

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Bermejo-San José F, Barceló-Bru M, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L; on behalf del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing. Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: Adhing recommendations. Farm Hosp. 2016;40(5):394-411.
- Bermejo-San José F, Barceló-Bru M, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L; en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing. Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing. Farm Hosp. 2016;40(5):394-411.



**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: Adhing recommendations

### Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing.

Fernando Bermejo-San José<sup>1</sup>, Mireia Barceló-Bru<sup>2</sup>, Miquel Ribera-Pibernat<sup>3</sup>, José Luís Poveda-Andrés<sup>4</sup> and Luciano Sanromán-Álvarez<sup>5</sup> en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Reumatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Sabadell – Corporació Parc Taulí, Sabadell. <sup>4</sup>Servicio Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Ap. Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. Spain.

**Abstract**

**Objective:** Patient compliance in chronic inflammatory diseases is essential to achieve treatment effectiveness. The study objective is to develop a recommendations document for healthcare professionals to encourage treatment compliance.

**Methods:** A sequential methodology was followed: 1. Systematic review of EBM Reviews, Embase and MedLine without time restriction of interventions on compliance in chronic inflammatory diseases. Studies were selected according to previously defined criteria (confirmed diagnosis of chronic inflammatory disease of patients included, assessment of adherence interventions and experimental study design). 2. Three expert workshops (hospital pharmacy, nursing and medical specialties) to elaborate recommendations. 3. Expert online voting about the degree of agreement with recommendations. 4. Final face to face consensus workshop.

**Results:** A total of 1 115 papers were identified, 84 were fully reviewed and 30 were selected according to criteria. A preli-

**Resumen**

**Objetivo:** La adherencia terapéutica en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas es fundamental para alcanzar la efectividad del tratamiento. El objetivo de este trabajo es crear un documento de recomendaciones para los profesionales de la salud que promueva la adherencia al tratamiento.

**Métodos:** Se siguió una metodología secuencial: 1. Revisión sistemática en Evidence Based Medicine Reviews (EBMR), Embase y MedLine de intervenciones en adherencia en enfermedades inflamatorias crónicas sin restricciones temporales. Los estudios se seleccionaron según criterios previamente definidos (pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria crónica, evaluación de intervenciones para la mejora de la adherencia y diseño experimental de estudio). 2. Reunión con tres grupos de expertos (farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas) para generar recomendaciones. 3. Votación electrónica de los expertos sobre el grado de acuerdo con las recomendaciones. 4. Reunión presencial final de las recomendaciones.

**Resultados:** Se identificaron 1.115 citas, se revisaron 84 y se seleccionaron 30 de acuerdo a los criterios de elegibilidad. Se redactó un listado inicial de 8 recomendaciones basadas en la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miquel.ribera@uab.cat (Miquel Ribera-Pibernat).

Recibido el 3 de noviembre de 2015; aceptado el 23 de junio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10180



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia: *Articles published in this journal are licensed with a: Creative Commons Attribution 4.0.*

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

minary list of 8 recommendations based on evidence was developed and discussed in the expert workshops. As a result, a new version of 14 recommendations was created. Later, online voting showed a high degree of agreement among experts: 7 out of 14 recommendations obtained unanimous approval; in the other 7, 1 to 3 experts were partially in disagreement. Recommendations without unanimous agreement were further reviewed and modified in the face to face meeting and final recommendations were approved unanimously.

**Conclusions:** This consensus statement gathers all relevant aspects to be interdisciplinary considered to detect, monitor and assess medication adherence, involving the patient in the process. Further studies are needed to assess the impact of interventions to improve compliance in patients with chronic inflammatory diseases both in terms of adherence and in health outcomes.

#### KEYWORDS

Patient compliance; Chronic disease; Inflammation; Recommendations

Farm Hosp. 2016;40(5):394-411

## Contribution to Scientific Literature

In a social context of polymedicated patients, with an ageing population and a tendency to chronic conditions, the concepts of self-care, treatment adherence, and health outcomes have become particularly relevant. It is necessary to prepare recommendations targeted to and designed by healthcare professionals, in order to improve treatment adherence in their patients, and therefore improve disease control and their overall health status.

The innovative contribution of our study is its approach, which allows us to cover a need unmet so far: developing recommendation guidelines in order to increase patient adherence to treatments for inflammatory conditions.

This study was conducted sequentially, through systematic literature review of interventions on treatment adherence for chronic inflammatory conditions, without any time limitations. The result of said review was the selection of different studies according to previously defined criteria. Meetings were set up with three groups of experts from different settings (hospital pharmacy, nursing, and different medical specialties), to provide the recommendations with a multidisciplinary and plural perspective. Finally, a series of structured recommendations were established, highlighting the need for actions targeted to identifying the causes for lack of patient adherence to treatment, and to define informative and educational actions, as well as reminders (emails, apps, etc.). Another suggestion from the conclusions was to set up new lines of research, with studies assessing the implementation of guidelines for treatment adherence and their monitoring, in order to determine the health outcomes derived of said implementation, also assessing the opinion of patient associations.

evidencia, que se discutió en las reuniones de expertos y dio lugar a una nueva versión de 14 recomendaciones. La posterior votación electrónica de esta versión evidenció un elevado grado de acuerdo entre los expertos: en 7 recomendaciones, acuerdo unánime; en las 7 restantes, entre 1 y 3 expertos parcialmente en desacuerdo. En la reunión presencial se volvieron a revisar y modificar las recomendaciones, sin acuerdo unánime, que finalmente se aprobaron por unanimidad.

**Conclusiones:** Estas recomendaciones recogen los aspectos relevantes para detectar, monitorizar y evaluar la adherencia terapéutica de forma multidisciplinar, implicando de forma activa al paciente. Son necesarios nuevos estudios para evaluar el impacto de las intervenciones para mejorar la adherencia en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y su influencia tanto en los aspectos relativos al cumplimiento como en los resultados en salud.

#### PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Enfermedad crónica; Inflamación; Recomendaciones

Farm Hosp. 2016;40(5):394-411

## Introduction

In recent years, the treatment armamentarium for chronic inflammatory conditions has been increased with the launch of new biologic drugs, which have improved the progression of said diseases, with a positive impact on patient satisfaction with treatments and on their quality of life. However, for any drug to reach its optimal levels of efficacy, it is essential to create awareness in patients about the importance of treatment adherence. In the case of biologic drugs, the treatment adherence rate for inflammatory diseases would be between 22 and 99%<sup>1,2</sup>, depending on the drug and the method for assessing adherence; though generally it is estimated at around 70%.

The attitude of patients regarding adherence will be mainly determined by their knowledge about their disease and its treatment; on the other hand, sociodemographical aspects are not so important. These aspects can also explain why a patient can be compliant and have good adherence to treatments for one disease, while not being compliant with another treatment (for another concomitant disease, or the same one)<sup>3</sup>. Therefore, interventions targeted to improving adherence must be, as far as possible, individualized for each patient; and to this aim, it is necessary to try and learn the causes for the lack of adherence in a tailored way, in order to select the adequate strategies for each patient<sup>4,5</sup>.

The objective of this study has been the preparation of recommendations, supported by the main healthcare professionals (hospital pharmacy, nursing, and medical specialties) involved in managing patients with chronic inflammatory diseases, who encourage treatment adherence from their clinical practice.

## Material and methods

A sequential methodology in four stages was followed for the development of these recommendations.

### Systematic review of evidence

Firstly, a systematic review was conducted of the interventions for improving treatment adherence in inflammatory conditions, which was used as the basis for preparing the initial recommendations. The search was started on March, 24<sup>th</sup>, 2013, without any time limitations, in the following databases: EBM Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to March 2013), Embase (1988 to 2013, week 16) and MedLine through the OVID platform (1946 until the current day). The search strategy in order to identify all relevant studies included terms associated with the conditions studied, adherence and persistence, and was limited to studies published in English and Spanish (Table 1). Studies were considered eligible if: (i) they included patients with a confirmed diagnosis of an inflammatory condition (Rheumatoid Arthritis, Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis, Crohn's Disease, and Ulcerative Colitis) under drug treatment; (ii) there was an assessment of any intervention or method used for improving drug treatment adherence; and (iii) they presented a comparative or non-comparative experimental design, including observational studies or systematic reviews. The following were excluded: non-systematic

bibliographic reviews, editorials and opinion articles, as well as presentations to congresses. Two independent reviewers selected the studies according to previously defined criteria, in two structured stages of reading the title and abstract (1) and the complete text (2). Discrepancies were sorted out by consensus.

