.
Sorensen et al. 2007. (26)	ECA	HIV, con terapia de metadona. (n=66)	MEMS. Auto-reporte (adaptado de Instrumentos de adherencia). Recuento de pastillas.	El porcentaje de adherencia entre el grupo intervenido y el control después de la intervención fue: por MEMS 78% vs 56%, por recuento de pastillas 86% vs 75.0% y por auto-informe 87.0% vs 69.0%.

Métodos indirectos de medición de la adherencia					
Briesacher et al. 2009. (27)	Cohorte retrospectiva	HTA, DM2, hipercolesterolemia, entre otros (n= 327.629)	MPR	La proporción de individuos con adecuada adherencia (MPR \geq 80.0%) para medicación genérica <i>versus</i> de marca fue 66% <i>vs</i> 65% para hipotiroidismo, 53% <i>vs</i> 62% para hipercolesterolemia, 59% <i>vs</i> 47% para hipertensión, 52% <i>vs</i> 52% para diabetes tipo 2 y 43 <i>vs</i> 39% para trastorno convulsivo.	
Cooper et al. 2009. (28)	Cohorte retrospectiva	HTA, ICC, DM, dislipidemia, coronariopatía (n=634.243)	MPR	La MPR para población del plan de salud osciló entre 78,9% y 83,6% <i>vs</i> la población del grupo de empleados que estuvo entre 75,4% a 76,5%.	
Hansen et al. 2009. (29)	Análisis derivados de 2 ECA	HTA y ICC (n=806)	Auto-informe a través de una adaptación del Test de Morisky-Green-Levine. Registros recarga de la prescripción. MEMS.	La proporción de adherencia fue: 84% para auto-informe, 91% para registros de recarga de la prescripción y 86% para el MEMS.	
Rodríguez et al. 2009. (30)	Cohorte retrospectiva	VIIH (n=162)	Registros de reclamación de la medicación en el servicio de farmacia. Test de Morisky-Green-Levine.	Los datos recogidos por el servicio de farmacia muestran una adherencia al tratamiento del 41,4% y una no adherencia del 58,6%. Con el test, el 63,6% expresaron completa adherencia y 36,4% fueron no adherentes.	
Van de Steeg et al. 2009 (31)	Corte transversal	HTA (n=128)	MPR, Test de Morisky y de reporte de medición de la adherencia (MARS-5, diseñado por Horne en 2002).	La proporción general de adherencia fue de 63,3% para la MPR, 71,1% para Morisky y 95,2% para MARS-5.	
Velandia-Arias et al 2009. (32)	Corte transversal	HTA, DM, sedentario, obesidad (n=201)	Cuestionario de valoración del comportamiento de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico de la Universidad de Iowa 1997, versión en español, que consta de 14 ítems. (Etiqueta del NOC: conducta de cumplimiento).	La media de adherencia fue de 59,6 (DE 4,9) en una escala de 14 a 70 puntos. El 77% de las personas presentaron una buena adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico y el 23% regular adherencia.	

Métodos indirectos de medición de la adherencia				
Uzun et al. 2009. (33)	Corte transversal	HTA (n=150)	Auto-reporte con un cuestionario de 44 preguntas que valoraba cinco categorías: adherencia relacionada con medicamentos, dieta, ejercicio, tabaquismo y mediciones relacionadas con adherencia (registro de la presión arterial por lo menos una vez al día).	La adherencia a las recomendaciones de medicación, dieta, ejercicio, medición de presión arterial en la casa y tabaquismo fue: 72%, 65%, 31%, 63% y 83%, respectivamente.
Allison et al. 2010. (34)	Corte transversal	Cuidadores y niños con HIV (n=126)	Entrevista del grupo de ensayos clínicos controlados para población pediátrica con VIH (versión modificada), donde los cuidadores reportaban las dificultades en la administración de los medicamentos y las dosis faltantes en los tres últimos días y durante los seis meses anteriores.	La adherencia a la medicación en los tres días previos al reporte fue de 87% de los cuidadores y el 13% reportó al menos una dosis faltante.
Hou et al. 2010.(35)	ECA	Mujeres con ACO (n=82)	SIMPILL. Diario de pastillas de los pacientes.	El promedio de píldoras olvidadas por ciclo no difirió significativamente entre los grupos: 4,9±3,0 para el grupo de mensajes de texto y de 4,6±3,5 para el grupo control (P=0,60). En general, el promedio de dosis faltantes fue de 4,7 ±3,2 por ciclo de acuerdo con el SIMPILL y de 1,2±1,5 por ciclo de acuerdo con el diario del paciente (P<0,001)
Adisa et al. 2011. (36)	Corte transversal	DM2 (n=114)	Test de predicción de la adherencia de Morisky (Versión adaptada).	El 60% de los pacientes fueron considerados adherentes y el 39,8% como no adherentes a la medicación.

