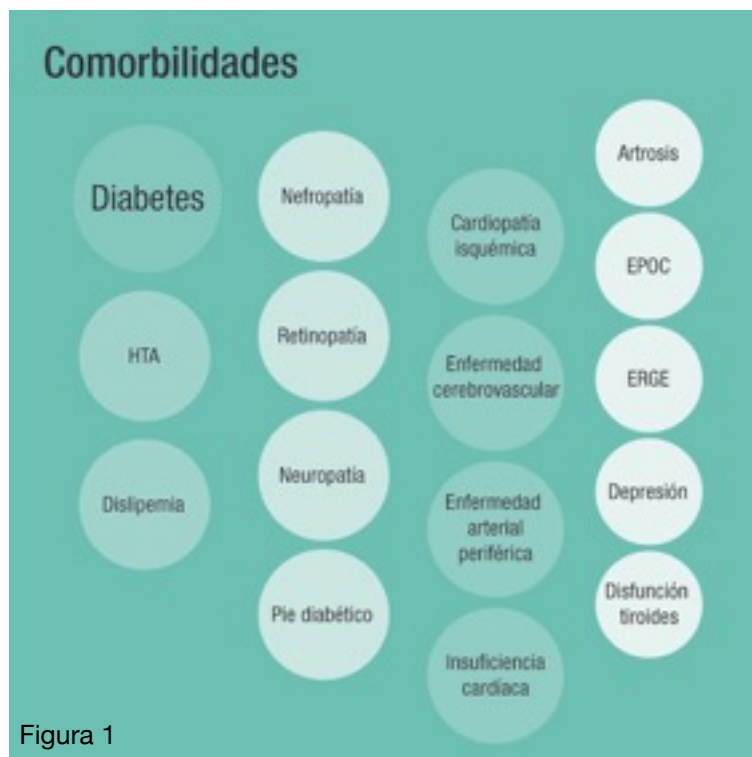


ADHERENCIA

Mejorando la adherencia terapéutica en las personas con diabetes

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad compleja y heterogénea causada por la interacción entre genética y factores ambientales que afecta a personas de diferentes edades, con diferentes niveles culturales, socioeconómicos, de comportamiento, etc. Aunque los objetivos generales de tratamiento son similares para todas las personas con diabetes, la aplicación concreta de un plan de tratamiento puede variar dependiendo de las distintas características de las personas, por lo que es necesaria una individualización que nos permita realizar una orientación personalizada, determinar los objetivos de control a lograr y el tratamiento o combinación de tratamientos más adecuado y eficaz para esa determinada persona.



El tratamiento de la persona con diabetes, no es solo el tratamiento de la hiperglucemia. Con frecuencia coexisten otros factores de riesgo cardiovascular que precisan tratamientos farmacológicos (HTA y dislipemia), además de presentar complicaciones propias de la enfermedad y otras comorbilidades propias del grupo de edad a las que el paciente pertenece (Figura 1).

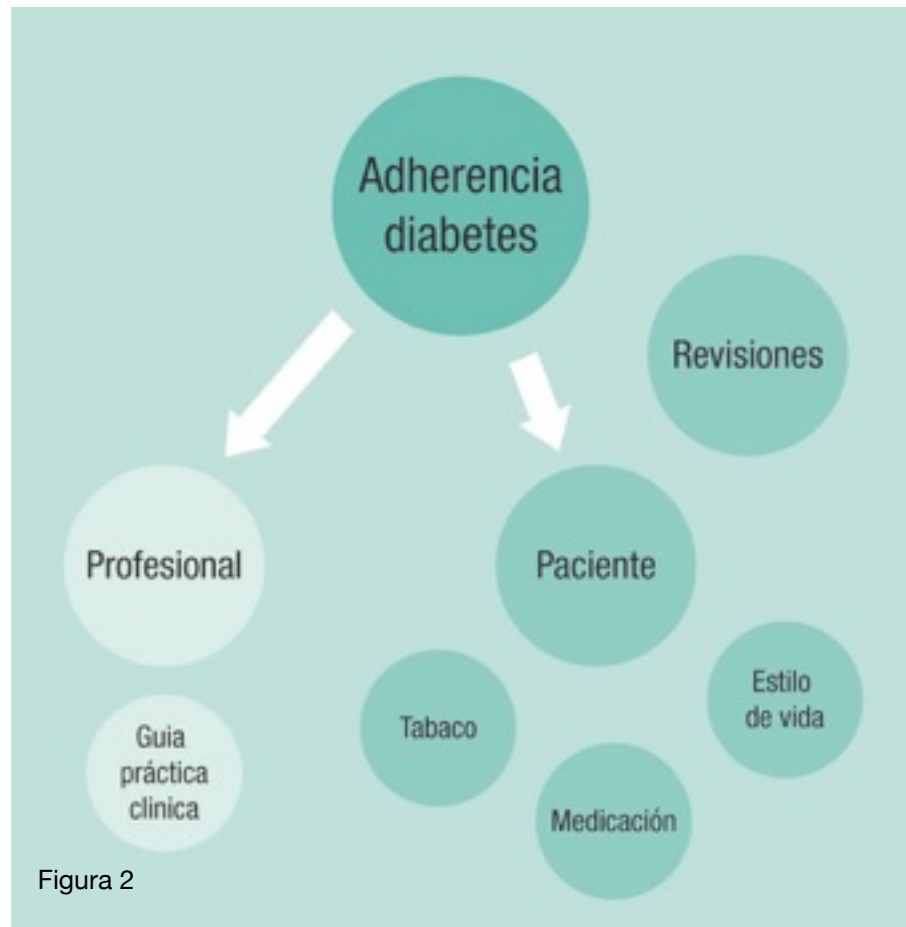


Figura 2

Así mismo precisa cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas estrictas (dieta, ejercicio y abandono del hábito tabáquico) y mantener una disciplina con controles periódicos (análisis, retinografías, exploraciones del pie, etc.), con vistas al control de la enfermedad y/o a la detección precoz de las complicaciones (Figura 2).

La adherencia al tratamiento se ha situado como un problema de salud pública .

Todo ello hace que la persona con diabetes sea un paciente con frecuencia polimedicado, sometido a modificaciones importantes de su estilo de vida y con múltiples controles periódicos.

La prescripción de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas por parte de los profesionales sanitarios es el principal recurso terapéutico de que disponemos para el cuidado de la salud de nuestros pacientes. Sin embargo sus beneficios pueden verse alterados por la falta de cumplimiento.

La OMS define la falta de adherencia terapéutica como: *“El grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”*, tratándose de un problema importante que da lugar a peor estado de salud, aumento de las necesidades de atención, tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario, y aumento de la morbimortalidad, lo que se traduce en un importante incremento de los costes sanitarios.

La adherencia terapéutica es más baja en enfermedades crónicas como la diabetes, que en enfermedades agudas.

En un metaanálisis de los trabajos publicados sobre adherencia durante 50 años, se observó que los pacientes con DM estarían entre los de menor adherencia (67,5%; IC 95%: 58,5-75,8), mientras que en otro estudio realizado para valorar cumplimiento en siete patologías crónicas (Figura 3), se encontró que sólo el 65,4% de los pacientes tenían tasas de adherencia $\geq 80\%$ en DM

En nuestro país existen escasos trabajos que valoren la falta de adherencia a la medicación en pacientes con DM. García Navarro et al, encontraron cifras de incumplimiento para hipoglucemiantes orales del 45%. Mateo et al, en un estudio realizado con recuento de comprimidos en el domicilio del paciente, encontraron que el incumplimiento para antidiabéticos orales y antihipertensivos fue del 50% y del 30,3% para hipolipemiantes. En otro estudio recientemente publicado en nuestro país, en el que se midió el grado de cumplimiento en diabéticos en consultas de Atención Primaria mediante la prescripción electrónica, encontró que se retiraron de farmacia menos del 80 % de las dosis prescritas el 36,1, 37,5 y 32,0% para los antidiabéticos, antihipertensivos e hipolipemiantes, respectivamente (Figura 3).