The relevant data from the studies selected were extracted in evidence tables, where interventions for improving treatment adherence were classified, according to their nature, into informative (targeted to promote higher knowledge and awareness among patients about their condition and treatment), educational/behavioural (developed to influence and modify patient behaviour, through reminders for taking their medication, or rewarding the desired behaviour), or mixed (including both types of interventions previously mentioned)<sup>6</sup>. Finally, preliminary recommendations were prepared, based on evidence and classified according to the recommendations by the *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (Randomized Clinical Trials (RCTs), Cohort Studies (CS) and CT systematic reviews: levels 2a-2c; Case-Control Studies (CCS) and CCS systematic reviews: level 3a-3b; Series of cases: Level 4; Expert opinion: Level 5)<sup>7</sup>, and these were subsequently presented to the experts involved.

### Expert Group Meeting

During June, 2013, the contents of the initial recommendations were discussed in 3 sequential meetings, following a methodology of nominal groups with the

**Table 1.** Search Strategy (24/04/2013)

#	Search	Results
1	(crohn or crohn's or crohn's disease).mp.	87,506
2	(Colitis, Ulcerative or ulcerative colitis).mp	69,871
3	psoriasis.mp.	69,170
4	(Arthritis, Psoriatic or psoriatic arthritis).mp.	14,780
5	(Arthritis, Rheumatoid or rheumatoid arthritis).mp	210,387
6	(Arthritis, Juvenile Rheumatoid or Juvenile Idiopathic Arthritis).mp	12,798
7	(Spondylarthritis or Spinal Arthritis).mp	2,748
8	(Spondylitis, Ankylosing or Rheumatoid Spondylitis).mp	11,428
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	407,773
10	(medication adherence or patient adherence).mp.	144,647
11	(medication or medicine or medicines or medical or therapy or therapie or drug or drugs).mp.	11,459.187
12	(complan\$ or non-complan\$ or non complian\$ or noncomplan\$ or adher\$ or non-adher\$ or non adher\$ or nonadher\$ or persist\$ or non-persist\$ or non persist\$ or nonpersist\$).mp	1,143.276
13	10 or (11 and 12)	517,591
14	(intervention\$ or program\$).mp	2,355.300
15	9 and 13 and 14	1,428
16	limit 15 to (english or spanish)[Limit not valid in CDSR; records were retained]	1,371
17	remove duplicates from 16	1,104

different expert groups: hospital pharmacy, nursing, and medical specialties (Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology). Experts were selected according to their professional experience regarding treatment of patients diagnosed with chronic inflammatory conditions, and their previous experience in terms of initiatives for improving treatment adherence. The meetings included 12 Hospital Pharmacists, 7 nurses, and 11 physicians (5 Rheumatologists, 3 Gastroenterologists, and 3 Dermatologists). The evidence outcomes were presented in each meeting, and the main points of interest were discussed, as well as the preliminary recommendations. Based on the comments and suggestions by each expert group, a second version of the recommendations was prepared.

### Electronic vote of recommendations

The second version of recommendations was submitted to one single individual vote through an electronic survey with a 5-item Likert Scale (from "Complete agreement" to "Complete disagreement"), in order to assess the level of agreement with each recommendation. Those experts who showed a certain degree of disagreement with any of the recommendations were asked to provide comments for improving and accepting the wording.

### Final Meeting for Recommendations

On September, 2013, the final meeting was held in order to establish the recommendations, with the participation of all experts. The outcomes of the electronic survey were presented, and those recommendations without unanimous agreement were discussed and modified, while the rest were considered as final recommendations. Those new recommendations created by discussion underwent a final vote within the same meeting, and a final agreement was reached in terms of their final version.

## Results

### Systematic Review results

A total of 1,115 single quotes were identified based on the search strategy (Fig. 1), while 84 articles were considered potentially relevant based on the review of title and abstract. The complete text of these articles was then reviewed. After applying the eligibility criteria, 30 articles were selected which, after review, were classified as publications assessing: informative interventions (n=7), educational or behavioural interventions (n=2) or mixed interventions (n=17, belonging to 15 studies). Four (4) systematic reviews of evidence were also included.

### Preparation of Recommendations

Literature review resulted in an initial list of 8 recommendations based on evidence, which was discussed

and modified at each of the three expert meetings, thus reaching a preliminary list of recommendations with an Expert Level of Evidence in the majority of cases. This preliminary list of recommendations was distributed into 7 blocks that describe the process of assessment for treatment adherence: the importance of adherence, communication with patients, patient stratification according to their risk of non-adherence, estimating/assessing/monitoring adherence, interdisciplinary approach of the intervention, individualization, and strategies in order to improve adherence. The individual voting through electronic questionnaire showed a very high level of agreement among experts. From the 14 recommendations submitted to vote, the experts showed a unanimous level of agreement for 7, and for the remaining 7, only 1 to 3 experts declared to be partially in disagreement. The latter were reviewed, modified, and a consensus was reached in the final meeting, with a unanimous vote (Table 2). Each one of the 14 final recommendations are detailed below, divided into blocks, as well as their justification according to the level of evidence for each one:

### Block 1: The importance of Adherence

#### Recommendation 1.1

*To promote and generate lines of research in order to determine the relationship between the level of treatment adherence and health outcomes.*

*Level of evidence: 5.*

### Block 2: Communication with Patients

#### Recommendation 2.1

*To promote the development of communication abilities in healthcare professionals in order to encourage a fluent and honest communication with patients based on mutual trust.*

*Level of evidence: 2a*

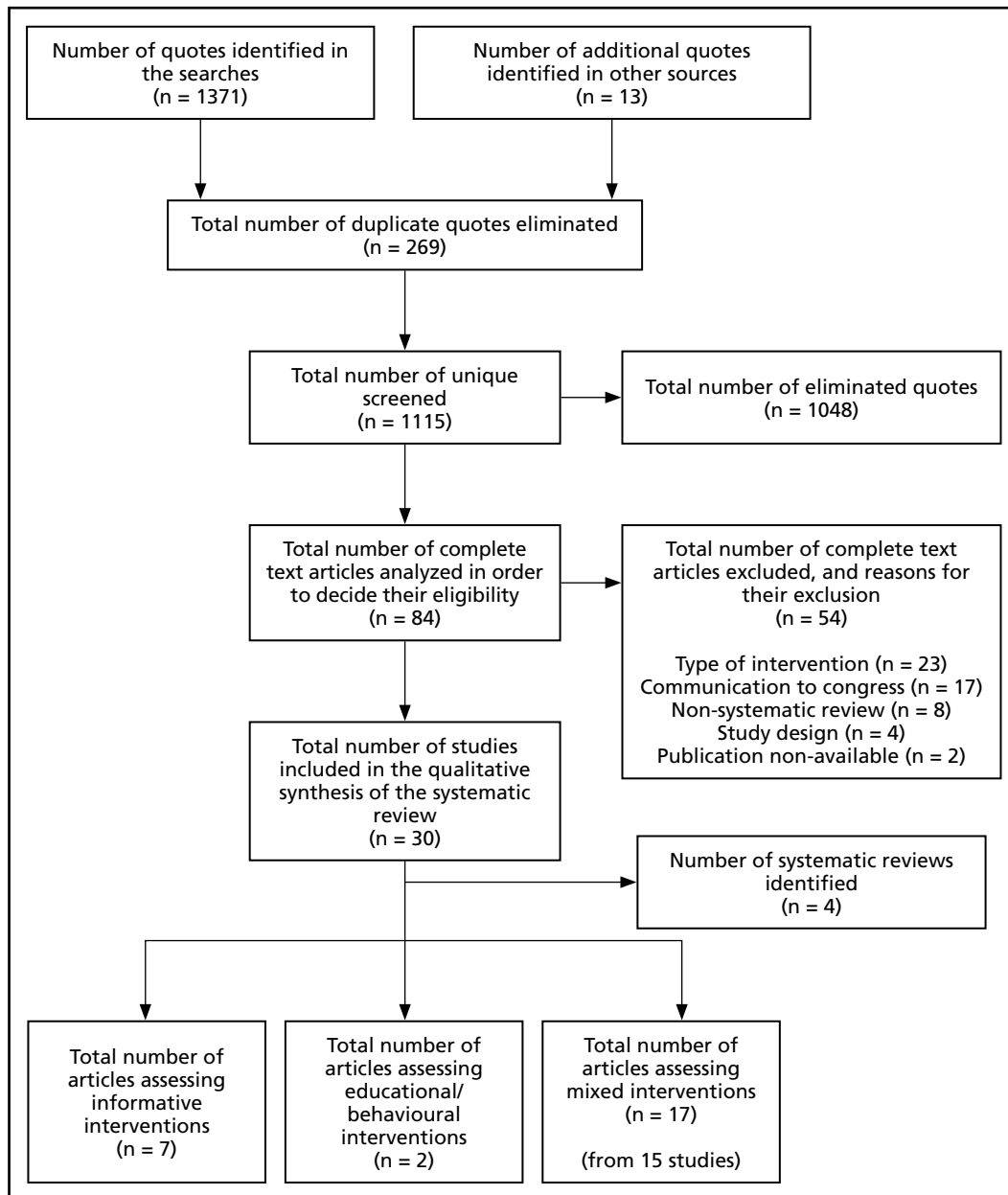
*Comments to the recommendation:* A systematic review by Pasma *et al.*<sup>8</sup> about the factors associated with treatment adherence in patients with Rheumatoid Arthritis identified that a good communication between healthcare professional and patient is required in order to convince the patient of the importance of treatment.

