Revisión Sistemática

Efectividad de las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes crónicos: revisión de meta-análisis

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo general	8
2.2 Objetivos específicos	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
Fuentes de información utilizadas	9
Selección de los estudios	_10
Criterios de selección de los artículos	_10
Extracción de datos	_11
Tipo de datos extraídos	_11
Categorización de las intervenciones	_11
Tipos de variables resultados	_12
Calidad de los artículos	_14
Análisis de los datos	_14
4. RESULTADOS	_15
4.2 Intervenciones educativas/formativas	_22
4.3 Intervenciones conductuales	_26
4.3.1 Intervenciones conductuales: sistemas de recordatorios tecnológicos	_27
4.3.2 Intervenciones conductuales: reducción de la complejidad del tratamiento _	_29
4.3.3 Intervenciones conductuales: intervenciones en el envasado	_33
4.3.4 Intervenciones conductuales: incentivos materiales	_35
4.4 Intervenciones psico-sociales-afectivas	_36
4.5 Intervenciones multicomponentes	_37
4.7 Combinado de intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica	_45
4.8. EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES EN FUNCIÓN DE LA PATOLOGÍA	_46
4.8.1 Salud mental	_46
4.8.2 Hipertensión arterial	_48
4.8.3 Diabetes Mellitus	_51
4.8.4 Dislipemia	_53
4.8.5 Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida	55
4.8.6 Tuberculosis	_61
4.8.7 Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	_63
5. DISCUSIÓN	_70
Intervenciones educativas/formativas	_70
Intervenciones conductuales	_71
Intervenciones psico-sociales-afectivas	73

Efectividad de las intervenciones según las patologías	76
Tuberculosis	81
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	87
7. BIBLIOGRAFIA	89
Annexos	96

1. Introducción

Actualmente se aprecia un incremento de la esperanza de vida de la población en los países desarrollados, en nuestro país que ocupa el cuarto puesto de longevidad de los 182 países incluidos como desarrollados y el séptimo a nivel global, observamos cómo según los últimos datos del instituto nacional de estadística (INE) la esperanza de vida media en hombres es de 80 años y en mujeres de 85,6 años y según las proyecciones y estimaciones de futuro, esta cifra aumentará en el año 2063 hasta los 90,9 años en hombres y 94,3 en mujeres (INE 2015). Además vemos que las personas mayores suman el 17,2% de la población total y las personas de más de 80 años suponen un 5,1%, se estima que esta cifra según la INE se duplique en 40 años (INE 2015).

Debido a este cambio, en España nos encontramos actualmente inmersos en pleno proceso de transición demográfica y epidemiológica (Dilla et al. 2009) donde se aprecia una tendencia a la inversión de la pirámide poblacional con un aumento significativo y progresivo de personas mayores lo que conlleva también un cambio en el tipo de patologías predominantes y en un aumento de la cronicidad de las mismas. El aumento en la esperanza de vida conlleva en muchas ocasiones, como hemos dicho anteriormente, el incremento de las enfermedades llamadas crónicas, es decir afecciones de larga duración (normalmente mayor a seis meses) y las cuales generalmente suelen llevar una progresión lenta y continua (OMS 2003). Estas patologías precisan un control estricto y continuado tanto por parte del paciente como del personal sanitario. En otras ocasiones, el aumento de la edad puede no implicar necesariamente enfermedad pero sí que implica una mayor vulnerabilidad a cualquier tipo de cambios y entornos desfavorables (Dilla et al. 2009). Lo que sí deja patente es que este aumento en la esperanza de vida conlleva un aumento del gasto social y sanitario al aumentar el número de consultas sanitarias, realización de pruebas complementarias y aumento de la prescripción, por lo cual es fundamental construir una red que esté preparada para afrontar el progreso así como la prevención y la gestión las condiciones de salud crónicas.

Las factores que han ayudado al aumento en la esperanza de vida se basan principalmente en el avance socioeconómico, médico y tecnológico, se ha conseguido reducir de las tasas de mortalidad infantil sobretodo en países desarrollados, la introducción de cambios en los hábitos nutricionales y estilos de vida, mejoras en los

niveles de condiciones materiales de vida y en la educación, así como la mayor facilidad para el acceso de la población a los servicios sanitarios (OMS 2003). A nivel sanitario propiamente dicho, esta mejora se fundamenta principalmente en cuatro pilares básicos como son una mejora en la información social, una buena educación sanitaria, un seguimiento continuado y personalizado a través del personal sanitario y una adecuada adherencia terapéutica (OMS 2003).