Métodos indirectos de medición de la adherencia				
Amado et al. 2011. (37)	ECA multicéntrico	HTA (n=996)	Auto reporte con uso de los tests de Haynes-Sackett y Morisky-Green. Recuento de pastillas.	Este estudio reportó proporciones de no adherencia del 4% con el test de Haynes-Sackett, del 25% con el test de Morisky-Green y del 12% con el recuento de pastillas. De otra parte, se encontró una diferencia entre el grupo intervenido y el control de 2,6%, 0,2% y 1,6% en los tres métodos en mención, respectivamente.
Galloway et al. 2011. (38)	ECA	Dependencia metanfetaminas (n=20)	Recuento de pastillas. MEMS. Registro fotográfico con las cápsulas tomadas en la mano, en el momento de la apertura y con la cápsula vacía, enviadas por correo, a través de teléfonos celulares proporcionados.	La adherencia general estimada por el recuento de pastillas fue de 94,9%, por el MEMS de 93,6% y estimada por las fotografías de 76,9%
Huggins et al. 2011. (39)	Cohorte retrospectiva	TCE (n=158)	MPR	La proporción de posesión del medicamento fue de 72.7% para pacientes TCE <i>versus</i> 74.8% con el grupo comparación (pacientes sin TCE).
Morilla-Herrera et al. 2011. (40)	Corte transversal	FRCV, HTA, EPOC (=228)	Instrumento de gestión ineficaz de la propia salud (GIP-3), con 26 indicadores creados a partir del diagnóstico de la NANDA (<i>North American Nursing Association</i>) Gestión Ineficaz de la Propia Salud y el NOC. Test de Morisky-Green.	La no adherencia farmacológica fue del 36% usando el GIP y del 35% con Morisky-Green.
Müller et al. 2011. (41)	Cohorte prospectiva	Cuidadores de niños con HIV (n=53)	MEMS como el método de referencia. Escala visual análoga de 0 a 100%. Autoreporte de cuidadores de dosis faltantes en los últimos tres días. Recambios de los datos farmacia. Medición de los jarabes devueltos.	La adherencia fue del 92% con MEMS, 100% para la escala visual análoga, 100% para el auto-reporte de los cuidadores, 100% para la recarga de farmacia y 103% por medición de los jarabes devueltos.

Métodos indirectos de medición de la adherencia					
Song et al. 2011. (42)	Datos de 2 ECA	HTA (n=525)	Escala de adherencia a la medicación de Hill-Bone (HBMA) de 8 ítems, en una población de coreanos de nacionalidad estadounidense que participaron en dos ECA.	La adherencia fue del 39,4% para los datos provenientes del ECA N°1 y de 45,4% para los datos provenientes del N°2.	
Harbig et al. 2012. (43)	Cohorte prospectiva	Adultos con polifarmacia (n=168)	Sistema electrónico recordatorio (en su interior tenía un módulo de comunicaciones GSM). Recuento de pastillas.	La adherencia fue de 79% con el sistema electrónico recordatorio y 92% por el recuento de pastillas.	
Heinrich et al.2012. (44)	Piloto de corte transversal	Adultos con enfermedad crónica (n=36)	Dispositivo manual de entrega de recordatorios electrónicos para la toma de la medicación, donde la persona realiza un registro en el momento de la toma del medicamento.	La proporción de adherencia fue de 89,64%.	
Mackey et al. 2012. (45)	Corte transversal	DM2 y condiciones crónicas (n=1823)	Test de Morisky adaptado por los autores, donde por cada "sí" del paciente se le asignaba un punto: 0= excelente, 1= muy buena adherencia, 2= buena adherencia, 3=mala, 4=pobre adherencia.	El 26% de los pacientes tuvieron excelente adherencia, el 29% muy buena y el 25% buena adherencia.	
Ruppar et al. 2012. (46)	Piloto para un ECA	HTA (n=33)	MEMS	El 51,5% fueron considerados adherentes con una proporción de toma del 100%, el restante 48,5% fueron no adherentes con una proporción de toma del 62,4%.	
Van et al.2012. (47)	Cohorte prospectiva	HTA (n=115)	Proporción de toma de la medicación utilizando blíster de tecnología inteligente que registraba el momento de apertura del empaque y lo guarda en su memoria.	La adherencia a la toma de la medicación fue de 97,6% (DE ± 11); adherencia a la frecuencia de toma 86,9% (DE ± 29) y adherencia a las dosis ordenadas 94,3% (DE ± 14).	