#### Recommendation 2.2

*In order to achieve higher treatment adherence and, consequently, better health outcomes, the following are necessary:*

- *Early and continuous information and education for patients about the disease.*
- *Acceptance of their disease by patients.*
- *Patient commitment with the agreed-upon treatment strategy.*

*Level of evidence: 1a*



**Figure 1.** PRISMA Diagram of Systematic Review.

*Comments to the recommendation:* Joosten et al.<sup>9</sup> studied the evidence of efficacy in shared decision making in terms of health outcomes. The authors reviewed 11 relevant publications about different conditions, and reached the conclusion that the process of shared decision making can be a good method in order to achieve patient commitment, particularly in chronic conditions. However, they identified the need for further studies in order to assess its efficacy. Likewise, the most recent recommendations by EULAR (European League Against Rheumatism) for management of Rheumatoid Arthritis with Disease Modifying Drugs<sup>10</sup> have also included as one of its essential principles the concept of treatment as a shared decision between patient and Rheumatologist. This principle is based on the discussion of the treatment plan, its objectives, and the reasons for its selection.

### Recommendation 2.3

*Healthcare professionals must advise patients about reliable information sources regarding their disease and treatment, adapted to their information needs (for example, web-pages of patient associations or scientific societies).*

*Level of evidence: 5.*

### Block 3: Patient Stratification according to their Risk of Non-Adherence

#### Recommendation 3.1

*For the patient stratification process, the following must be taken into account:*

- *Aspects associated with the knowledge and acceptance of patients of their disease, their sociocultural*

**Table 2.** Summary of Recommendations with Degree of Agreement for each Recommendation

	Initial Agreement (%) (n=30)	Final Agreement (%) (n=26)
<b>Block 1: The Importance of Adherence</b>		
<i>Recommendation 1.1</i> To promote and generate lines of research in order to determine the relationship between the level of treatment adherence and health outcomes.	100	-
<b>Block 2: Communication with Patient</b>		
<i>Recommendation 2.1</i> To promote the development of communication abilities in healthcare professionals in order to encourage a fluent and honest communication with patients based on mutual trust.	100	-
<i>Recommendation 2.2</i> In order to achieve higher treatment adherence and, consequently, better health outcomes, the following are necessary: Early and continuous information and education for patients about the disease. Acceptance of their disease by patients. Patient commitment with the agreed-upon treatment strategy.	91	100
<i>Recommendation 2.3</i> Healthcare professionals must advice patients about reliable information sources regarding their disease and treatment, adapted to their information needs (for example, web-pages of patient associations or scientific societies).	97	100
<b>Block 3: Patient Stratification according to their Risk of Lack of Adherence</b>		
<i>Recommendation 3.1</i> For the patient stratification process, the following must be taken into account: Aspects associated with the knowledge and acceptance of patients of their disease, their sociocultural and economic setting, their expectations, fear of adverse effects, their comorbidities, physical difficulties for administration, etc. Potential barriers for treatment adherence: treatment complexity, treatment tolerability, easy access to health professionals, etc.	97	100
<b>Block 4: Estimating / Assessing / Monitoring Adherence</b>		
<i>Recommendation 4.1</i> To estimate and analyze adherence periodically is a key aspect in the management of patients with chronic diseases, and essential for making informed decisions about patient treatment.	97	100
<i>Recommendation 4.2</i> Tools for assessing adherence must be simple, in order to encourage their use in daily clinical practice, and they should be preferably validated in the population of interest (Table 3). It is advisable to use simultaneously at least two tools for assessing adherence, adapted to the daily practice of each healthcare professional.	94	100
<b>Block 5: Interdisciplinary Approach of the Intervention</b>		
<i>Recommendation 5.1</i> Adherence must be approached by consensus and in an interdisciplinary manner by all agents (healthcare professionals, patients, caregivers and relatives, and managers) involved in comprehensive patient care; it would be advisable to encourage dialogue forums between them.	97	100
<i>Recommendation 5.2</i> Healthcare professionals involved in patient care should share direct technologies for information and communication in the clinical record setting, to allow a better coordination.	100	-
<b>Block 6: Individualization</b>		
<i>Recommendation 6.1</i> For each patient, it is recommended to assess the factors predicting treatment adherence before and after treatment. It is recommended that these interventions should be individualized, because: There is no unique intervention that can be recommended to all patients. Risk factors differ according to patient characteristics, type of disease, and treatment. The needs and beliefs of each patient are varied, regarding their disease, its treatment, and potential side effects.	100	-
<b>Block 7: Strategies</b>		
<i>Recommendation 7.1</i> Interventions targeted to improving treatment adherence, adapted to the individual needs of patients, and approved by consensus by the interdisciplinary teams, should include standard informative aspects, educational / behavioural aspects, or a combination of both.	100	-
<i>Recommendation 7.2</i> In paediatric patients, programs for improving treatment adherence should include the active participation of their relatives or carers.	100	-
<i>Recommendation 7.3</i> For dependent patients or those who require assistance by a carer or relative, the intervention programs for improving adherence must include the active participation by their carers or relatives.	100	-

and economic setting, their expectations, fear of adverse effects, their comorbidities, physical difficulties for administration, etc.

- Potential barriers for treatment adherence: treatment complexity, treatment tolerability, easy access to health professionals, etc.

Level of evidence: 2b.

Comments to the recommendation: Patient stratification according to their risk of non-adherence has been identified as an increasing need in order to personalize the strategies for improving adherence. Even though no specific risk pattern has been identified for non-adherent patients, some tools have been developed<sup>11</sup>, which have been used in prospective studies with positive results<sup>12</sup>.

#### Block 4: Estimating / Assessing / Monitoring Adherence

##### Recommendation 4.1

To estimate and analyze adherence periodically is a key aspect in the management of patients with chronic diseases, and essential for making informed decisions about patient treatment.

Level of evidence: 5.

##### Recommendation 4.2

Tools for assessing adherence must be simple, in order to encourage their use in daily clinical practice, and they should be preferably validated in the population of interest (Table 3). It is advisable to use simultaneously at least two tools for assessing adherence, adapted to the daily practice of each healthcare professional.

Level of evidence: 5.

#### Block 5: Interdisciplinary Approach of the Intervention

##### Recommendation 5.1

Adherence must be approached by consensus and in an interdisciplinary manner by all agents (healthcare professionals, patients, caregivers and relatives, and mana-

gers) involved in comprehensive patient care; it would be advisable to encourage dialogue forums between them.

Level of evidence: 5.

##### Recommendation 5.2

Healthcare professionals involved in patient care should share direct technologies for information and communication in the clinical record setting, to allow a better coordination.

Level of evidence: 5.

#### Block 6: Individualization

##### Recommendation 6.1

For each patient, it is recommended to assess the factors predicting treatment adherence before and after treatment. It is recommended that these interventions should be individualized, because:

- There is no unique intervention that can be recommended to all patients.
- Risk factors differ according to patient characteristics, type of disease, and treatment.
- The needs and beliefs of each patient are varied, regarding their disease, its treatment, and potential side effects.

Level of evidence: 5.

#### Block 7: Strategies

##### Recommendation 7.1

Interventions targeted to improving treatment adherence, adapted to the individual needs of patients, and approved by consensus by the interdisciplinary teams, should include standard informative aspects, educational / behavioural aspects, or a combination of both.

Level of evidence: 5.

##### Recommendation 7.2

In paediatric patients, programs for improving treatment adherence should include the active participation of their relatives or carers.

Level of evidence: 1b

Comments to the recommendation: Carers or relatives will usually play an active role in the studies of interventions for treatment adherence in paediatric patients. Those studies identified in the process of systematic review that included paediatric population involved carers or relatives in all cases, as active participants of the strategy<sup>13,14</sup>.

##### Recommendation 7.3

For dependent patients, or those who require assistance by a carer or relative, the intervention programs for improving adherence must include the active participation by their carers or relatives.

Level of evidence: 5.

**Table 3.** The most usual methods for estimating treatment adherence

#### Direct Methods

Pharmacological Marker

#### Indirect Methods

Patient-reported adherence ("ad hoc" question/s)

Pharmacy Dispensing Record

Medication count

Electronic monitors for medication control

Morisky-Green / other questionnaires

Patient diary

#### Recommendation 7.4

*It is recommended to use comprehensive strategies sustained over time between the healthcare professional and the patient, targeted to encourage treatment adherence. These should include, for example (Table 4):*

- Oral, written and/or electronic channels of information.
- Adaptation of the treatment strategy.
- Tools as reminders for administration as well as for collecting medication.