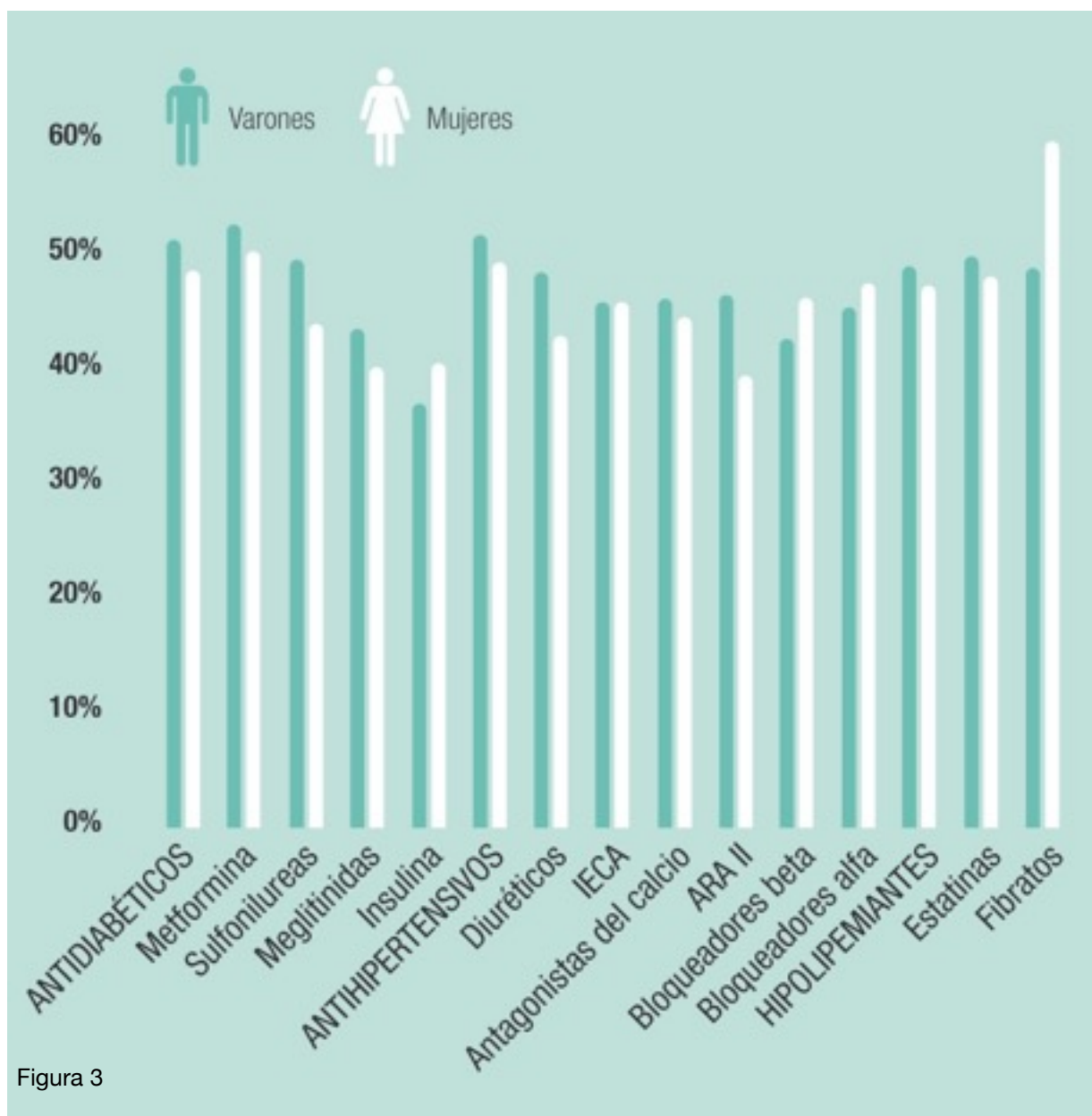


Figura 3

Importancia de la falta de adherencia a la medicación.

La falta de adherencia a la medicación (FAM) está mundialmente reconocida como un problema frecuente y oneroso. A pesar de su amplia prevalencia y del consiguiente costo, dentro de la práctica clínica habitual la FAM no está muy bien reconocida, ya que se detecta poco y se trata de forma deficiente en una alta proporción de pacientes. Recientemente ha aumentado la preocupación por este tema, demostrado con el aumento importante de publicaciones en los últimos años (el 80% de las publicaciones sobre adherencia han sido realizadas en los últimos 5 años).

Para la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*², "Aumentar la efectividad de las intervenciones sobre la adherencia puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora en los tratamientos médicos específicos".

El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, en su Guía específica sobre la adherencia, recomienda que la evaluación de la FAM se haga de forma rutinaria, sin usar un método enjuiciador, pero incrustándola en la práctica clínica diaria de aquellos profesionales que prescriban, dispensen o revisen la medicación de cualquier paciente.

En Estados Unidos se valora la adherencia a los tratamientos como parte de la evaluación de medidas de calidad de los sistemas de salud (Medicare y Medicaid). Para recibir una calificación máxima de 5 estrellas, deben alcanzar una tasa de recarga de medicamentos del 80% en al menos el 75% de los beneficiarios.

Por lo tanto, el objetivo de mejorar la adherencia debe ser un fin de cada profesional que atienda a pacientes con DM2 y para ello el primer paso debe ser considerar la falta de adherencia clínica y la FAM específicamente, como una condición médica, un síndrome, una complicación más de la DM2.

Definiciones y términos relacionados con la adherencia

La definición más utilizada de adherencia es la propuesta por la OMS² y comentada anteriormente: "El grado en el que la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica". Posteriormente se simplificó el concepto, limitándose sólo al régimen terapéutico. Este término, por lo tanto, resalta la participación activa del paciente en la toma de decisiones y simboliza que el enfermo acepta el plan terapéutico.

Históricamente se han utilizado diferentes términos para tratar el tema que nos ocupa. Los más utilizados son "cumplimiento del paciente" y "adherencia a la medicación" ambos están como términos indexados en el Index Medicus de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Los dos términos son sinónimos. Sin embargo, dada la connotación negativa del término "incumplimiento", que culpabiliza al paciente que falla a la hora de seguir las instrucciones médicas, probablemente el término "cumplimiento" caerá en desuso en el futuro.

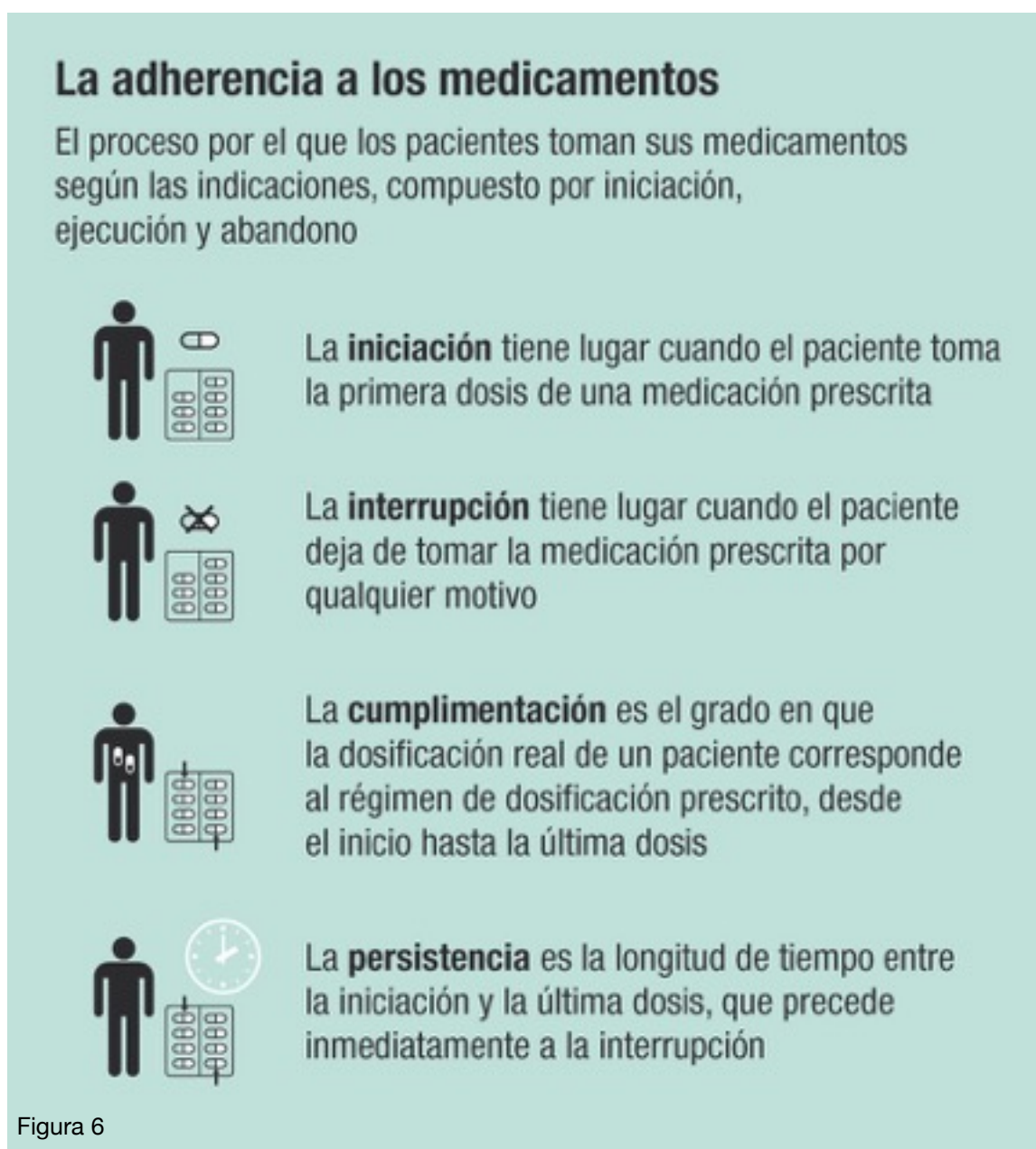
Las dificultades, inherentes a la medición y al incremento de la adherencia en la labor diaria, se ven agravadas por una importante confusión sobre la correcta definición del término “adherencia” en sí mismo y en el concepto que transmite. Por ello, en paralelo al creciente interés por el campo de la adherencia a la medicación, se han puesto en marcha diversos consensos con vistas a establecer una terminología clara y transparente y a estandarizar la terminología en la investigación, . Además en nuestro entorno se presenta la dificultad añadida de la adaptación de los diferentes términos a nuestro idioma.