Métodos indirectos de medición de la adherencia				
Vervlo et al. 2012 (48)	ECA	DM2 (n=104).	RTMM, que permitió calcular número de días sin dosificación, proporción de dosis omitidas, proporción de la dosis tomada dentro de periodo de tiempo de ventana predefinido y acordado.	Las diferencias entre el grupo intervenido y el control en cuanto número de días sin dosificación fueron de 11,9 (DE±18,8) vs 13,8 (DE±14,5), en cuanto a proporción de dosis faltantes fue de 14,5 (DE± 15,7) vs 19.2 (DE ± 16) y en cuanto a dosis tomadas dentro del tiempo del periodo acordado fue de 56,7% (DE ± 23,8) vs 43,2% (DE± 26,2)
Wessels et al. 2012 (49)	Datos derivados de un ECA	Depresión (n=86)	MEMS	En el 69% de los días, los participantes tomaron la dosis correcta y el 77,8% de las dosis prescritas fueron tomadas. De otra parte, no se observaron diferencias en los patrones de adherencia entre los participantes que recibieron solo escitalopram y los que recibieron escitalopram más psicoterapia
White et al. 2012 (50)	Cohorte prospectiva	DM 2 2(n=60)	MEMS	El promedio general de dosis prescritas que fueron tomadas por los participantes fue de 99,1%
Ling et al. 2013. (51)	Corte transversal	HIV (n=199)	Entrevista con preguntas directas sobre el número de dosis tomadas en los 7 días anteriores a la medición.	El 78,9% de los participantes reportó buena adherencia (nivel >90%) y 21,8% reportó deficiente adherencia (nivel<90%).
Pozo et al. 2009 (52)	Corte transversal	HTA, DM y EPOC, entre otros (n=234)	Test de Haynes-Sackett versión adaptada (para medicación, dieta y ejercicio físico), y el test de Morisky-Green para adherencia a la medicación (versión adaptada con opción de respuesta tipo Likert de 5 puntos, desde “nunca” a “siempre).	Según Test Haynes-Sackett el 86% manifiesta ser adherente a la medicación. Refieren no adherencia del 49% a la dieta y del 39% al ejercicio físico. Según test de Morisky la puntuación media de adherencia a la medicación fue 1,76 (DE ± 0,69), “es decir, los pacientes dicen olvidar “poco” la medicación” ⁽⁵²⁾ .

Métodos indirectos de medición de la adherencia				
Souza et al. 2013. (53)	ECA	HTA (n=57)	Entrevistas (realizadas en cada una de las tres visitas de seguimiento) acerca del uso regular de la medicación, práctica regular de actividad física, hábitos alimenticios, tabaquismo, consumo de alcohol y el número de antihipertensivos ingeridos diariamente.	Datos de la tercera medición donde se comparó adherencia el grupo intervenido y el grupo control, en cuanto a: uso regular de la medicación (100% vs 88,2%), práctica regular de actividad física (67,6% vs 58,8%); recomendaciones de la dieta (97.3% vs 100%); tabaquismo de (5,3% vs 0%); y uso regular de la medicación (100% vs 88%).
Métodos directos de medición de la adherencia				
Kemp et al. 2007. (54)	Piloto de corte transversal	Epilepsia (n=37)	Dosis bajas de fenobarbital como un indicador de adherencia o la medición de niveles de fármacos antiepilépticos, mediante cromatografía líquida de alta precisión; los resultados fueron utilizados para categorizar la adherencia de 1 a 5, donde 5 equivale a excelente adherencia y 1 a pobre adherencia.	La mediageneral de adherencia fue: 3,69 (DE=1,2); El 59,4% (n=22) pacientes obtuvieron alta adherencia (>3,9) y el 40,6% (n=15) pacientes con baja adherencia < 3,9.
Combinación de métodos directos e indirectos				
Krapek et al. 2004. (55)	Corte transversal	DM2 (n=301)	Test Morisky. Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).	Los puntajes en el test de Morisky fueron 0 ó uno en el 13%, dos en el 14%, tres en el 24% y 4 en el 49%, es así que el 73% de los pacientes obtuvo buena adherencia (Morisky ≥ 3), lo cual se asoció con la reducción de HbA1c total en un 10% en estos pacientes.
Wiener et al. 2004 (56)	Corte transversal	HIV (n=35)	Entrevista de auto-informe en retrospectiva del uso de la medicación. Entrevista telefónica recordatoria en 24 horas. Carga viral.	La proporción de participantes que reportaron total adherencia (100%) con el auto-informe fue 32% y con la entrevista telefónica diaria fue 44%. Con la carga viral solo 74% eran adherentes (carga viral <10.000 c/ml) y 36% no adherentes (carga viral >10.000c/ml).