*Level of evidence: 1b*

*Comments to recommendation:* In the process of evidence systematic review, different articles were identified that assessed the use of various interventions for improving treatment adherence in patients with systemic inflammatory diseases<sup>15,16,17,18</sup>. To develop this Recommendation, those interventions that had proven efficacy for improving adherence were included, as well as other potential strategies suggested by experts and agreed upon during the consensus process.

## Discussion

The objective of these recommendations is to create awareness among all healthcare professionals involved in managing patients diagnosed with systemic inflammatory conditions about the importance of treatment adherence, how to communicate with patients, how to detect and assess patient adherence, and which strategies could be applied in order to improve adherence. This is the first multidisciplinary document of recommendations prepared in Spain for this area.

Regarding the methodology used in the development of recommendations, standard processes have been

taken into account, such as a systematic literature review, as well as more qualitative aspects, such as the dynamics of recommendations conducted in each one of the meetings with healthcare professionals. A structured survey has also been used, as the most adequate tool for the final quantification of the degree of agreement with each one of the recommendations, so that all participants had the same level of representation in the final recommendations. All this leads to a robust process of preparation of recommendations, at a methodological level, due to the combination of different strategies.

On the other hand, if we review the different consensus or recommendations published so far in Spain, the majority have focused on HIV infection<sup>19</sup> and psychiatric conditions<sup>20,21,22</sup>. The GESIDA/SEFH/PNS multidisciplinary consensus on adherence in HIV infection shares some of the recommendations collected in our study. Particularly, these show the importance of assessing the factors of risk for non-adherence, the need of a multidisciplinary approach to address adherence, the need to assess it through different methods, the importance of communication between the healthcare professional and the patient, and the need to individualize those interventions targeted to improve treatment adherence<sup>19</sup>. The GESIDA recommendations have been recently used to assess the perspective of the different healthcare professionals involved (hospital pharmacists, physicians and nurses) regarding the support measures for treatment adherence; differences in their perspectives have been observed, based on lack of time and training<sup>23</sup>. In the Psychiatry area, consensus has focused on schizophrenia and major depression. In the case of schizophrenia, 2 unidisciplinary consensuses have been developed by Psychiatrists<sup>20</sup> and nurses<sup>21</sup>, with different perspectives, because the former is mostly focused on improving adherence through psycho-educational strategies targeted to increasing patient awareness of their condition, and the latter on improving strategies to be implemented in daily practice. The consensus on major depression also stresses that knowledge about the disease and the importance of receiving drug treatment in order to improve the disease symptoms are the essential aspects in order to improve treatment adherence<sup>22</sup>.

Also regarding chronic conditions, different regional and national agencies have driven initiatives and policies for the improvement of treatment adherence<sup>24,25</sup>. In the European setting, a consensus document for improving treatment adherence has been recently published<sup>26</sup>, developed through the Delphi methodology, with a panel of 50 experts from 14 countries representing organizations of patients, carers, health providers and professionals, politicians, academicians, and industry representatives. Twenty-five (25) potential solutions were prioritized for improving adherence, primarily an improvement in education and information for patients, patient involvement in drug therapy decisions taking into account

**Table 4.** *Types of strategies and interventions for improving adherence*

#### Channels

Individualized family-based sessions.

Informative leaflets / brochures about the disease and its management.

Semi-structured motivational interviews, either personal or over the phone, by the healthcare professional.

Use of web tools in the telemedicine setting.

Apps for mobile phones.

#### Adaptation of the therapeutic strategy

Dosing simplification, as far as possible.

#### Reminders

Pillboxes.

Mobile alarms as reminders for taking the medication.

Individualized telematic messages (SMS) as reminders for taking the medication.

Medication calendars or diaries.



their preferences, and a higher education and training for healthcare professionals.

Another important aspect to be considered is the impact of non-adherence in health outcomes. The impact of lack of adherence has been widely studied in conditions such as HIV infection<sup>27</sup>, psychiatric disorders<sup>28</sup>, or cardiovascular conditions<sup>29</sup>, demonstrating the association between the lack of adherence in a generic way with a higher mortality rate<sup>4</sup>. However, this impact has not been so widely explored in systemic inflammatory conditions.

This is a dynamic document that is open to review, in order to incorporate any new recommendations based on the outcomes of new studies assessing strategies targeted to improving therapeutic adherence in these patients, and showing improvements in health outcomes. Among many discussions and debates generated during the meetings of the expert panel, one need stood out: to generate new evidence through pilot studies or other type of observational studies to assess the impact of interventions for improving adherence in patients with inflammatory diseases, and the optimal frequency for this assessment from the point of health outcomes, and always from the multidisciplinary perspective of healthcare professionals involved in the process.

In the conditions studied, there is a variation in the type of population affected, and their course and prognosis; this could represent a limitation for their joint analysis. However, these are chronic clinical entities that share common characteristics, and have a high impact on the quality of life of patients; therefore, an overall document can allow the healthcare professional to apply the recommendations which are more adequate for each case.

On of the main limitations of this document is the lack of involvement by patient associations in these recommendations. As previously discussed, the point of view of patients is essential in order to approach adherence from a comprehensive perspective. However, this group has not been involved in the development of this first document.

New studies are required in the setting of daily clinical practice, to generate evidence regarding the impact of interventions on improving adherence in patients with inflammatory diseases and their association with health outcomes. However, this article collects all aspects to be taken into account in order to detect, monitor and assess therapeutic adherence in a multidisciplinary manner, actively involving the patient in this process, and allowing all healthcare professionals in Spain to consult and use it at any time.

## Conflict of Interests

Fernando Bermejo hereby declares that he has received grants for research, and has worked as a lecturer and advisor for MSD and Abbvie.

Miquel Ribera hereby declares that he has received grants and payments for research, advisory activities and training from the following companies: Abbvie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis and Pfizer

## Bibliography

1. Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol.* 2013;168:20-31.
2. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1528-33.
3. 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;31:2584-607.
4. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence.* 2013 ;7:675-82.
5. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Royal College of General Practitioners (UK); 2009 Jan.
6. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167:540-50.
7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Oxford, UK, Marzo 2009 (consultado 12 de diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
8. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:18-28.
9. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom.* 2008;77:219-26.
10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
11. INTERMED Complexity Assessment Grid (IM CAG version 6). INTERMED Foundation. Amsterdam, The Netherlands, 2009 (consultado 10 de octubre de 2013). Disponible en: <http://www.intermedfoundation.org/uploads/10/32/103299ff97ac58bcee216085ec23a708/Description-of-IM-CAG-v6-including-interview-and-score-December-2009.pdf>
12. Stockl KM, Shin JS, Lew HC, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK et al. Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. *J Manag Care Pharm.* 2010;16:593-604.
13. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: A pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ;25:469-73
14. Hommel KA, Hente EA, Odell S, Herzer M, Ingerski LM, Guilfoyle SM et al. Evaluation of a group-based behavioral intervention to promote adherence in adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:64-9.
15. Balato N, Megna M, Di Costanzo L, Balato A, Ayala F. Educational and motivational support service: A pilot study for mobile-phone-based interventions in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:201-5.

16. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010;81:182-6.
17. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, *et al*. E-health empowers patients with Ulcerative Colitis – a randomised controlled trial of the web-guided Constant-care approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
18. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT) *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1018-25.
19. Panel de Expertos de Gesida Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado Junio 2008; consultado 21 octubre 2013]. Disponible en: [http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcyr2008\\_adherenciaTAR.pdf](http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf)
20. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
21. García I, Granada JM, Leal MI, Sales R, LLuch MT, Fornés J, *et al*. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(Suppl 1):1-45.
22. Montejo AL, Menchón JM, Carrasco JL, Franco M, Martín Carrasco M, Moriño A. Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(Suppl. 2):1-27
23. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andalusida. *Farm Hosp*. 2012;36:410-23.
24. Plan de Salud de Cataluña 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud, 2012. Consultado 21 octubre 2013. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla\\_de\\_Salut\\_2011\\_2015/documents/arxius/plan%20de%20salud%20Catalunya\\_es.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla_de_Salut_2011_2015/documents/arxius/plan%20de%20salud%20Catalunya_es.pdf)
25. Navarra. ORDEN FORAL 146/2013, de 4 de octubre, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Expertos para la conciliación y la mejora de la adherencia al tratamiento de los pacientes crónicos. *Boletín Oficial de Navarra*, 29 de octubre de 2013, núm 209, pp. 11356-7.
26. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:425.
27. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
28. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:453-60.
29. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, *et al*. Better adherence to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011; 29:610-18.