Vrijens¹³ en el consenso propuesto, habla de que la adhesión tiene tres componentes: iniciación, ejecución, y la interrupción (Figura 5).



Figura 5

El proceso comienza con la iniciación del tratamiento, cuando el paciente toma la primera dosis de una medicación prescrita. El proceso continúa con la aplicación del régimen de dosificación, que se define como la medida en que la administración real de un paciente se corresponde con el régimen de dosificación prescrito, desde la iniciación hasta que se toma de la última dosis. Interrupción marca el final de la terapia, cuando la siguiente dosis a tomar se omite y no se toman más dosis a partir de entonces. Persistencia es la longitud de tiempo entre la iniciación y la última dosis, que precede inmediatamente a la interrupción (Figura 6).



Un error común que ha llevado a la valoración, dentro del tratamiento de la hipertensión, que "la adherencia" era sólo 50-60%, ha sido la incapacidad de distinguir entre los dos componentes principales de la adherencia: la calidad de la ejecución con la que el paciente realiza su régimen de dosificación, y la interrupción temprana, es decir, el abandono de su régimen de dosificación, conocida como "corta persistencia". La distinción entre estos dos aspectos de la adherencia de los pacientes a un régimen prescrito es crucial debido a que la dinámica, las consecuencias clínicas y económicas de la mala calidad de la ejecución y de la corta persistencia pueden diferir notablemente.

Por lo tanto la FAM puede ocurrir en las siguientes situaciones o combinaciones de los mismos: por iniciación tardía o no del tratamiento prescrito, por la aplicación deficiente de la pauta de dosificación o la por la interrupción temprana del tratamiento.

Importancia de la adherencia terapéutica en las personas con diabetes

La DM tipo 2, por sus connotaciones de enfermedad crónica, larga evolución, coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular y alta prevalencia en personas de edad elevada que suelen presentar múltiples comorbilidades, es una patología en la que la importancia del cumplimiento, tanto de las normas higiénico-dietéticas como farmacológicas o de la asistencia a visitas de control es fundamental, lo que sin duda nos hará entender aún mejor la importancia de la adherencia terapéutica en las personas con diabetes y la necesidad de establecer estrategias personalizadas que favorezcan la adherencia clínica que abarca el todo de las atenciones que requiere dicha persona.

La falta de adherencia es una de las causas más importantes de mal control de la enfermedad, así en el estudio de García et al, se observó que aquellas personas catalogadas como incumplidoras presentaban una glucemia a los seis meses de seguimiento de 200,4 mg/dl y una HbA1c de 8 % frente a una glucemia de 147 mg/dl y una HbA1c de 6,6 % en el grupo de personas cumplidoras. De manera similar Donnelly et al, en un estudio que incluyó a 1099 personas con diabetes tratados con insulina, observaron una disminución en la cifra de HbA1c entre los cumplidores frente al grupo de incumplidores (8,1 % vs 8,7%).

Una buena adherencia terapéutica ha demostrado disminuir el riesgo de hospitalización y la mortalidad de las personas con diabetes. Así, en un estudio retrospectivo que incluyó a 11532 personas con diabetes, las personas con una buena adherencia al tratamiento con hipoglucemiantes orales prescrito, presentaron una disminución del riesgo de hospitalización por todas las causas (OR 1,58[IC 95% 1,38-1,81] $p < 0,001$), así como un descenso de la mortalidad global (OR 1,81[IC 95 % 1,46-2,23] $p < 0,001$). En un estudio sobre diabetes y enfermedad cardíaca, se encontró que los pacientes con falta de adherencia tenían tasas de mortalidad significativamente más elevadas que los pacientes con buena adherencia al tratamiento (12,1% vs 6,7%).

La mejora de control de la enfermedad derivada de una buena adherencia al tratamiento instaurado, evita someter a las personas con diabetes a pruebas innecesarias o intensificaciones de tratamiento que pueden ser peligrosas, a la vez que disminuye la presencia de complicaciones y los costes asociados. Lee et al, observaron una reducción de costes en las personas con diabetes buenos cumplidores del tratamiento con hipoglucemiantes orales del 8,6 al 28.9 % según los fármacos utilizados, sobre todo debido a la disminución de hospitalizaciones que se redujeron entre un 4,1 y un 31 %. La pérdida de adherencia que se produjo con el tiempo en este estudio dio lugar a un incremento de los costes de entre un 9 a un 23 %.

Factores determinantes que influyen en la adherencia

Recientemente se ha publicado un trabajo que forma parte de un proyecto más amplio sobre adherencia a la medicación, financiado por la Comisión Europea denominado "ABC (Ascertaining Barriers for Compliance) Project". Se trata de una revisión de 771 artículos en los que se encontraron 400 determinantes individuales (143 con efecto positivo sobre la adherencia, 155 con efecto negativo y 102 con efecto neutro). Se trata pues, de un fenómeno multidimensional que está determinando por la interacción de múltiples causas, unas susceptibles de ser modificadas y otras no, que hacen que la predicción de la falta de adherencia a nivel individual sea difícil de realizar.

La falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada. La no intencionada ocurre cuando el paciente quiere seguir el tratamiento indicado, pero no lo consigue por motivos fuera de su control como serían: los olvidos, falta de comprensión de las instrucciones con confusión en las mismas, incapacidad de pagar el tratamiento, etc. La falta de adherencia intencionada ocurre cuando el paciente decide no seguir las recomendaciones de tratamiento, por temor a reacciones adversas, creencias, etc.⁹

Kardas en su revisión²⁰, agrupa los determinantes que influyen en la adherencia en 5 grupos: factores socioeconómicos, factores relacionados con el equipo de salud y el sistema sanitario, factores relacionados con la enfermedad, factores relacionados con el tratamiento y factores relacionados con el paciente .

1. Factores socioeconómicos

Parece existir un efecto positivo en la adherencia cuando existe buen apoyo familiar y social, y un efecto negativo cuando falta el mismo. Sufrir una enfermedad con estigma social puede ser responsable de falta de adherencia en algunos casos. Finalmente, factores económicos como el desempleo, la pobreza, no tener cobertura de asistencia médica se han relacionado de forma negativa con la adherencia. El precio de los fármacos y su posible financiación o no por el sistema de salud, está reconocido en diversos estudios como causa que pueden contribuir seriamente a la no adhesión.

2. Factores relacionados con el equipo de salud y el sistema sanitario

La falta de adherencia a menudo se percibe como un fallo de los pacientes, y no de los profesionales sanitarios y de los sistemas de salud. Hay evidencia de que los factores relacionados con el sistema sanitario y del profesional pueden tener un impacto importante en la falta de adhesión: tener dificultades en el acceso a la atención médica (distancia al centro de salud, incompatibilidad de horarios, medio rural, etc.), tener dificultades para renovar las recetas, dar información poco clara por parte del profesional sobre la administración de los fármacos y la acción de los mismos, cuando las prescripciones son realizadas por varios médicos y dar mensajes contradictorios entre médico de familia y especialistas. Así mismo se ha relacionado mala adherencia con un seguimiento deficiente del

paciente, cuando existe mala comunicación y dificultades en la relación médico-paciente y cuando el paciente no está satisfecho con la atención prestada.