Métodos indirectos de medición de la adherencia			
Braam et al. 2008. (57)	Cuasi-experimental	HTA (n=30)	La adhesión se midió por recuento de cápsula. MEMS. Medición de las concentraciones séricas de bromuro de potasio que se añadió a las cápsulas.
Bell et al. 2009. (58)	ECA	Malaria no complicada (n=841)	Auto-informe con cuestionario de dosificación de medicamentos. MEMS. Concentraciones séricas del fármaco (para el lumefantrine el límite inferior de cuantificación era 0,025 ng/ml y la curva de calibración era lineal en un rango de 0-20 ng/ml; para la dapsona, el límite era de 100 ng/ml y la curva era lineal en un rango de 0-2500 ng/ml).
Hawwa et al. 2009. (59)	Piloto de corte transversal	Niños con LLA (n=19)	Test de Morisky (adaptada para los cuidadores. Niveles séricos del fármaco y sus metabolitos.
Garvie et al. 2010 (60)	Corte transversal	HIV(n=60)	Recuento de pastillas en la farmacia. Auto-reporte de dosis faltantes por tomar por parte del paciente y dosis tomadas fuera del horario los tres días previos.
			La proporción de adherencia fue de 96% por el recuento, 86% con el MEMS y 93% con concentraciones séricas de bromuro a las 20 semanas.
			La adherencia con el cuestionario de dosificación fue 100% para artemether lumefantrine (AL) vs 99,2% con chlorproguanil-dapsone (CPD); 92% vs 90,6% con el MEMS. Para la concentración sérica del fármaco: (2,4%) de los participantes en el grupo (AL) obtuvieron concentración menor del límite inferior de cuantificación vs 50% en el grupo de (CPD) que obtuvieron concentración menor del límite inferior de cuantificación
			Con la escala de Morisky, el 26,3% reportó al menos un aspecto de no adherencia; de estos el 80% expresó descuido para tomar el medicamento a tiempo, seguido del olvido con 60%. El 21,1% tuvo perfil del metabolito indicativo de no adherencia; de estos, el 50% admitió no adherencia a la medicación.
			El 51,7% de los pacientes reportó recuento de pastillas en la farmacia $\geq 93\%$, el 78,3% de los pacientes reportó cero dosis faltantes y el 41,7% reportó cero dosis tomadas fuera del horario. Finalmente, solo el 25% de los pacientes fueron adherentes según los tres métodos.

Métodos indirectos de medición de la adherencia			
Adeyemo et al., 2013 (61)	ECA comunitario	Conteo de pastillas en la farmacia.	En general la adherencia fue alta, cerca del 77% de todos los participantes tomó >98% de las dosis prescritas. Por otra parte, el 83,4% grupo control vs 85,3% del grupo intervenido tuvieron una prueba de orina del metabolito positivo para adherencia.
	HTA (n=544)	Ensayo biológico utilizando la riboflavina como marcador urinario (los participantes tomaron 50 mg de riboflavina al día con la dosis matutina de medicación antihipertensiva).	

Fuente: López-Romero LA, Romero-Guevara SL, Parra DI, Rojas-Sánchez LZ. Revisión de la literatura realizada por los autores, 2013.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios midieron la adherencia farmacológica, dejando de un lado otros aspectos importantes como la dieta, el ejercicio, la actividad física y en general cambios del estilo de vida que hacen parte del régimen terapéutico y que permiten evaluar la adherencia de una manera integral.

En cuanto a los conceptos empleados, para referirse a la adherencia, es frecuente utilizar el término “cumplimiento” (3-10) del paciente para referirse a la misma, siendo este un enfoque paternalista de los proveedores de la atención, en donde el rol de los pacientes se reduce a un papel pasivo y subordinado (10). En esta perspectiva, a los pacientes no se les brinda la oportunidad de participar en el proceso de toma de decisiones con respecto a la adopción de su propio régimen terapéutico y cambios en los estilos de vida que éste demanda (62).

En este sentido, se requiere que tanto el concepto como la medición de la adherencia, se dirija hacia un enfoque en el cual los pacientes asuman un papel más activo y dinámico, de tal manera que se logre negociar el rol que estos desempeñaran en la adopción de un régimen terapéutico establecido, teniendo en cuenta las propias creencias y su contexto sociocultural (10).

Un hecho que sustenta lo mencionado, se explica a través del modelo dinámico de la adherencia terapéutica (10), el cual refiere que el conocimiento que tenga el equipo de salud acerca de cómo el paciente toma decisiones relacionadas con su medicación y la interacción entre la persona-equipo de salud, juegan un papel de vital importancia a la hora de comprender el nuevo régimen terapéutico que adoptará el paciente.

Un estudio que realiza una aproximación a este concepto dinámico de la adherencia, es el propuesto por Holguín et al. (23), el cual refiere que la adherencia tiene implícito un papel de colaboración, participación activa y voluntaria del paciente en la adopción de estilos de vida, que favorezcan los cambios en la dieta, ejercicio y toma de medicación prescritos por el personal de salud. Bajo esta mirada, el régimen terapéutico es propio de cada persona en la medida que se reconoce la naturaleza voluntaria y el papel activo que este puede jugar, así como las creencias y el contexto en el cual está inmerso. Esta aproximación al concepto de adherencia, se hace necesaria a la hora de elegir un método para medirla, de tal manera que se considere un enfoque integral, en especial en personas con terapias a largo plazo.