## Aportación a la literatura científica

En un contexto social de pacientes polimedicados, de población envejecida y con una tendencia a la cronicidad de patologías, los conceptos auto-cuidado, adherencia y resultados en salud cobran especial relevancia. Es necesaria la elaboración de recomendaciones dirigidas y elaboradas por profesionales de salud para mejorar el cumplimiento de sus pacientes en relación a sus tratamientos y consecuentemente mejorar el control de su enfermedad y su nivel de salud global. La aportación novedosa de nuestro estudio es el planteamiento realizado, que nos ha permitido cubrir una necesidad no cubierta hasta el momento; la elaboración de recomendaciones para aumentar la adherencia terapéutica en enfermedades inflamatorias.

El trabajo se elaboró secuencialmente mediante la revisión sistemática en la literatura de intervenciones en adherencia en enfermedades inflamatorias crónicas sin restricciones temporales. El resultado de dicha revisión fue la selección de diferentes estudios según criterios previamente definidos. Se reunió a tres grupos de expertos de distintos ámbitos (farmacia hospitalaria, enfermería y distintas especialidades médicas) para dar una perspectiva multidisciplinaria y plural a las recomendaciones. Finalmente se estableció una serie de recomendaciones estructuradas remarcando la necesidad de llevar a cabo actuaciones dirigidas a identificar las causas de falta de cumplimiento a nivel de paciente y el definir actuaciones de cariz informativo, educacional, recordatorio (emails,

apps, etc.). Como conclusiones también se proponen nuevas líneas de investigación con estudios en los cuáles se evalué la implementación de guías de adherencia y su monitorización para la determinación de los resultados en salud derivados de su implementación, valorando también la opinión de asociaciones de pacientes.

## Introducción

En los últimos años, el arsenal terapéutico para las enfermedades inflamatorias crónicas se ha incrementado con la aparición de los nuevos fármacos biológicos que han mejorado la progresión de estas enfermedades, impactando positivamente en la satisfacción del paciente con los tratamientos y en su calidad de vida. Sin embargo, para que cualquier fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental que el paciente sea consciente de la importancia de la adhesión o adherencia al tratamiento. En el caso de los fármacos biológicos la tasa de adherencia terapéutica para enfermedades inflamatorias se situaría entre el 22 y el 99%<sup>1,2</sup>, en función del fármaco y el método de evaluación de la adherencia, aunque generalmente se sitúa alrededor del 70%.

La actitud del paciente frente a la adherencia viene determinada principalmente por sus conocimientos en relación a su enfermedad y al tratamiento, mientras que los aspectos sociodemográficos son menos importantes. Estos aspectos también explican por qué un paciente puede ser adherente y tener buen cumplimiento a los tratamientos de una enfermedad, y sin embargo no serlo

a otro tratamiento (para otra enfermedad concomitante o para la misma)<sup>3</sup>. Por lo tanto, las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia deben ser, en la medida de lo posible, individualizadas para cada paciente y para ello es necesario que se intenten conocer las causas de la falta de adherencia de forma personalizada para seleccionar así las estrategias apropiadas para cada paciente<sup>4,5</sup>.

El objetivo de este trabajo ha sido la elaboración de unas recomendaciones, avaladas por los principales profesionales sanitarios (farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas) implicados en el cuidado de los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas que promuevan la adherencia terapéutica desde su práctica clínica.

## Material y métodos

Para el desarrollo de estas recomendaciones, se siguió una metodología secuencial en cuatro etapas.

### Revisión sistemática de la evidencia

En primer lugar se realizó una revisión sistemática de las intervenciones para la mejora de la adherencia en enfermedades inflamatorias, que se utilizó como base para elaborar las recomendaciones iniciales. Se realizó una búsqueda a fecha de 24 de marzo de 2013, sin restricciones temporales en las bases de datos EBM Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to March 2013), Embase (1988 a 2013 semana 16) y MedLine a través de la plataforma OVID (1946 hasta la actualidad). La estrategia de búsqueda para identificar

todos los estudios relevantes incluyó términos relacionados con las enfermedades de interés, la adherencia y la persistencia y se limitó a estudios publicados en inglés y español (Tabla 1). Los estudios fueron elegibles si (i) incluían pacientes con diagnóstico confirmado de una enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) en tratamiento farmacológico, (ii) evaluaban cualquier intervención o método utilizado para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico, y (iii) presentaban un diseño experimental comparativo o no comparativo, incluyendo estudios observacionales o revisiones sistemáticas. Fueron excluidas las revisiones bibliográficas no sistemáticas, las editoriales y los artículos de opinión, así como las presentaciones a congresos. Dos evaluadores independientes seleccionaron los estudios según los criterios previamente definidos en dos fases estructuradas de lectura de título y resumen (1) y a texto completo (2). Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los datos relevantes de los estudios seleccionados fueron extraídos en tablas de evidencia, en las que se clasificaron las intervenciones para la mejora de la adherencia según su naturaleza como informativas (dirigidas a promover un mayor conocimiento y concienciación de los pacientes sobre su enfermedad y tratamiento), educativas/conductuales (desarrolladas para influenciar y modificar el comportamiento del paciente, mediante recordatorios de toma de la medicación o premiando el comportamiento deseado) o mixtas (que engloban los

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda (24/04/2013)

#	Búsqueda	Resultados
1	(crohn or crohn's or crohn's disease).mp.	87.506
2	(Colitis, Ulcerative or ulcerative colitis).mp	69.871
3	psoriasis.mp.	69.170
4	(Arthritis, Psoriatic or psoriatic arthritis).mp.	14.780
5	(Arthritis, Rheumatoid or rheumatoid arthritis).mp	210.387
6	(Arthritis, Juvenile Rheumatoid or Juvenile Idiopathic Arthritis).mp	12.798
7	(Spondylarthritis or Spinal Arthritis).mp	2.748
8	(Spondylitis, Ankylosing or Rheumatoid Spondylitis).mp	11.428
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	407.773
10	(medication adherence or patient compliance).mp.	144.647
11	(medication or medicine or medicines or medical or therapy or therapie or drug or drugs).mp.	11.459.187
12	(complan\$ or non-complan\$ or non complian\$ or noncomplan\$ or adher\$ or non-adher\$ or non adher\$ or nonadher\$ or persist\$ or non-persist\$ or non persist\$ or nonpersist\$).mp	1.143.276
13	10 or (11 and 12)	517.591
14	(intervention\$ or program\$).mp	2.355.300
15	9 and 13 and 14	1.428
16	limit 15 to (english or spanish)[Limit not valid in CDSR; records were retained]	1.371
17	remove duplicates from 16	1.104

dos tipos de intervenciones anteriores)<sup>6</sup>. Finalmente se realizaron las recomendaciones preliminares basadas en la evidencia y clasificadas según las recomendaciones del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas de ECA: grados 1a-1c; Estudios de cohortes (EC) y revisiones sistemáticas de EC: grados 2a-2c; Estudios de casos y controles (ECC) y revisiones sistemáticas de ECC: grado 3a-3b; Series de casos: grado 4; Opinión de experto: grado 5)<sup>7</sup>, y que fueron posteriormente presentadas a los expertos implicados.

### Reunión de los grupos de expertos

Durante el mes de junio de 2013 se discutió el contenido de las recomendaciones iniciales en 3 reuniones secuenciales siguiendo una metodología de grupos nominales con los diferentes grupos de expertos: farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas (reumatología, gastroenterología y dermatología). Los expertos fueron seleccionados debido a su experiencia profesional en el tratamiento de pacientes diagnosticados de enfermedades inflamatorias crónicas y a su experiencia previa en iniciativas para la mejora de la adherencia. Se incluyeron 12 farmacéuticos de hospital, 7 enfermeros y 11 médicos (5 reumatólogos, 3 gastroenterólogos y 3 dermatólogos). En cada reunión se presentaron los resultados de la evidencia y se discutieron los principales puntos de interés, así como las recomendaciones preliminares. A partir de los comentarios y sugerencias de cada uno de los grupos de expertos, se redactó una segunda versión de las recomendaciones.

### Votación electrónica de las recomendaciones

La segunda versión de las recomendaciones fue sometida a una única votación individual mediante una encuesta electrónica con una escala de Likert de 5 ítems (desde "Totalmente de acuerdo" hasta "Totalmente en desacuerdo") para evaluar el grado de acuerdo con cada una de las recomendaciones. Aquellos expertos que mostraron un cierto grado de desacuerdo en alguna de las recomendaciones debían facilitar comentarios para la mejora y aceptación del redactado.

### Reunión final de las recomendaciones

En septiembre de 2013 se realizó la reunión final de para establecer las recomendaciones, en la que participaron todos los expertos. Se presentaron los resultados de la encuesta electrónica, y se discutieron y modificaron aquellas recomendaciones en las que no existía un grado de acuerdo unánime, considerándose las restantes como recomendaciones definitivas. Las nuevas recomendaciones surgidas de la discusión fueron sometidas a votación definitiva en la misma reunión, llegándose a un acuerdo definitivo en su redactado final.