La adhesión mejora cuando la prescripción ha sido realizada por un especialista, cuando las consultas médicas tienen la suficiente calidad, duración y frecuencia, explicando al paciente los efectos secundarios de los fármacos y participándole en la toma de decisiones y cuando el profesional es capaz de mostrar empatía y respetar las preocupaciones del paciente.

El dialogo fluido y la cercanía del profesional sanitario para resolver preguntas o problemas que se haga el paciente, así como la implicación de la persona con diabetes para decidir aspectos de su tratamiento son fundamentales para lograr un mejor cumplimiento.

3. Factores relacionados con la enfermedad

La bibliografía es coincidente en que las patologías crónicas generan peor adherencia al tratamiento que las agudas. Igualmente aquellas patologías con ausencia de síntomas percibidos por el paciente conducen a menores tasas de cumplimiento. Cuando el paciente experimenta mejoría clínica, se reduce la motivación para tomar los medicamentos según las indicaciones, mientras que la gravedad de la enfermedad tiene un efecto positivo sobre el cumplimiento. Los pacientes afectados de enfermedades psiquiátricas son menos proclives a tomar el fármaco prescrito. Existe un mejor cumplimiento cuanto más asumido está el proceso patológico por parte del paciente.

4. Factores relacionados con el tratamiento

Entre los factores con efecto negativo sobre la adherencia, se han descrito en múltiples trabajos, los efectos secundarios de los fármacos y la disminución de la calidad de vida relacionada con la toma de los mismos.

Respecto a las características del régimen terapéutico se conocen con efecto negativo la complejidad del plan terapéutico, la frecuencia de las dosis y la polimedicación, la distribución de dosis diarias con peor adherencia en las dosis a mitad del día o por la mañana muy temprano, fármacos inyectables como la insulina, necesidad de ajustar la dieta con los fármacos (ayunas), dificultades con apertura de los envases, dificultades para tragar los comprimidos por el tamaño de los mismos.

Tienen efecto positivo sobre la adherencia, las dosis de una vez al día sobre dosis más frecuentes, los regímenes simples, tener menor número de medicamentos prescritos, utilizar combinaciones a dosis fijas, presentaciones monodosis y la participación del paciente en la elección del tratamiento.

La ineficacia del fármaco, objetivada o percibida se ha asociado negativamente, en cambio el alivio de los síntomas y la efectividad objetiva del fármaco se ha asociado de manera positiva con buena adherencia.

El cumplimiento es más bajo en aquellos tratamientos que implican modificaciones en el estilo de vida y cambios de hábitos, frente a la toma de medicamentos, por lo que aquellos necesitan de intervenciones más complejas e intensivas.

5. Factores relacionados con el paciente

La mayor parte de los estudios realizados sobre factores demográficos, no han obtenido resultados consistentes², por lo que no parece existir un paciente cumplidor estereotipo, ya que todos los pacientes en un momento dado pueden ser incumplidores.

La edad del paciente no parece ser un claro predictor de buen cumplimiento y los resultados de los estudios son variables. Parecen tener efecto negativo sobre la adherencia los pacientes más jóvenes y los de edad muy avanzada (mayores de 85 años), respecto al grupo de adultos. En nuestro entorno se ha encontrado mejor cumplimiento en las personas de 65 a 75 años con buena capacidad cognitiva, que en los adultos jóvenes.

Respecto al género, la mayoría de los trabajos presentan resultados irrelevantes para la adherencia, si bien parece que los hombres podrían ser menos adherentes. Lo mismo sucede con el estado civil, con algunos estudios que indican que las personas casadas tienden a tener una mayor adherencia que las solteras o divorciadas. Tener mayor nivel de educación se ha relacionado con una mejor adherencia, así como los pacientes de etnia caucásica.

Se ha informado que una de las principales causas de falta de adherencia son los olvidos no intencionados y se han descrito con efecto positivo para evitarlos, la utilización de recordatorios, utilizar a familiares y amigos para recordar la toma e incorporar la toma de los fármacos a una rutina diaria.

Actitudes y creencias del paciente sobre el diagnóstico y el tratamiento, la no comprensión de las instrucciones de la prescripción y las recomendaciones de salud están estrechamente relacionadas con la adhesión, al igual que el conocimiento de la enfermedad y las consecuencias que puede tener la falta de adherencia.

Por último, las comorbilidades y la historia clínica del paciente tienen un efecto inconsistente en la adherencia, con la excepción de patología psiquiátrica, que se ha relacionado con bajas tasas de adherencia en pacientes diabéticos.

Si observamos los factores que influyen en la adherencia terapéutica descritos anteriormente, podremos observar que la diabetes mellitus tipo 2, por sus diversas connotaciones, es una patología en la que la adherencia (o más bien la falta de adherencia) va a jugar un papel fundamental en el seguimiento de las personas que la padecen.

Detección de la falta de adherencia

Para Marcum⁸ la falta de adherencia precisa ser constantemente sospechada, correctamente diagnosticada y adecuadamente tratada.

Sospecha de falta de adherencia a la medicación

La situación ideal sería mantener una vigilancia rutinaria en todas las personas con DM2 y en todos los contactos que se produzcan entre ellas y algún profesional sanitario, como recomienda la guía NICE⁹. Sin embargo, este parece un objetivo muy difícil de alcanzar, al menos mientras las autoridades pertinentes no muestren el debido interés en esta complicación. Porque es aquí donde se está desaprovechando todo el inmenso potencial de las herramientas informáticas. La Historia Clínica Electrónica (HCE) se encuentra ampliamente desarrollada por todas las Comunidades y la implementación de herramientas para valorar la adherencia dentro de los sistemas, proporcionarían un inmenso potencial en la gestión de la FAM. En la actualidad la valoración de la adherencia es muy variable de algunas comunidades a otras. La utilización de sistemas de alarmas automáticas podría invertir el algoritmo diagnóstico de la figura 6, al

abrir la HCE podríamos saber si el paciente no está retirando la medicación de la farmacia y comprobar e investigar las causas que motivan la FAM. Mientras tanto, se puede asumir que un paciente que mantenga unos adecuados objetivos de control mantiene una buena adherencia y por lo tanto, sería aquél que no alcance esos objetivos, el paciente diana en el que, como primera medida, se debe valorar la FAM (Figura 7) antes de tomar otra actitud terapéutica. Por ejemplo en Cataluña la HCE permite en los pacientes mal controlados, la apertura de un algoritmo dónde se pregunta por el cumplimiento terapéutico y éste puede ser valorado en la misma Historia Clínica del paciente por recetas retiradas de farmacia.

Pero no puede olvidarse que además existe un buen número de pacientes que no acuden de forma regular a realizar sus controles, más aún teniendo en cuenta la progresiva implantación de la receta electrónica que prolonga el periodo entre las citas. En este tipo de pacientes las sospechas serían aún mayores. Como ejemplo, en una revisión reciente de casi 300.000 historias clínicas en Cataluña, únicamente el 75% de los pacientes (73% en los varones) tenían una HbA1c realizada en los últimos 15 meses.

Marcum et al⁸, dibujan una serie de fenotipos que pueden representar a los pacientes no adherentes, personalidades que reflejan rasgos diferenciales de cada fenotipo. Existen por lo menos seis, representaciones que ponen de relieve las diferencias en las conductas subyacentes, las barreras que existen en el paciente y que potencialmente precisaran de abordajes y tratamientos distintos:

- 1) Ignorante: paciente que no entiende la importancia de la adherencia a la medicación sobre su salud y bienestar,
- 2) Tacaño: el paciente ha llegado a la conclusión de los beneficios de tomar medicamentos no son mayores que los costos,
- 3) Abrumado: la complejidad de la administración de los medicamentos supera la capacidad de procesamiento de información del paciente,
- 4) Despistado: paciente que no está lo suficientemente atento a su enfermedad.
- 5) Confundido: el paciente tiene unas creencias inexactas, irracionales, o contradictorias acerca de los medicamentos y
- 6) Desconfiado: el paciente no percibe que el medicamento pueda tener una eficacia terapéutica. Para terminar, en nuestro entorno podríamos añadir el
- 7) Gruñón: paciente que nunca está de acuerdo con que se le aumente o añada medicación porque él siempre se encuentra muy bien, a pesar de los resultados del análisis.