En cuanto a los métodos utilizados para la medición de la adherencia, son los métodos

indirectos los más empleados según la literatura, situación que puede ser explicada por las ventajas que poseen estos, a la hora de su aplicación en los diferentes escenarios⁽¹⁹⁾, hecho que coincide con lo encontrado en la presente revisión, donde además se evidenció que dentro de estos, los más utilizados son MEMS y este con sistema recordatorio (25%); aspecto similar a lo reportado por Hawkshead et al. (14), quien refiere que el monitoreo electrónico de la adherencia es el método ambulatorio más empleado.

Sin embargo, en estudios como el de Berg et al.⁽¹³⁾, Ho et al.⁽¹¹⁾ y Williams et al. (17), se determinó que el auto-informe era el método más empleado, para nuestro caso, el auto-informe con el uso de la Escala de Morisky resultó ser el segundo más utilizado con un 12,5%. Similar a estos resultados, Grenard et al.⁽⁶³⁾ en un meta-análisis de 31 estudios, encontraron que 17 de ellos habían empleado el auto-informe, seguido por ocho estudios que utilizaron dispositivos de tapas electrónicas.

En cuanto a los métodos indirectos tipo auto-informe, empleados por enfermería para medir adherencia terapéutica, existen varios instrumentos derivados del NOC (21), especialmente de la etiquetas de resultado “Conducta terapéutica: enfermedad o lesión”, y “Conducta cumplimiento”; que ha sido utilizado en diferentes estudios (32, 64, 65, 66, 67); los cuales han permitido realizar una aproximación a la medición de adherencia más allá de lo farmacológico (dieta, ejercicio, cambios en los estilos de vida, entre otras); de los cuales, dos (32, 40) fueron contemplados en la presente revisión. Por ejemplo, Morilla-Herrera y colaboradores (40), construyeron un instrumento a partir de las características definitoria de la NANDA e indicadores del NOC; para determinar problemas relacionados con el régimen terapéutico.

Por otro lado, se encontró en esta revisión, que el 17,5% de los estudios utilizó la combinación de métodos directos e indirectos para medir la adherencia a la medicación, usando hasta tres

métodos; siendo común la combinación de los MEMS y las concentraciones séricas de la medicación. En este sentido, por ejemplo, Bell et al. (58) utilizó cuestionarios de dosificación de medicamentos (preguntando cuántas tabletas se había tomado y cuándo), el uso de dispositivo MEMS y métodos de laboratorio para medir concentraciones séricas del fármaco. De igual forma, Braam et al. (57) empleó el recuento de cápsulas, MEMS y las concentraciones séricas de bromuro de potasio como un marcador.

Estos hallazgos ponen de manifiesto el interés y preocupación de algunos autores por tratar de aproximarse al valor real del comportamiento de la adherencia del paciente, de otra parte, algunos autores consideran que los métodos directos son más objetivos, precisos y proporcionan mayor información sobre el cumplimiento terapéutico que los indirectos (6,11).

En cuanto a los métodos directos, se encontró que el 2,5% de los estudios evaluaron la adherencia terapéutica, a través de la concentración sanguínea del fármaco. Esto puede ser explicado por los altos costos, la complejidad y dificultad de aplicación de los mismos, lo cual no permite que estén al alcance de los escenarios de atención primaria (6,11), situación que requiere ser analizada a la hora de escoger el método más adecuado y válido acorde al contexto donde se pretenda medir la adherencia de las personas.

En los resultados de los estudios de adherencia que emplearon métodos indirectos, se encontró datos variables que oscilan entre el 64% al 100% de adherencia. En cuanto a los métodos directos, los resultados reportados son muy similares, con intervalos que van desde 74% hasta el 93%; al analizar los resultados de adherencia entre los métodos directos e indirectos, no se encontró diferencias relevantes en cuanto a las proporciones reportadas por los estudios al utilizar uno u otro método, pese a que la literatura reporta que los métodos directos poseen mayor sensibilidad para

detectar porcentajes de incumplimiento si se compara con los indirectos.

El escoger un método ya sea directo o indirecto para medir la adherencia, es colocar en una balanza las ventajas y desventajas de cada uno. Según Uzun et al. (33), los directos parecen ser más reproducibles, pero son más costosos. En cambio, los indirectos son más fáciles y económicos, pero son altamente dependientes de las respuestas e intenciones del paciente al cual se le pregunta. Un método perfecto debería tener características como el ser económico, reproducible, objetivo a la hora de evaluar la adherencia, fácil de usar tanto para el investigador como para el paciente y que los datos obtenidos sean fáciles de interpretar (33).