## Resultados

### Resultados de la revisión sistemática

Se identificaron 1.115 citas únicas a partir de la estrategia de búsqueda (Fig. 1), 84 artículos fueron considerados potencialmente relevantes a partir de la revisión de título y resumen. Estos artículos fueron revisados a texto completo. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 30 artículos que, tras su revisión, fueron clasificados como publicaciones que evaluaban: intervenciones informativas (n=7), intervenciones educacionales o conductuales (n=2) o intervenciones mixtas (n=17, correspondientes a 15 estudios). También se incluyeron 4 revisiones sistemáticas de la evidencia.

### Elaboración de recomendaciones

La revisión de la literatura dio como resultado un listado inicial de 8 recomendaciones basadas en la evidencia, que fue discutido y modificado en cada una de las tres reuniones con expertos, llegándose a un listado preliminar de recomendaciones con nivel de evidencia de experto en la mayoría de los casos. Este listado preliminar de recomendaciones se distribuyeron en 7 bloques que describen el proceso de la evaluación de la adherencia terapéutica: la importancia de la adherencia, la comunicación con el paciente, la estratificación de pacientes según el riesgo de no adherencia, la estimación/evaluación/monitorización de la adherencia, el abordaje interdisciplinar de la intervención, la individualización y las estrategias para mejorar la adherencia. La votación individual mediante cuestionario electrónico mostró un grado muy elevado de acuerdo entre los expertos. De las 14 recomendaciones que fueron sometidas a votación, en 7 de ellas los expertos mostraron un grado de acuerdo unánime, y en las 7 restantes sólo entre 1 y 3 expertos declararon estar parcialmente en desacuerdo. Estas últimas fueron revisadas, modificadas y consensuadas en la reunión final, existiendo unanimidad en la votación (Tabla 2). A continuación se detallan cada una de las 14 recomendaciones finales, divididas por bloques, y su justificación en función del grado de evidencia en que se basa cada una:

### Bloque 1: Importancia de la adherencia

#### Recomendación 1.1

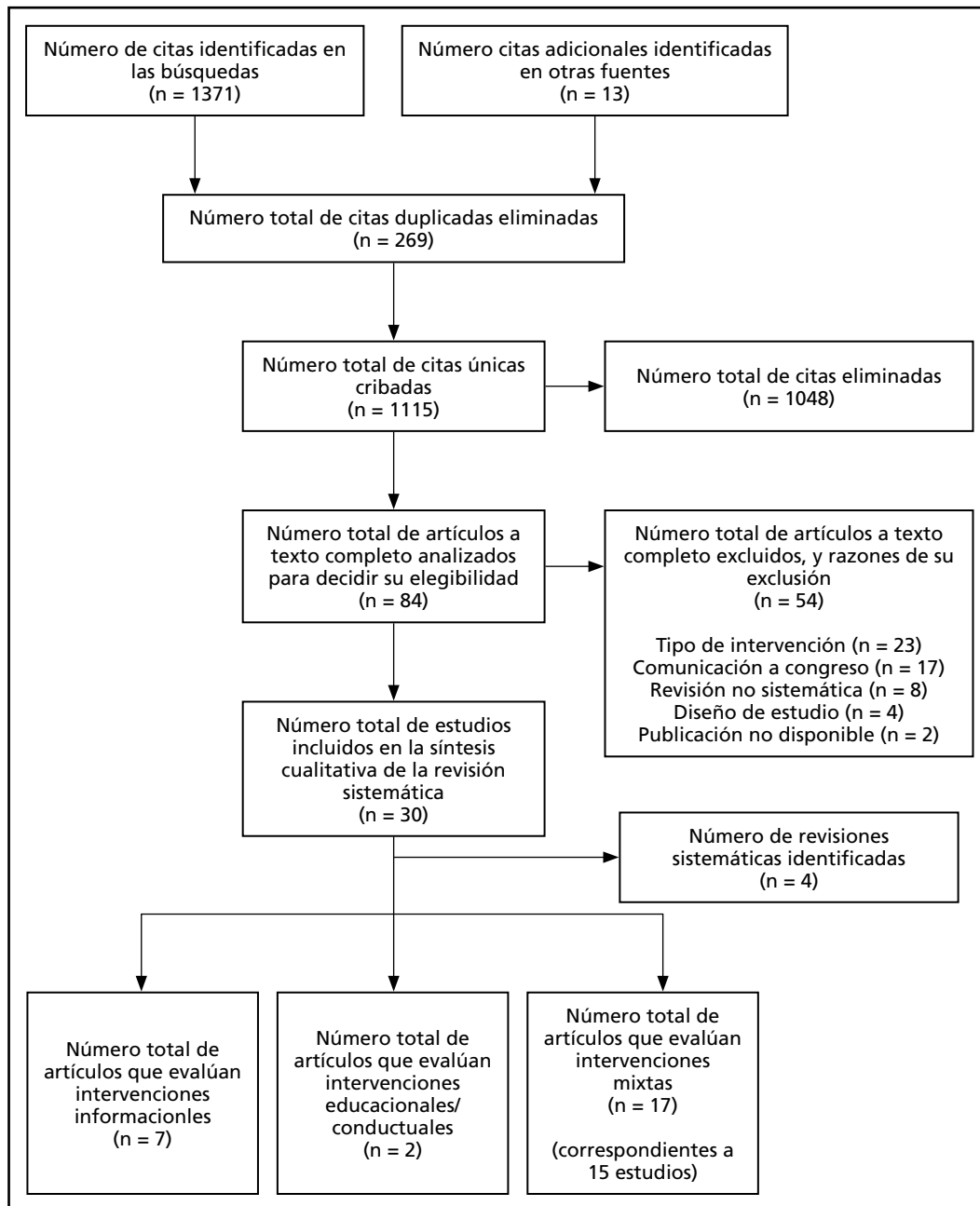
*Promover y generar líneas de investigación para establecer la relación entre el grado de adherencia terapéutica y los resultados en salud.*

*Grado de evidencia: 5.*

### Bloque 2: Comunicación con el paciente

#### Recomendación 2.1

*Promover el desarrollo de habilidades comunicativas por parte de los profesionales sanitarios para favorecer*



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la revisión sistemática.

una comunicación fluida y sincera con el paciente basada en la confianza mutua.

Grado de evidencia: 2a

**Comentario a la recomendación:** Una revisión sistemática de Pasma et al.<sup>8</sup> sobre los factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide, identificó que es necesaria una buena comunicación entre el profesional de la salud y el paciente para convencer al paciente de la importancia del tratamiento

### Recomendación 2.2

Para conseguir una mayor adherencia terapéutica y, en consecuencia, unos mejores resultados en salud es necesario:

- Una información y educación temprana y continuada al paciente sobre la enfermedad
- La aceptación de la enfermedad por parte del paciente
- El compromiso del paciente con la estrategia terapéutica acordada

Grado de evidencia: 1a

**Comentario a la recomendación:** Joosten et al.<sup>9</sup> estudiaron la evidencia de la efectividad de la toma de decisiones compartidas respecto a los resultados en salud. Los autores revisaron 11 publicaciones relevantes en diferentes enfermedades y concluyeron que el proceso de toma de decisiones compartidas puede ser un buen método para conseguir el compromiso del pacien-