La sospecha del profesional de falta de adhesión, precisa ser confirmada. Con frecuencia no coincide la opinión del médico con los datos de pacientes incumplidores medidos con métodos objetivos, tal y como demostró Meddings en un trabajo en el que los profesionales identificaban como no cumplidores a un 24% de pacientes que tenían una recarga de fármacos correcta, en cambio no identificaron a un 20% que presentaban falta de adherencia objetivada. Los profesionales solo identificaron a un 7% de los pacientes realmente incumplidores.

Medida de la falta de adhesión a la medicación

Los investigadores llevan un buen número de años buscando, en vano, un "gold standard" para la medida de la adherencia. Existen múltiples métodos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, desde una sencilla pregunta a métodos complejos y costosos. Por ello, la combinación de varios métodos sería, en este momento, la postura más adecuada⁸. (Figura 7).

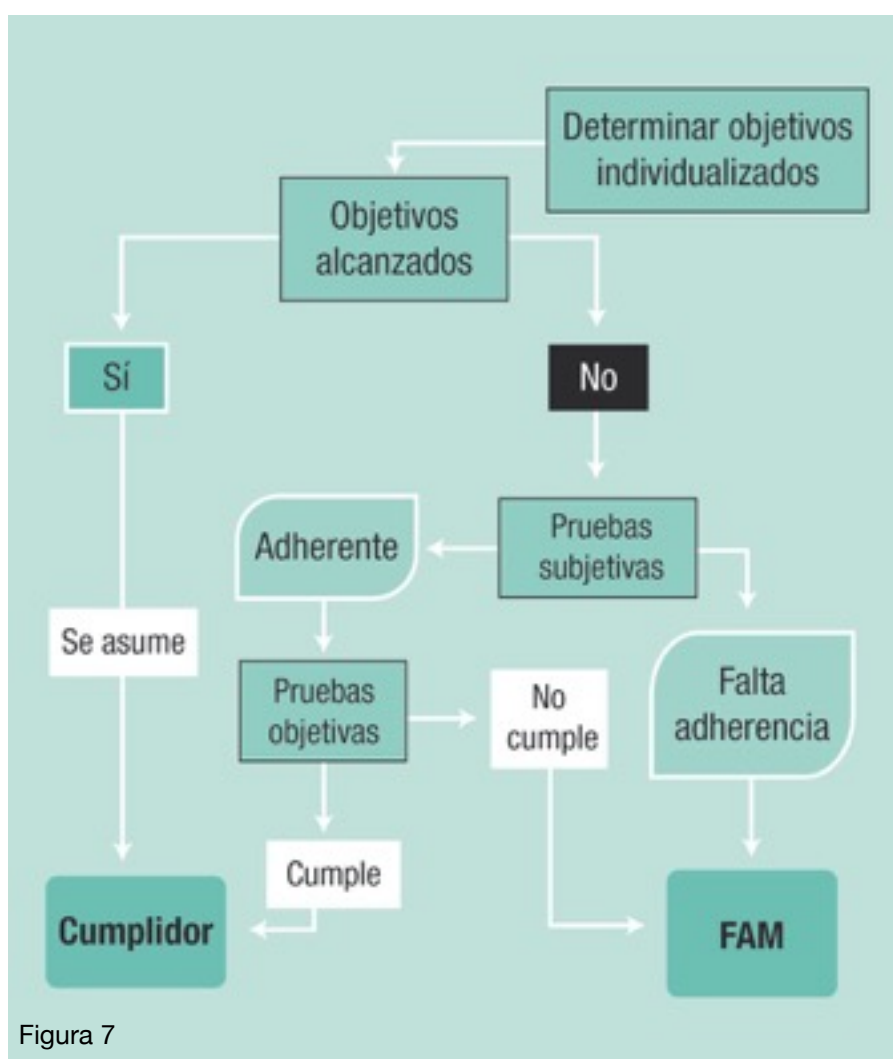


Figura 7

Dentro de un modelo conceptual abierto, la adherencia es una cadena de comportamientos interrelacionados que se inicia con la búsqueda y el encuentro de la atención sanitaria, el recibir un diagnóstico, la instauración de unos cambios de estilo de vida, la prescripción de unos medicamentos, la retirada de sus recetas de la farmacia, la manipulación de esa medicación y finalmente concluye con la toma del tratamiento. En las patologías crónicas, como es el caso de la DM2, esta cascada de comportamientos debe ser repetida en una infinidad de ocasiones³² (Figura 8).

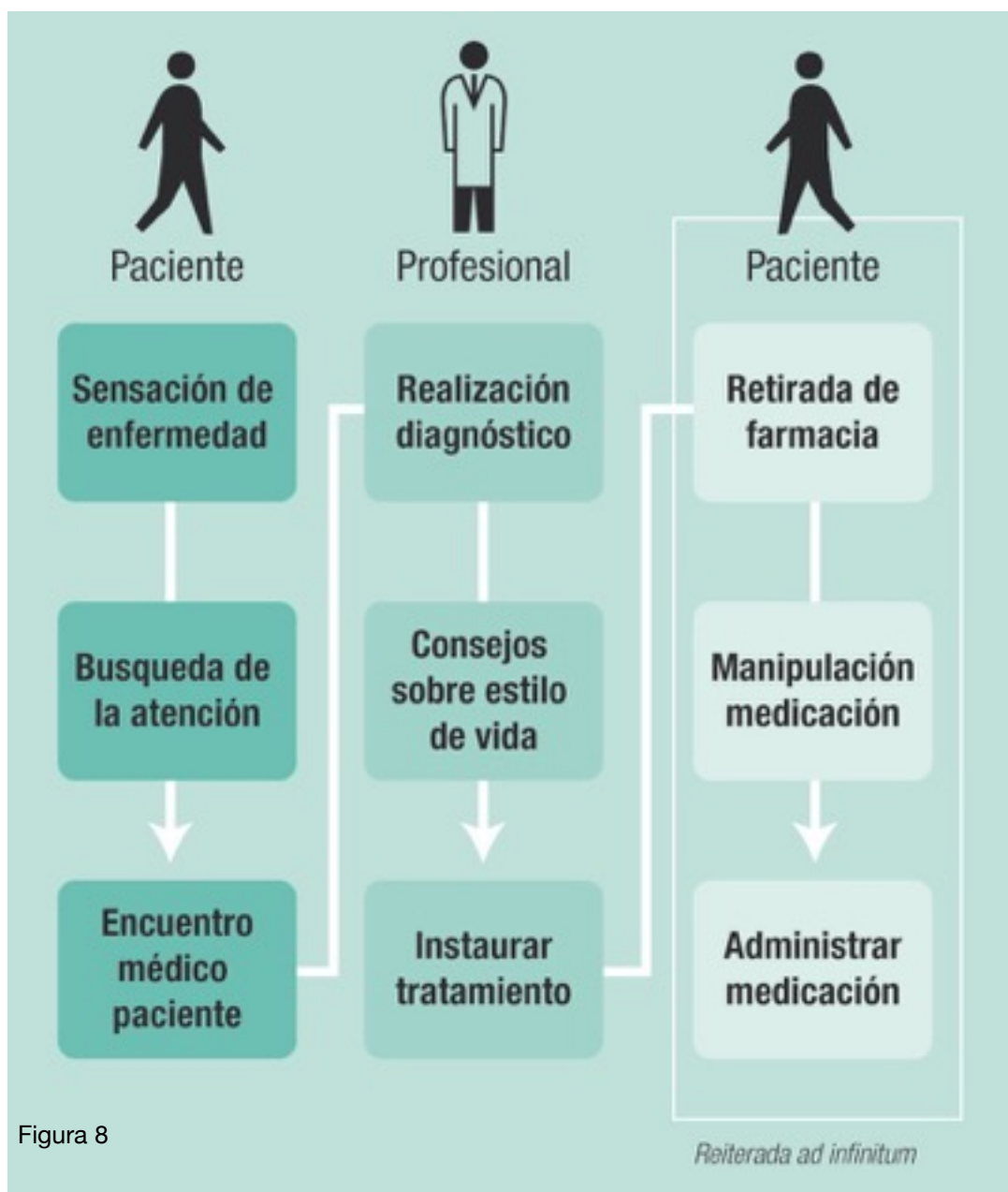


Figura 8

Reiterada ad infinitum

Dentro de este modelo, las medidas de la adherencia deben evaluar conductas muy diferentes en lugar de un único constructo, e incluso valorar pequeños lapsos temporales, que acumulativamente pueden conducir a grandes efectos en los resultados clínicos. Algunas de estas medidas evalúan múltiples pasos en la cascada de comportamiento. Otras se centran en una conducta específica tales como la toma de la medicación.