Al respecto, Hawkshead et al. (14) argumenta que la elección de un método depende de la necesidad de información por parte del investigador, de los recursos con que se cuenta, de la negociación previa con el paciente y de la comodidad del mismo. En el mismo sentido, Vollmer et al. (68) expresa que la elección del método para medir la adherencia en los estudios dependerá de la cantidad de datos disponibles, el tiempo de la condición crónica para la cual se utiliza el fármaco, la disponibilidad de otras opciones de tratamiento y la pregunta que busca abordar el estudio.

Por lo anterior, es necesario establecer parámetros que guíen la escogencia de un método de medición dependiendo del contexto y las características propias del paciente; la enfermedad que padece, los recursos, los datos del investigador y demás, tal como lo afirma Ho et al ⁽¹¹⁾, quien refiere que el llegar a un consenso sobre el método(s) de medición, proporcionará más la comparabilidad entre los hallazgos de los estudios.

Por otra parte, es necesario aclarar que una de las grandes limitaciones del presente estudio fue el haber incluido variedad de diseños y población en donde se midió la adherencia, por lo cual

las conclusiones son muy heterogéneas y la extrapolación de los resultados debe hacerse con precaución.

CONCLUSIONES

La utilización de múltiples métodos para medir la adherencia al régimen terapéutico, limita la comparabilidad entre los estudios. Aún no se cuenta con un patrón oro que permita evaluar dicho evento involucrando tanto el tratamiento farmacológico como el no farmacológico. Se requiere unir esfuerzos para la selección de un(os) método(s) que pueda(n) ser empleado en diferentes situaciones de salud o por lo menos en un grupo de personas con procesos de enfermedad que requieren de un tratamiento a largo plazo, que generan mayor discapacidad o mayores costos al sistema de salud y que se adecuen a los diferentes ámbitos, socio-culturales y económicos.

Por su parte, enfermería cuenta con instrumentos tipo auto-informe, basados en etiquetas de resultado del NOC, que le permiten medir el constructo “adherencia terapéutica” más allá de lo farmacológico en las personas con condiciones crónicas, los cuales han sido empleados en varios estudios. Aunque son necesarias más investigaciones que logren evaluar las capacidades psicométricas de dichos instrumentos, para lograr una mayor visibilidad de éste como una alternativa a la hora de medir el régimen terapéutico de una forma integral.

AGRADECIMIENTOS

Vicerrectoría de Investigación y Extensión UIS y Unión Temporal Cardiecol (Conocimiento y acción para reducir la dimensión de la enfermedad cardiovascular en COLOMBIA) con financiación de Colciencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Academia Española. [Página en Internet]. España: DRAE; c2010 [actualizada 16 febrero 2010; consultado 21 marzo 2013]. Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=adherencia>
2. Araneda M. Adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, durante la adolescencia. Una perspectiva psicológica. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80(6): 560-569.
3. Libertad MA. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Rev Cub Salud Publica* [revista en la Internet]. 2004 Dic [citado 2013 Ene 16]; 30(4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662004000400008&lng=es
4. Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna* 2007; 24(3):138-41.
5. Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in health care* Baltimore: John Hopkins University Press; 1979. p. 1-7.
6. García AM, Leiva F, Martos F, García AJ, Prados D, Sánchez et al. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia (And)*. 2000; 1(1):13-19.
7. Organización Mundial de la Salud. *Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción*. Ginebra: Organización Panamericana de la Salud. 2004.
8. Silva GE, Galeano E, Correa JO. Adherencia al tratamiento. Implicaciones de la no-adherencia. *Acta Med Colomb* 2005; 30(4): 268-273.
9. Hearnshaw H, Lindenmeyer A. What do we mean by adherence to treatment and advice for living with diabetes? A review of the literature on definitions and measurements. *Diabetic Med.* 2006; 23(7): 720-8.
10. Gearing RE, Townsend L, MacKenzie M, Charach A. Reconceptualizing medication adherence: six phases of dynamic adherence. *Harv Rev Psychiatry.* 2011; 19 (4): 177-89.
11. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009; 119: (1)3028-3035.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353 (5): 487– 497.
13. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 43(1): 1-16.
14. Hawkshead J, Krousel-Wood MA. Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations. *Dis Manage Health Outcomes.* 2007; 15(2): 109-18.
15. Sumino K, Cabana MD. Medication adherence in asthma patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19 (1): 49–53.
16. Hommel KA, Mackner LM, Denson LA, Crandall WV. Treatment regimen Adherence in Pediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 (5): 526-543.
17. Williams AB, Rivet K, Bova C, Womack JA. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. *AIDS Behav.* 2013; 17 (1): 284–297.
18. Rolley JX, Davidson PM, Dennison CR, Ong A, Everett B, Salamonson Y. Medication adherence self-report instruments: implications for practice and research. *J Cardiovasc Nurs.* 2008; 23(6): 497-505.
19. Zuñiga JA. Medication adherence in hispanics to latent tuberculosis treatment: a literature review. *J Immigrant Minority Health.* 2012; 14(1): 23–29.
20. Peralta ML, Carbajal-Pruneda P. Adherencia al tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2008; 17(3): 84-8.