**Tabla 2.** Resumen de recomendaciones con grado de acuerdo de la recomendación

	Acuerdo inicial (%) (n=30)	Acuerdo final (%) (n=26)
<b>Bloque 1: Importancia de la adherencia</b>		
<b>Recomendación 1.1</b> Promover y generar líneas de investigación para establecer la relación entre el nivel de adherencia terapéutica y los resultados en salud.	100	-
<b>Bloque 2: Comunicación con el paciente</b>		
<b>Recomendación 2.1</b> Promover el desarrollo de habilidades comunicativas por parte de los profesionales sanitarios para favorecer una comunicación fluida y sincera con el paciente basada en la confianza mutua.	100	-
<b>Recomendación 2.2</b> Para conseguir una mayor adherencia terapéutica y, en consecuencia, unos mejores resultados en salud es necesario: Una información y educación temprana y continuada al paciente sobre la enfermedad La aceptación de la enfermedad por parte del paciente El compromiso del paciente con la estrategia terapéutica acordada	91	100
<b>Recomendación 2.3</b> Los profesionales sanitarios deben asesorar al paciente sobre fuentes de información fiables en relación a su enfermedad y tratamiento, adaptadas a sus necesidades de información (por ejemplo páginas web de asociaciones de pacientes o de sociedades científicas).	97	100
<b>Bloque 3: Estratificación de pacientes según riesgo de no adherencia</b>		
<b>Recomendación 3.1</b> En el proceso de estratificación de los pacientes deben tenerse en cuenta: Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc. Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc. Posibles barreras para la adherencia: complejidad del tratamiento, tolerancia al tratamiento, accesibilidad de los profesionales de salud, etc.	97	100
<b>Bloque 4: Estimación/evaluación/monitorización de la adherencia</b>		
<b>Recomendación 4.1</b> Estimar y analizar periódicamente la adherencia es clave en el manejo del paciente con enfermedades crónicas y esencial para la toma de decisiones informadas sobre la farmacoterapia del paciente.	97	100
<b>Recomendación 4.2</b> Las herramientas para estimar la adherencia deben ser sencillas para favorecer su uso en la práctica clínica diaria y estar preferentemente validadas en la población de interés. Es recomendable la utilización simultánea de al menos dos herramientas para la evaluación de la adherencia adaptadas a la práctica diaria de cada uno de los profesionales sanitarios.	94	100
<b>Bloque 5: Abordaje interdisciplinar de la intervención</b>		
<b>Recomendación 5.1</b> El abordaje de la adherencia debe realizarse de forma consensuada e interdisciplinar por parte de todos los agentes (profesionales sanitarios, pacientes, cuidadores y familiares y gestores) implicados en el cuidado integral del paciente, siendo recomendable fomentar foros de diálogo entre ellos.	97	100
<b>Recomendación 5.2</b> Los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado del paciente deberían compartir tecnologías de información y de comunicación directas en el contexto de la historia clínica, que permitan una mejor coordinación.	100	-
<b>Bloque 6: Individualización</b>		
<b>Recomendación 6.1</b> Para cada paciente, se recomienda evaluar los factores predictores de la adherencia antes y después del tratamiento. Se recomienda que las intervenciones sean individualizadas debido a que: No existe una única intervención que pueda ser recomendable para todos los pacientes. Los factores de riesgo difieren según las características del paciente, tipo de enfermedad y tratamiento. Las necesidades y creencias de cada paciente en relación a la enfermedad, a su tratamiento y a los posibles efectos adversos son variables.	100	-
<b>Bloque 7: Estrategias</b>		
<b>Recomendación 7.1</b> Las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, adaptadas a las necesidades individuales del paciente y consensuadas entre los equipos interdisciplinares deben incluir aspectos informativos estandarizados, aspectos educacionales/conductuales o una combinación de ambos.	100	-
<b>Recomendación 7.2</b> En pacientes pediátricos, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.	100	-
<b>Recomendación 7.3</b> En pacientes dependientes o que requieran la ayuda de un cuidador o familiar, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.	100	-

te, sobretudo en enfermedades crónicas; sin embargo identificaron la necesidad de llevar a cabo más estudios para valorar su eficacia. Del mismo modo, también las recomendaciones más recientes de EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad<sup>10</sup> incluyen como uno de los principios fundamentales el concepto del tratamiento como una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo. Este principio se basa en la discusión del plan de tratamiento, de sus objetivos y de las razones para su elección.

#### Recomendación 2.3

*Los profesionales sanitarios deben asesorar al paciente sobre fuentes de información fiables en relación a su enfermedad y tratamiento, adaptadas a sus necesidades de información (por ejemplo páginas web de asociaciones de pacientes o de sociedades científicas).*

Grado de evidencia: 5.

### Bloque 3: Estratificación de pacientes según el riesgo de no adherencia

#### Recomendación 3.1

*En el proceso de estratificación de los pacientes deben tenerse en cuenta:*

- Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc.
- Posibles barreras para la adherencia: complejidad del tratamiento, tolerancia al tratamiento, accesibilidad de los profesionales de salud, etc.

Grado de evidencia: 2b.

*Comentario a la recomendación:* La estratificación de los pacientes según el riesgo de no adherencia se ha identificado como una necesidad creciente para la personalización de las estrategias de mejora de la adherencia. Pese a que no se ha identificado un patrón de riesgo específico del paciente no adherente, se han desarrollado algunas herramientas<sup>11</sup> que han sido utilizadas en estudios prospectivos con resultados positivos<sup>12</sup>.

### Bloque 4: Estimación/evaluación/monitorización de la adherencia

#### Recomendación 4.1

*Estimar y analizar periódicamente la adherencia es clave en el manejo del paciente con enfermedades crónicas y esencial para la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento del paciente.*

Grado de evidencia: 5.

#### Recomendación 4.2

*Las herramientas para estimar la adherencia deben ser sencillas para favorecer su uso en la práctica clínica*

*diaria y estar preferentemente validadas en la población de interés (Tabla 3). Es recomendable la utilización simultánea de al menos dos herramientas para la evaluación de la adherencia adaptadas a la práctica diaria de cada uno de los profesionales sanitarios.*

Grado de evidencia: 5.

### Bloque 5: Abordaje interdisciplinar de la intervención

#### Recomendación 5.1

*El abordaje de la adherencia debe realizarse de forma consensuada e interdisciplinar por parte de todos los agentes (profesionales sanitarios, pacientes, cuidadores y familiares y gestores) implicados en el cuidado integral del paciente, siendo recomendable fomentar foros de diálogo entre ellos.*

Grado de evidencia: 5.

#### Recomendación 5.2

*Los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado del paciente deberían compartir tecnologías de información y de comunicación directas en el contexto de la historia clínica que permitan una mejor coordinación.*

Grado de evidencia: 5.

### Bloque 6: Individualización

#### Recomendación 6.1

*Para cada paciente, se recomienda evaluar los factores predictores de la adherencia antes y después del tratamiento. Se recomienda que las intervenciones sean individualizadas debido a que:*

- No existe una única intervención que pueda ser recomendable para todos los pacientes.
- Los factores de riesgo difieren según las características del paciente, tipo de enfermedad y tratamiento.
- Las necesidades y creencias de cada paciente en relación a la enfermedad, a su tratamiento y a los posibles efectos adversos son variables.

Grado de evidencia: 5.

**Tabla 3.** Métodos de estimación de la adherencia más habituales

<b>Métodos directos</b>
Marcador farmacológico
<b>Métodos indirectos</b>
Adherencia reportada por el paciente (pregunta/s "ad hoc")
Registro de dispensación de farmacia
Recuento medicación
Monitores electrónicos de control de la medicación
Morisky-Green / otros cuestionarios
Diario de paciente

## Bloque 7: Estrategias

### Recomendación 7.1

Las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, adaptadas a las necesidades individuales del paciente y consensuadas entre los equipos interdisciplinarios, deben incluir aspectos informativos estandarizados, aspectos educacionales/conductuales o una combinación de ambos.

Grado de evidencia: 5.

### Recomendación 7.2

En pacientes pediátricos, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.

Grado de evidencia: 1b

Comentario a la recomendación: Los cuidadores o familiares suelen tener un papel activo en los estudios de intervenciones para la adherencia en pacientes pediátricos. Los estudios identificados en el proceso de revisión sistemática que incluyeron población pediátrica implicaron en todos los casos a los cuidadores o familiares como participantes activos de la estrategia<sup>13,14</sup>.

### Recomendación 7.3

En pacientes dependientes o que requieran la ayuda de un cuidador o familiar, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.

Grado de evidencia: 5.

### Recomendación 7.4

Se recomienda el uso de estrategias integrales y mantenidas en el tiempo entre el profesional sanitario y el paciente, dirigidas a promover la adherencia que incluyan, por ejemplo (Tabla 4):

**Tabla 4.** Tipos de estrategias e intervenciones para la mejora de la adherencia

#### Canales

Sesiones individualizadas basadas en el núcleo familiar

Trípticos informativos / folletos sobre la enfermedad y su manejo

Entrevistas semiestructuradas motivacionales presenciales/ telefónicas por parte del profesional sanitario

Uso de herramientas web en el contexto de la telemedicina  
Apps para móviles

#### Adaptación de la estrategia terapéutica

Simplificación del régimen posológico, en medida de lo posible

#### Recordatorios

Pastilleros

Alarmas en el móvil para recordar las tomas de medicación

Envío telemático de mensajes individualizados (SMS) a modo de recordatorio para la toma de medicación

Calendarios o diarios de medicación

- Canales de información verbales, escritos y/o electrónicos.
- Adaptación de la estrategia terapéutica.
- Herramientas en forma de recordatorio tanto para la administración como para la recogida de la medicación.  
Grado de evidencia: 1b

Comentario a la recomendación: En el proceso de revisión sistemática de la evidencia se identificaron diferentes artículos que evaluaron el uso de diferentes intervenciones para la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas<sup>15,16,17,18</sup>. Para el desarrollo de esta recomendación se categorizaron aquellas intervenciones que demostraron ser eficaces para la mejora de la adherencia así como otras posibles estrategias sugeridas por los expertos y acordadas en el proceso de consenso.

## Discusión

El objetivo de estas recomendaciones es dar a conocer a todos los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de pacientes diagnosticados de enfermedades inflamatorias sistémicas, la importancia de la adherencia terapéutica, cómo comunicarnos con el paciente, cómo detectar y evaluar el cumplimiento del paciente, y qué estrategias se podrían aplicar para mejorar la adherencia. Éste es el primer documento multidisciplinar de recomendaciones realizado en este ámbito realizado en España.