Existen diversos métodos para medir la adherencia terapéutica :

1. Métodos directos

Se basan en la medida directa de las concentraciones del fármaco, de sus metabolitos o de algún tipo de marcador asociado. Estos métodos son considerados los más objetivos y fiables, pero tienen el enorme inconveniente de su alta complejidad, su coste y, a pesar de todo, no estar exentos de los falsos positivos o negativos. Salvo en algún ensayo clínico, prácticamente no se usan ni siquiera para investigación.

2. Métodos indirectos subjetivos

Cuestionarios administrados en la entrevista clínica

Evalúan con datos proporcionados por el paciente o de sus cuidadores (entrevistas y cuestionarios), los conocimientos que tiene el paciente sobre su enfermedad. Son sencillos, baratos y fáciles de aplicar en la asistencia primaria, aunque pueden sobreestimar la adherencia al tratamiento. Se usan en condiciones de efectividad clínica, reflejan la conducta del paciente, y permiten conocer los motivos, formas de incumplir y los factores predictores del incumplimiento. Los inconvenientes que se han descrito son: la subjetividad del método, sobreestiman el buen cumplimiento, sólo identifican una parte de los pacientes incumplidores y precisan para su aplicación conocimientos de entrevista clínica. En un estudio realizado en nuestro entorno donde se comparaba la falta de adhesión con este método y la retirada de recetas de farmacia, demostró una escasa correlación, ya que solo el 10% de los pacientes asumieron ser incumplidores frente al 36,1% de incumplimiento por recetas retiradas de farmacia para los antidiabéticos orales.

En la Tabla 3 se presentan los más clásicos y utilizados³², aunque generalmente provenientes del campo de la hipertensión arterial, son: el test de Haynes y Sackett (1970), que presenta una baja sensibilidad (37%) aunque buena especificidad (87%) y el de Morisky-Green (1986).

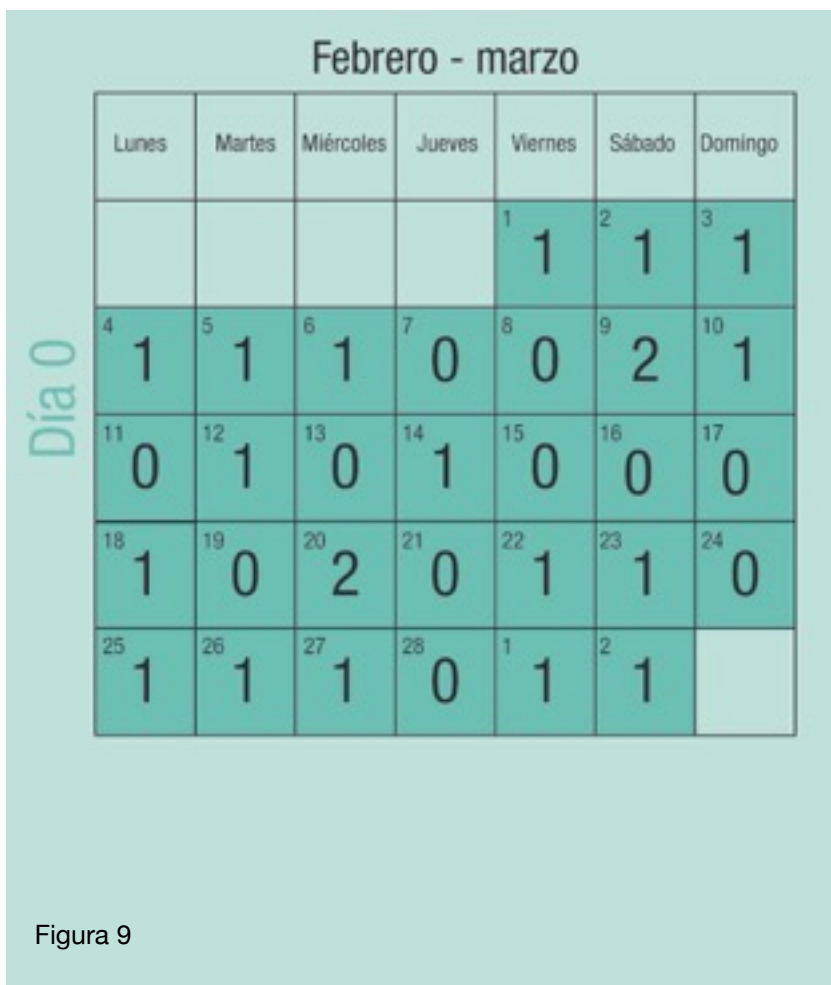
Actualmente existe un desarrollo continuado de medidas de adherencia auto-comunicadas. Así mediante el cruce de distintos test psicométricos, McHorney ha desarrollado el método “Estimador de la Adherencia” (*The Merck Adherence Estimator*), con tres cuestiones sobre las creencias del paciente y que nos informaría de su propensión a ser adherente a un nuevo tratamiento,. Morisky ha desarrollado una ampliación de su clásico test de 4 preguntas ampliando a 8 ítems [8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)] y lo ha validado en inglés para pacientes con hipertensión o con DM. Sus resultados se asocian positivamente con el buen control de ambas patologías. Para un punto de corte de menos de 6 respuestas adecuadas, se estimaron una sensibilidad para identificar baja adherencia contra más alta del 93 %, y una especificidad del 53 %,. Recientemente, Voils et al, bajo la premisa de que las actuales herramientas confunden el grado de la FAM con los motivos que llevan a ésta, ha desarrollado una escala que determina por separado el grado de no adherencia (3 ítem) y las razones para aquella (16 ítem).

3. Métodos indirectos objetivos

Se han diseñado distintas formas de medir el número de comprimidos que han estado en poder del paciente, estableciendo el número de los que debería haber consumido, aunque siempre se carecerá de la certeza de que los hayan ingerido.

Recuento a través de los monitores electrónicos de medicación

Conocidos como MEMS (Monitor Events Medication Systems). La medicación es introducida en un contenedor que registra el momento en que es abierto. Los MEMS permiten estudiar el porcentaje de veces que ha sido abierto durante el periodo fijado y el patrón de aperturas que se ha realizado (Figura 9).



Recuento simple de comprimidos

Este método está validado, es sencillo, más o menos objetivo y es el utilizado en ensayos clínicos, aunque exige que el paciente participe y lleve los envases a la consulta. Contabiliza los comprimidos que quedan en el envase y los que se deberían haberse consumido, estableciendo el porcentaje de consumidos. Tiene mayor fiabilidad cuando el recuento se realiza en el domicilio del paciente.

Recuento basado en la HCE

La extensión de la HCE y de la receta electrónica, permite mantener un control sobre la prescripción de los medicamentos, la cadencia de necesidad de nuevos envases y la retirada de estos de las farmacias. Permite el cálculo por un lado de los porcentajes en los que el paciente dispone realmente de los medicamentos (Adherencia) y del tiempo que se encuentra en tratamiento (Persistencia).

Tampoco se resuelve el problema de que no se puede saber si realmente los toman o no y si siguen las pautas correctamente, salvo que sean pautas de una dosis diaria. Sin embargo, estos métodos, por su comodidad de uso, se encuentran en un constante desarrollo, motivo por el cual se ha establecido un consenso para definir la terminología en la investigación de la persistencia y adherencia a la medicación¹².

Las dos medidas de adherencia más comúnmente utilizadas son la ratio de posesión de medicamentos y la proporción de días cubiertos, prácticamente dos formas de expresar el mismo concepto. Se puede además calcular el periodo de iniciación, la persistencia (tanto en días que el paciente está en tratamiento como en el porcentaje de pacientes que continúan en tratamiento en un determinado punto del tiempo). Ambas mediciones aportan mayor calidad a la valoración completa de la FAM.

- *Ratio de posesión de medicación [Medication possession ratio (MPR):* días de suministro / días en el período. Valora ratio de medicación disponible
- *Proporción de días cubiertos [Proportion of days covered (PDC)]:* (días totales de suministro / nº total de días evaluados) x 100, truncado a 1.0. Valora porcentaje de días con medicación disponible.

Los clínicos y los investigadores pueden comenzar a conceptualizar el diagnóstico y el tratamiento de la FAM. Las medidas de cumplimiento de la medicación y el diagnóstico de FAM deberían ser incluidas en la HCE.

La Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión Modificada (CIE-9-CM), es la utilizada generalmente en las HCE, dispone de un código (V15.81.- No cumplimiento del tratamiento médico) que debe ser utilizado por los profesionales de la salud para documentar todos los servicios que ofrecen, en relación con la medida de la FAM. Sin embargo, se desconoce la frecuencia de uso de este código de diagnóstico³².

Magnitud de la FAM en Diabetes en nuestro entorno.-

En una reciente revisión Márquez Contreras sitúa la FAM para el tratamiento oral de la DM2 entre el 45 y el 51% con el concurso de varios artículos antiguos.

Pero teniendo en cuenta los grandes cambios en el perfil terapéutico de la DM2 acaecidos desde el año 2006 en adelante, con la aparición-desaparición y cambio de uso de algunas familias de fármacos, los fármacos de una sola dosis diaria o la extensión del uso de las insulinas prolongadas, únicamente se deberían valorar los estudios realizados más recientemente.

Así, López Simarro et al⁷, estudian la FAM en un grupo de pacientes de Martorell (Barcelona) utilizando la MPR. El porcentaje de pacientes que retiraron de la farmacia menos del 80 % de las dosis prescritas de antidiabéticos, antihipertensivos e hipolipemiantes fue del 36,1, el 37,5 y el 32,0%, respectivamente (Figura4).

Márquez Contreras et al estudiaron el cumplimiento de la terapia con insulina, mediante recuento de dosis, observándose un porcentaje de incumplidores del 25,25%.

Sicras Maynar et al, estudian una amplia población de pacientes con DM2 en el segundo escalón terapéutico (doble terapia, metformina asociada) durante dos años, midiendo el cumplimiento mediante MPR superior al 80% y la persistencia de los pacientes en dicho escalón terapéutico. Encuentran que a los dos años solo la mitad de los pacientes con metformina y sulfonilureas continúan con ese tratamiento mientras que fueron dos de cada tres en el caso de la asociación de metformina con IDPP-IV, manteniéndose una cumplimentación del 60% para los primeros mientras que los segundos cumplían correctamente en un 70%.

Garzón et al revisan el registro de indicadores de proceso en la atención al paciente con DM en más de 16.000 pacientes de Madrid y encuentra que el indicador "Revisión de adherencia" solo ha sido registrado en un 5.5% de las HCE.

Puede afirmarse que a pesar de la importancia del tratamiento farmacológico de la DM2, la adherencia a dicha medicación no es lo suficientemente valorada en la práctica clínica diaria.

Estrategias de tratamiento de la FAM en personas con DM2.-

La FAM es un problema complejo y multidimensional. Dentro de la guía NICE sobre adherencia⁹, se encuentra una exhaustiva revisión de las evidencias disponibles en una serie de estrategias que podrían mejorar la FAM,

concluyendo que en la mayoría de ellas no existen evidencias claras sobre su eficacia. De otro lado, varias revisiones que resumen la eficacia de las intervenciones de promoción de la adherencia, muestran que sólo la mitad de estas intervenciones se tradujeron en una mejoría de la FAM. Incluso las intervenciones más eficaces tenían sólo un modesto efecto.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis realizado para evaluar e identificar las intervenciones que mejoran la adherencia. Forma parte del estudio europeo²¹ "ABC (Ascertaining Barriers for Compliance) Project" y clasificó las intervenciones en 8 categorías (Tabla 4):

1. Intervenciones basadas en simplificación de los tratamientos. Consisten en cambios en la pauta de dosificación (una vez al día frente a dos veces al día) o un cambio en la formulación del fármaco.
2. Intervenciones cognitivas y educativas. Se presenta la información de forma individual o en grupo y ésta es entregada verbalmente, por escrito, y/o audiovisualmente. Estas intervenciones están diseñadas para educar y motivar a los pacientes basados en el concepto de que los pacientes que entienden su enfermedad y su tratamiento tienen más probabilidades de adherirse.
3. Intervenciones conductuales de asesoramiento. Se trata de formar y/o reforzar el comportamiento y la autonomía de los pacientes para participar en su propio cuidado, facilitando cambios positivos en sus niveles de habilidad o rutinas normales (calendarios, medidas destinadas a recordar al paciente la toma de medicación o adaptar el régimen a la rutina diaria del paciente) y la resolución de problemas
4. Intervenciones socio-psico-afectivos. Se centran en los sentimientos y emociones de los pacientes o de las relaciones sociales y el apoyo social (por ejemplo, consejo familiar, reuniones de grupo con otros compañeros o grupos, manejo del estrés). Las intervenciones se basan en la suposición de que la adquisición de conocimientos puede ser controlada y alterada, facilitando el cambio de comportamiento.
5. Intervenciones basadas en dar feedback sobre la adhesión valorada electrónicamente. Se han diseñado para proporcionar información sobre el conocimiento que se tiene de la dosificación de los pacientes, recogidos por métodos electrónicos.

6. Intervenciones basadas en los sistemas técnicos de recordatorio. Están diseñados para proporcionar dispositivos técnicos para recordar a los pacientes a la hora de tomar sus medicamentos (por ejemplo, mensajes de texto de teléfono móvil, buscapersonas, monitor electrónico con localizador).

7. Intervenciones con equipos técnicos para el control de la enfermedad y la gestión, están diseñados para utilizar diversas tecnologías para proporcionar a los pacientes información sobre sus resultados clínicos (por ejemplo, medidor de glucosa, medición de la PA en casa, información sobre los resultados de laboratorio).

8. Recompensa: cualquier tipo de recompensas para la adhesión a la medicación (por ejemplo, el refuerzo efectivo, juguetes para los niños).

El citado estudio encontró que los pacientes asignados a grupos de intervención tenían 14,1% mejor adherencia que los del control, siendo ésta de 19,9% en el grupo de que recibía feedback sobre su adhesión. En el análisis multivariante los pacientes de los grupos que recibían feedback y los recibían intervenciones cognitivo-educativas mantuvieron la significación estadística en la mejora de la adherencia.

Las intervenciones basadas en refuerzos telefónicos que incluyen refuerzos educativos y de mejora del cumplimiento farmacológico, han demostrado mejorar la adherencia y producir mejoras significativas en el control glucémico de los pacientes incluidos. Así, en un metanálisis que incluye 22 estudios en los que se evaluaban los efectos de intervenciones telefónicas consistentes en refuerzos educativos sobre la enfermedad y su tratamiento, se observó que las personas incluidas en el grupo de intervención, presentaban una disminución en la HbA1c de 0,5 % [IC 95% 0,3-0,5 %; $p= 0,02$] frente a los del grupo que no se había intervenido. En cuanto al cumplimiento, un estudio en el que se midió la eficacia de recordatorio telefónico con la finalidad de que las personas con diabetes recogieran su medicación encontró a los 12 meses una mejora en la tasa de posesión de medicamentos por encima del 80 % en el grupo de intervención (odds ratio 4,77 [IC 95%: 2,00 a 11,40]).

Por tanto, dado la evidencia disponible y con la plausible intención de amoldarse a los distintos fenotipos de pacientes con FAM⁸, la combinación de intervenciones parece la mejor estrategia.

Los efectos de las intervenciones tienden a disminuir con el tiempo, por lo que éstas deben ser proporcionadas de forma mantenida, como parte integrante del plan de tratamiento, con el fin de lograr y mantener el cumplimiento.

Aspectos básicos a tener en cuenta para contrarrestar la FAM pueden ser: indagar si ésta es intencionada o no, analizar los conocimientos y la actitud del paciente sobre su enfermedad y valorar sus creencias y preocupaciones sobre la medicación.

Las intervenciones básicas, ya contrastadas por el uso, deberán ser individualizadas y adaptadas a cada paciente. Puede ser útil insistir en:

- ¥ Crear un registro de las tomas de la medicación para evitar olvidos, ya que esta es la causa detectada más frecuente de FAM.
- ¥ Hacer partícipe al paciente en la monitorización de su enfermedad. En DM2 el paciente suele hablar en términos de glucemia mientras los profesionales y las Guías lo hacen en términos de HbA1c.
- ¥ Simplificar el régimen posológico al máximo, pautas de una vez al día se podrían recomendar frente a dos veces al día y estas mejor que tres veces al día, aunque hasta ahora estos cambios sólo tengan un grado de evidencia débil.
- ¥ Evitar dosificaciones extrañas, como medios o cuartos de comprimido e intentar ajustar la toma a las actividades rutinarias de la vida (al comer, al acostarse, etc.)
- ¥ Tener una gran precaución con el envasado de los medicamentos, sobre todo en estos tiempos de medicaciones genéricas, precios de referencia y subastas de fármacos, donde los cambios de marca comercial son frecuentes.
- ¥ Facilitar el uso de pastilleros u otros sistemas personalizados de dosificación (organizadores de medicación, en forma de blíster semanal desechable).
- ¥ Investigar la presencia de efectos adversos de los fármacos. Se debe hablar con el paciente sobre los beneficios y efectos adversos de los distintos fármacos. Así se tendrán en cuenta las preferencias del paciente, cambiando si es necesario a otro medicamento o la hora de administración o la dosis.