21. NOC. Clasificación de Resultados de Enfermería. 4 ed. Madrid: Elsevier, 2009.
22. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.* 2006; 12(3): 239-45.
23. Holguín L, Correa D, Arrivillaga M, Cáceres D, Varela M. Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial: efectividad de un programa de intervención biopsicosocial. *Univ. Psychol.* 2006; 5(3): 535-547.
24. Llabre MM, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, Mcpherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV-Positive adults. *Aids Patient Care and Stds.* 2006; 20 (10): 701-711.
25. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008; 14(2): 71-75.
26. Sorensen JL, Haug NA, Delucchi KL, Gruber V, Kletter E, Batki S L, et al. Voucher reinforcement improves medication adherence in HIV-positive methadone patients: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 88(1): 54-63.
27. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care.* 2009; 15 (7): 450-6.
28. Cooper J, Hall L, Penland A, Krueger A, May J. Measuring medication adherence. *Popul Health Manage,* 2009; 12 (1): 25-30.
29. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of Methods to Assess Medication Adherence and Classify Nonadherence. *Ann Pharmacother* 2009; 43(3): 413-22.
30. Rodríguez G, Iranzu MC, Berrocal MA, Gómez-Serranillo M. Adherencia al tratamiento antirretroviral: repercusión del número de tomas diarias. Adherence to antiretroviral treatment: repercussion of number of daily doses. *Rev Cubana Farm [revista en la Internet].* 2009 Abr [citado 2013 Ene 16]; 43(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152009000100008&lng=es.
31. Van de Steeg N, Sielk M, Pentzek M, Bakx C, Altiner A. Drug-adherence questionnaires not valid for patients taking blood-pressure-lowering drugs in a primary health care setting. *J Eval Clin Pract.* 2009; 15(3): 468-72.
32. Velandia-Arias A, Rivera-Álvarez NL. Agencia de Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en Personas con Factores de Riesgo Cardiovascular. *Rev. salud pública.* 2009; 11(4): 538-548.
33. Uzun S, Kara B, Yokuşoğlu M, Arslan F, Yılmaz MB, Karaeren H. The assessment of adherence of hypertensive individuals to treatment and lifestyle change recommendations. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009; 9(2): 102-9.
34. Allison SM, Koenig JL, Marhefka SL, Carter RJ, Abrams EJ, Bulterys M, et al. Assessing medication adherence of perinatally HIV-Infected children using caregiver interviews. *JANAC.* 2010; 21(6): 478-488.
35. Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E, Fortin J, Goldberg AB. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(3): 633-640.
36. Adisa R, Fakeye TO, Fasanmade A. Medication adherence among ambulatory patients with type 2 diabetes in a tertiary healthcare setting in Southwestern Nigeria. *Pharm Pract.* 2011; 9 (2): 72-81.
37. Amado E, Pujol E, Pacheco V, Borrás JM. Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. *Gac Sanit.* 2011; 25(1): 62-67.