En relación a la metodología utilizada en el desarrollo de las recomendaciones, se han tenido en cuenta procesos estandarizados como la revisión sistemática de la literatura, y aspectos más cualitativos como la dinámica de las recomendaciones realizadas en cada una de las reuniones con profesionales sanitarios. También se ha utilizado una encuesta estructurada como instrumento más adecuado para la cuantificación final del grado de acuerdo con cada una de las recomendaciones con el fin de que todos los participantes tuvieran el mismo grado de representación en las recomendaciones finales. Todo ello hace que a nivel metodológico el proceso de elaboración de las recomendaciones sea robusto, debido a la combinación de diferentes estrategias.

Por otro lado, y revisando los distintos consensos o recomendaciones para mejorar la adherencia publicados hasta la fecha en España, la mayoría se han focalizado en la infección por el VIH<sup>19</sup> y en enfermedades psiquiátricas<sup>20,21,22</sup>. El consenso multidisciplinar GESIDA/SEFH/PNS sobre adherencia en la infección por el VIH comparte algunas de las recomendaciones recogidas en nuestras recomendaciones. En particular, reflejan la importancia de la evaluación de los factores de riesgo de la no adherencia, la necesidad de un enfoque multidisciplinar para abordar la adherencia, la necesidad de evaluarla a través de diferentes métodos, la importancia de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente, y la necesidad



de individualizar las intervenciones destinadas a mejorar la adherencia<sup>19</sup>. Las recomendaciones de GESIDA han sido utilizadas recientemente para evaluar la perspectiva de los diferentes profesionales sanitarios implicados (farmacéuticos de hospital, médicos y enfermeros) respecto a las medidas de apoyo a la adherencia, observándose diferencias en sus perspectivas basadas en la falta de tiempo y de formación<sup>23</sup>. En el área de psiquiatría, los consensos se han centrado en la esquizofrenia y en la depresión mayor. En el caso de la esquizofrenia, se han desarrollado 2 consensos unidisciplinares por parte de psiquiatras<sup>20</sup> y enfermeros/as<sup>21</sup> con perspectivas diferentes, ya que el primero se centra más en mejorar la adherencia a través de estrategias psicoeducacionales dirigidas a que el paciente esté más concienciado de su enfermedad, y el segundo en mejorar estrategias para aplicarlas en el día a día. El consenso sobre la depresión mayor también hace énfasis en que el conocimiento de la enfermedad y la importancia de recibir tratamiento farmacológico para mejorar los síntomas de la enfermedad son los aspectos esenciales para mejorar la adherencia terapéutica<sup>22</sup>.

También en enfermedades crónicas, diferentes organismos autonómicos y estatales han impulsado iniciativas y políticas para la mejora de la adherencia terapéutica<sup>24,25</sup>. En el entorno europeo, se ha publicado recientemente un documento de consenso para la mejora de la adherencia<sup>26</sup>, desarrollado mediante la metodología Delphi, con un panel de 50 expertos de 14 países representativos de organizaciones de pacientes, cuidadores, proveedores de salud y profesionales, políticos, académicos y representantes de la industria. Se priorizaron 25 posibles soluciones para la mejora de la adherencia, principalmente la mejora de la educación y la información al paciente, la implicación del paciente en las decisiones sobre la farmacoterapia teniendo en cuenta sus preferencias, y una mayor educación y entrenamiento a los profesionales de salud.

Otro aspecto importante a considerar es el impacto de la no adherencia en los resultados en salud. El impacto del no cumplimiento ha sido ampliamente estudiado en enfermedades como la infección por el VIH<sup>27</sup>, los trastornos psiquiátricos<sup>28</sup>, o en enfermedades cardiovasculares<sup>29</sup>, demostrándose la asociación entre la falta de adherencia de manera genérica con una mayor mortalidad<sup>4</sup>. Sin embargo, este impacto no ha sido tan explorado en las enfermedades inflamatorias sistémicas.

Este es un documento dinámico que está abierto a revisión, para ir incorporando nuevas recomendaciones surgidas a partir de los resultados derivados de nuevos estudios, que evalúen estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica de estos pacientes y que muestren mejoras en los resultados en salud. Entre muchas de las discusiones y debates generados durante las reuniones del panel de expertos destacó la necesidad de generar nuevas evidencias a través de estudios piloto u otro tipo de estudios observacionales, que evalúen el

impacto de las intervenciones para la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias y la periodicidad óptima para su estimación desde el punto de los resultados en salud, siempre desde la perspectiva multidisciplinar de los profesionales sanitarios implicados en el proceso.

En las enfermedades estudiadas el tipo de población afectada, el curso y el pronóstico de las mismas difieren, lo cual podría constituir una limitación al analizarlas en conjunto. No obstante, se trata de entidades clínicas crónicas que comparten características comunes y que tienen alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, en las que el documento global puede permitir al profesional sanitario aplicar las recomendaciones más adecuadas a cada caso.

Una de las principales limitaciones de este documento es la no participación de las asociaciones de pacientes en las recomendaciones. Tal y como se ha discutido en este documento, la visión del paciente es fundamental para abordar la adherencia desde un punto de vista integral. Sin embargo, en este primer documento, este colectivo no ha estado implicado en su desarrollo.

Son necesarios nuevos estudios en el contexto de la práctica clínica habitual que generen evidencias en relación al impacto de las intervenciones en la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias y su relación con los resultados en salud. No obstante, este trabajo recoge todos los aspectos a tener en cuenta para que de forma multidisciplinar se detecte, monitorice y evalúe la adherencia terapéutica, implicando de forma activa al paciente en este proceso, y para que pueda ser consultado y utilizado en cualquier momento por parte de los profesionales sanitarios en España.

## Conflicto de intereses

Fernando Bermejo declara que ha recibido ayudas para la investigación y ha desempeñado funciones de orador y consultor para MSD y Abbvie.

Miquel Ribera declara que ha recibido ayudas y pagos relacionados con la investigación, la asesoría y la formación de las siguientes compañías: Abbvie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis y Pfizer

## Bibliografía

1. Thorneoloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol*. 2013;168:20-31.
2. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-33.
3. 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;31:2584-607.
4. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication:

- a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013 ;7:675-82.
5. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Royal College of General Practitioners (UK); 2009 Jan.
  6. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
  7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Oxford, UK, Marzo 2009 (consultado 12 de diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
  8. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18-28.
  9. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom*. 2008;77:219-26.
  10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
  11. INTERMED Complexity Assessment Grid (IM CAG version 6). INTERMED Foundation. Amsterdam, The Netherlands, 2009 (consultado 10 de octubre de 2013). Disponible en: <http://www.intermedfoundation.org/uploads/10/32/103299ff97ac58b-ccc216085ec23a708/Description-of-IM-CAG-v6-including-interview-and-score-December-2009.pdf>
  12. Stockl KM, Shin JS, Lew HC, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK *et al*. Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. *J Manag Care Pharm*. 2010;16:593-604.
  13. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: A pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ;25:469-73
  14. Hommel KA, Hente EA, Odell S, Herzer M, Ingerski LM, Guilfoyle SM *et al*. Evaluation of a group-based behavioral intervention to promote adherence in adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:64-9.
  15. Balato N, Megna M, Di Costanzo L, Balato A, Ayala F. Educational and motivational support service: A pilot study for mobile-phone-based interventions in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168:201-5.
  16. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010;81:182-6.
  17. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, *et al*. E-health empowers patients with Ulcerative Colitis – a randomized controlled trial of the web-guided Constant-care approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
  18. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT) *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1018-25.
  19. Panel de Expertos de Gesida Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado Junio 2008; consultado 21 octubre 2013]. Disponible en: [http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcyr2008\\_adherenciaTAR.pdf](http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf)
  20. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
  21. García I, Granada JM, Leal MI, Sales R, LLuch MT, Fornés J, *et al*. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(Suppl 1):1-45.
  22. Montejo AL, Menchón JM, Carrasco JL, Franco M, Martín Carrasco M, Moriñigo A. Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(Suppl. 2):1-27
  23. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andalusida. *Farm Hosp*. 2012;36:410-23.
  24. Plan de Salud de Cataluña 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud, 2012. Consultado 21 octubre 2013. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla\\_de\\_Salut\\_2011\\_2015/documents/arxiu/plan%20de%20salut%20Catalunya\\_es.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla_de_Salut_2011_2015/documents/arxiu/plan%20de%20salut%20Catalunya_es.pdf)
  25. Navarra. ORDEN FORAL 146/2013, de 4 de octubre, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Expertos para la conciliación y la mejora de la adherencia al tratamiento de los pacientes crónicos. *Boletín Oficial de Navarra*, 29 de octubre de 2013, núm 209, pp. 11356- 7.
  26. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:425.
  27. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
  28. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:453-60.
  29. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, *et al*. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011; 29:610-18.