Por parte de los profesionales, el hecho de establecer una buena relación entre ellos y el paciente puede producir una sensible mejora de la adherencia terapéutica, para ello se han establecido unos principios fundamentales:

Establecer una comunicación adecuada. Intentar comunicarse en el mismo idioma que el paciente, utilizando términos que el paciente comprenda o explicando claramente aquellos que le puedan resultar más complicados. Los profesionales deben confirmar siempre que la persona con diabetes ha entendido cómo debe actuar.

Realizar una entrevista motivacional. Motivar a los pacientes es fundamental para que cumplan con las pautas prescritas. Una de las causas de FAM más difíciles de combatir son las creencias erróneas del paciente; es decir, los tipos de pacientes “Confundido” o “Despistado” de Marcum⁸. Además y por desgracia en DM2 existen innumerables conceptos erróneos circulando.

Mostrar empatía y realizar una toma de decisiones compartida. El profesional sanitario debe ponerse en el lugar del paciente y entender su problemática, comprender su situación e intentar llegar a acuerdos sobre la gestión de la enfermedad. A veces, el exceso de posturas dominantes y autoritarias producen rechazo y generan mayor FAM.

Formación y desarrollo de estas capacidades. Tanto médicos como enfermeros y farmacéuticos deben transmitir confianza con respecto a sus capacidades técnicas y sus conocimientos, pero también por la forma de transmitir éstos.

En la actualidad no se pueden despreciar las oportunidades de mejora de la FAM que nos ofrecen las nuevas tecnologías⁴². Si bien de momento se encuentran en un desarrollo incipiente, los estudios realizados con recordatorios telefónicos con voz (con patrones educacionales o simplemente recordatorios de la toma de medicación) o con mensajes de texto, ya han demostrado una utilidad⁴⁷. El desarrollo de aplicaciones individuales para telefonía móvil, sería una forma de adaptarse a los tiempos que corren y acercarse a una población especialmente susceptible para la FAM, no puede olvidar que la FAM se ha mostrado más prevalente en personas más jóvenes, en resumidas cuentas solo

pensar en estas nuevas aplicaciones, hacen que se abra un futuro esperanzador.

En el otro pilar de la adherencia, el de los profesionales, la implantación universal de la HCE permite la posibilidad de instaurar sistemas de alerta que informen de las exploraciones pendientes de realizar, la falta de consecución de los objetivos de control, el uso de fármacos según los algoritmos de tratamiento y de la retirada de la medicación de la farmacias. Puede parecer ciencia ficción pero con buena voluntad podría estar disponible en un futuro cercano.

Bibliografía

Inzuchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferranini L, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364-1379

Sabaté E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documento OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004. Disponible en: <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.pdf>

DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–9.

Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008;28:437-43

García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *MedClin* 2001;116 (Suppl 2):141-6

Mateo JF, Gil-Guillén VF, Mateo E, Orozco D, Carbayo JA, Merino J. Multifactorial approach and adherence to prescribed oral medications in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006;60:422-8

Lopez-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin.* 2012;138:377-84.

Marcum ZA, Sevcik MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA* 2013; 309:2105-6.

Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Medicines adhere: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London NICE 2009. Clinical guideline 76. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf>

Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare health & drug plan quality and performance ratings: 2013 part C & part D technical notes. First plan preview. August 9, 2012. <http://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovGenIn/Downloads/Technical-Notes-2013-.pdf>

Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care.* 2005 Jun;43(6):517-20.

Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013;51(Suppl 3):S11-21.

Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705.

Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.

García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *MedClin* 2001;116 (Suppl 2):141-6

Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO cpññabpratopm- Adherence to insulina and its association whit glycaemic control in patients whit type 2 diabetes. *AMJ* 2007;100:345-50

Ho PM, Rumsfeld JS, Massouidi FA, McClureDL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication non adherence on hospitalization and mortality among patients whit diabetes melitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836-41

Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006, 6:48 doi:10.1186/1471-2261-6-48

Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Managed Care Interface* 2006;19: 31-41

Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091.

ABC (Ascertaining Barriers for Compliance) Project". [http:// www.abcproject.eu](http://www.abcproject.eu).

Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, Avorn J, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care.* 2010;48:196-202

Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Schneeweiss S, Solomon DH, Berman C, et al. At Pitney Bowes, value-based insurance design cut copayments and increased drug adherence. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(11):1995-2001

Fung V, Mangione CM, Huang J, Turk N, Quiter ES, Schmittiel JA, et al. Falling into the coverage gap: Part D drug costs and adherence for Medicare Advantage prescription drug plan beneficiaries with diabetes. *Health Serv Res.* 2010;45:355-75

Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Cumplimiento terapéutico. *SEMERGEN.* 2008;34(5): 235-43

Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Aten Primaria* 2001;27(8): 559-68.

DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care.* 2007 Jun;45(6):521-8.

García-Reyes M, López-Torres J, Ramos E, Alcarria A, Fernández C, López MA. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(10):371-5

Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment non adherence: a meta-analysis *Diabetes Care.* 2008;31:2398-403. doi: 10.2337/dc08-1341.

Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.

Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res.* 2012; 21;12:270.

Steiner JF. Self-reported adherence measures: what do they assess and how should we use them? *Med Care* 2012;50(12):1011-2.

González-Anglada MI. [Adherence, the Achilles heel of cardiovascular disease]. *Rev Calidad Asistencial* 2012;27:69-71

López Simarro F, Brotons Cuixart C, Moral Peláez I, Aguado Jódar A, Selva Olid A, Soriano Palacios N, et al. Cumplimiento terapéutico en diabéticos tipo 2. Comparación de 2 métodos: recetas retiradas de farmacia y cuestionario de Hyanes-Sackett. 5ª Jornadas Cardiovasculares Semergen. Bilbao, 16-18/05/2013.

De la Figuera M. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico en la diabetes tipo 2. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29:14-9.

McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin* 2009;25(1):215-38.

McHorney CA, Victor Spain C, Alexander CM, Simmons J. Validity of the adherence estimator in the prediction of 9-month persistence with medications prescribed for chronic diseases: a prospective analysis of data from pharmacy claims. *Clin Ther* 2009;31(11):2584-607.

Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(5):348-54

Lee W-Y, Ahn J, Kim J-H, Hong Y-P, Hong SK, Kim YT, et al. Reliability and validity of a self-reported measure of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Int Med Res* 2013;41(4):1098-110.

Voils CI, Maciejewski ML, Hoyle RH, Reeve BB, Gallagher P, Bryson CL, et al. Initial validation of a self-report measure of the extent of and reasons for medication non adherence. *Med Care* 2012;50(12):1013-9

Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1280-88.

Márquez Contreras E. El incumplimiento en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en España. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29:8-13.

Márquez Contreras E, Martell Claros N, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Ferraro García J, et al. El cumplimiento terapéutico con insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: estudio CUMINDIAB. *Aten Primaria*. 2012;44:74-81.

Sicras Mainar A, Roldán Suárez C, Font Ramos B, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J. Consecuencias clínicas y económicas de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2013 Jul 17. doi:pii: S0014-2565(13)00222-1. 10.1016/j.rce.2013.06.003. [Epub ahead of print]

Garzón G, Gil A, Alvaro A, Rodrigo R, Cerezo MJ, Domínguez C. Asociación entre indicadores de proceso medidos sobre historia electrónica y resultados intermedios en salud, en pacientes con diabetes. *Rev Calid Asist*. 2013;28:207-16.

Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73:545-62. doi: 10.1007/s40265-013-0041-3.

Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, Huang J, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011;28:455-63 (2011)

Odegard PS, Christensen DB. MAP study: RCT of a medication adherence program for patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2012;52:753-62

Gil-Guillén VF, Palazón-Bru A, Pereira-Expósito A, Perseguer-Torregrosa Z. Estrategias para mejorar el cumplimiento en la práctica clínica diaria. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29:20-7

López-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens Riesgo Vasc*. julio de 2012;29:28-33