38. Galloway GP, Coyle JR, Guillén JE, Flower K, Mendelson JE. A simple, novel method for assessing medication Adherence. *J Addict Med.*2011; 5(3): 170-174.
39. Huggins JM, Brown JN, Capehart B, Townsend ML, Legge J, Melnyk SD. Medication adherence in combat veterans with traumatic brain injury. *Am J Health-Syst Pharm.*2011; 68 (3): 254-8.
40. Morilla-Herrera JC, Morales-Asencio JM, Fernández-Gallego MC, Berrobianco E, Delgado A. Utilidad y validez de un instrumento basado en indicadores de la *nursing outcomes classification* como ayuda al diagnóstico de pacientes crónicos de atención primaria con gestión ineficiente de la salud propia. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34 (1): 51-61.
41. Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker LG, et al. Standard measures are inadequate to monitor mediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav.* 2011; 15(2): 422–431.
42. Song Y, Han HR, Song HJ, Nam S, Nguyen T, Kim MT, Faan. Psychometric evaluation of Hill-Bone medication adherence subscale. *Asian Nursing Research.*2011; 5(3): 183–188.
43. Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Suitability of an electronic reminder device for measuring drug adherence in elderly patients with complex medication. *J Telemed Telecare.* 2012; 18(6): 352-356.
44. Heinrich C, Kuiper RA. Using handheld devices to promote medication adherence in chronic illness. *JPN.*2012; 8(4): 288–293.
45. Mackey K, Parchmana ML, Leykumb LK, Lanhamb, HJ, Noëlb PH, Zeberd JE. Impact of the chronic care model on medication adherence when patients perceive cost as a barrier. *Primary Care Diabetes.*2012; 6(2): 137–142.
46. Ruppap TM, Dobbels F, DeGeest S. Medication Beliefs and Antihypertensive Adherence among Older Adults: A Pilot Study. *Geriatr Nurs.* 2012; 33(2): 89–95.
47. Van HA, Neef C, Verberk WW, Van Iperen HP, De Leeuw PW, Van Der Kuy P-HM. Determining the feasibility of objective adherence measurement with blister packaging smart technology. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012; 69(10): 872-9.
48. Vervlo M, Van Dijkstra L, Santen-Reestmanb J, Van Vlijmenb B, Van Wingerdenb P, BouvycML, et al. SMS reminders improve adherence to oral medication in type 2 diabetes patients who are real time electronically monitored. *International Journal of Medical Informatics.* 2012; 81(9): 594–604.
49. Wessels AM, Jin Y, Pollock BG, Frank E, Lange AC, Vrijens B, et al. Adherence to escitalopram treatment in depression: a study of electronically compiled dosing histories in the ‘Depression: the search for phenotypes’ study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 27(6): 291–297.
50. White AJ, Kellarb I, Prevostc AT, Kinmonthb AL, Suttond S, Cannyd M, et al. Adherence to hypoglycaemic medication among people with type 2 diabetes in primary care. *Primary Care Diabetes.* 2012; 6(1): 27–33.
51. Ling H, Ling L, Yan Zhang, Huan L, Xianhong L, Honghong W. Self-Efficacy, Medication Adherence, and Quality of Life Among People Living With HIV in Hunan Province of China: A Questionnaire Survey. *JANAC.* 2013Volume 24(2): 145–153.
52. Pozo C, Alonso E, Martos MJ, Salvador CM, Martínez MJ. Adherencia al tratamiento en trabajadores de la administración pública: factores relacionados con la salud y el bienestar. *Med segur trab [Revista en la Internet].* 2009 Jun [citado 2013 Ene 20]; 55(215): 63-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2009000200006>.
53. Souza WK, Veiga PC, Porto L, Araújo FA, Lima AL. Self-measurement of blood pressure for control of blood pressure levels and adherence to treatment. *Arq Bras Cardiol [Serial on the Internet].* 2012 Feb [cited 2013 Jan 17]; 98(2): 167-174. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000010>

54. Kemp S, Feely M, Hay A, Wild H, Cooper C. Psychological factors and use of antiepileptic drugs: pilot work using an objective measure of adherence. *Psychol Health Med.* 2007; 12(1):107-13.
55. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in Type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (9):1357-62.
56. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *Aids Patient Care Stds.* 2004; 18(9): 527-38.
57. Braam RL, Uum SH, Lenders JW, Thien T. Bromide as marker for drug adherence in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(5): 733–736.
58. Bell DJ, Wootton D, Mukaka M, Montgomery J, Kayange N, Chimpeni P, et al. Measurement of adherence, drug concentrations and the effectiveness of artemether-lumefantrine, chlorproguanil-dapsone or sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Malawi. *Malar J.* 2009; 8(204): 1-11.
59. Hawwa AF, Millership JS, Collier PS, McCarthy A, Dempsey S, Cairns C, et al. The development of an objective methodology to measure medication adherence to oral thiopurines in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia--an exploratory study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65 (11): 1105-12.
60. Garvie PA, Wilkins ML, Young C. Medication Adherence in Adolescents With Behaviorally-acquired HIV: Evidence for Using a Multimethod Assessment Protocol. *J Adolesc Health.* 2010; 47 504–511.
61. Adeyemo A, Tayo BO, Luke A, Ogedegbe O, Durazo-Arvizu R, Cooper RS. The Nigerian antihypertensive adherence trial: a community-based randomized trial. *J Hypertens.* 2013; 31(1): 201–207.
62. Mullen PD. Compliance becomes concordance. Making a change in terminology produce a change in behavior. *BMJ.* 1997; 314: 691-2.
63. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2011; 26(10): 1175–82.
64. Orozco-Vargas LC. *Medición en salud. Diagnóstico y evaluación de resultados. Un manual crítico más allá de lo básico.* 1 ed. Bucaramanga: Publicaciones UIS. 2010.
65. Paéz Esteban AN. *Factores asociados al control de la hipertensión arterial en la población de hipertensos de estratos 2 y 3 de Bucaramanga.* [Tesis Maestría en Epidemiología]. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander; 2011.
66. Romero-Guevara SL, Parra DI, Rojas LZ, Orozco-Vargas LC. 2013 Factores asociados a la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en personas con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus tipo II. *Memorias del XXI Coloquio de investigación Enfermería.* Cali. Colombia.
67. Achury DM, Sepúlveda GJ, Rodríguez SM, Giraldo, IC. Validez y confiabilidad de un instrumento evaluativo de adherencia en pacientes con falla cardiaca. *Enferm Global.* 2012; 26:1-9. [En línea] (Consultado el 12 de agosto de 2013). Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/eglobal.11.2.138461/133311>
68. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12(155):1-8.