En nuestro país, disponemos actualmente del plan de Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Este plan se creó con el objetivo de mejorar y evolucionar nuestro sistema de salud actual y basa su actuación principalmente en: la promoción de la salud, fomentar medidas de prevención para reducir la incidencia y prevalencia de determinadas enfermedades, lesiones o discapacidades y así poder, en la medida de lo posible mitigar o eliminar las consecuencias negativas de éstas, facilitar la continuidad independientemente del lugar donde se reciba la atención, la reorientación de la atención sanitaria creando planes individualizados según tipo de población para así poder crear un sistema efectivo y eficiente, fomentar la equidad en salud e igualdad de trato y favorecer la investigación e innovación (MINISTERIO DE SANIDAD 2012).

No deja de ser revelador que (según el informe del Plan de Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud) en Atención Primaria, hasta el 40% de los pacientes pluripatológicos presenten tres o más enfermedades crónicas, y de éstas, el 94% presenten polimedicación (MINISTERIO DE SANIDAD 2012) , por lo que es de importancia capital que estos pacientes sigan una buena estrategia de adherencia terapéutica para el buen devenir de la enfermedad. Entendemos como adherencia terapéutica según la Organización Mundial de la Salud (WHO 2003) como -"el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, seguimiento de un régimen alimentario y ejecución de cambios en los modos de vida correspondientes con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria", esta definición se basa a su vez en la descrita por Haynes et al en el año 1976, aunque la diferencia de ésta, es que en el caso más actual se basa en un tipo de relación profesional sanitario - paciente igualitario, donde se requiere de un consentimiento y colaboración por parte del paciente en la toma de decisiones sobre su enfermedad, abandonando así conductas de carácter imperativo y a la postre paternalista (Haynes et al. 2008). Así pues, una mayor adherencia terapéutica mejora la evolución de las enfermedades, una disminución de las complicaciones secundarias a éstas y mejora el perfil de seguridad de los

pacientes, así como también una mejor percepción de la salud entre otros (WHO 2003).

Además de la adherencia terapéutica, es igual de importante el término de persistencia terapéutica, que se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico pautado. Este término hace referencia al tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento hasta la finalización de la pauta o la interrupción del mismo. Así pues entendemos que es igual de importante para la evolución de una enfermedad y del gasto sanitario y social tanto cómo toman los pacientes la medicación así como el tiempo que lo cumplan (Cramer et al. 2008).

Se estima según los últimos informes del Ministerio de Sanidad que el gasto en farmacia en nuestro país asciende a 10,481 millones de euros, suponiendo el 17% del total del gasto sanitario público solamente por detrás del gasto de servicios hospitalarios y especializados, por otra parte el gasto per cápita en fármacos asciende a 1.309 euros (MINISTERIO DE SANIDAD 2012).

Como hemos dicho anteriormente, uno de los pilares que ayudan a una mayor longevidad de nuestro población es la mejora de la adherencia terapéutica, las intervenciones para lograr una óptima adherencia terapéutica pasan por la adaptación a las particularidades de cada enfermedad y de cada tipo de paciente, es de capital importancia que nuestro sistema sanitario sepa afrontar los nuevos retos que se plantean por el incremento de la expectativa de vida actual y futura y sea capaz de realizar un análisis exacto de la adherencia terapéutica y de los factores que la influencian para así poder realizar una gestión más eficaz y eficiente de los medicamentos utilizados y consecuentemente realizar un mejor control del gasto sanitario.

La tasa de adherencia terapéutica en pacientes crónicos es de alrededor del 50%, esta cifra disminuye de manera significativa en países en vías de desarrollo (WHO 2003). Las causas del incumplimiento se relacionan con diferentes factores, entre ellas están las relacionadas con el paciente, ya que el debido cumplimiento se ve diferenciado por entorno social y cultural o por la propia personalidad del paciente, es de capital importancia que el paciente presente una correcta comprensión de su enfermedad y del tratamiento farmacológico. Otro de los factores es el de la naturaleza del propio fármaco, una de las principales causas de la discontinuidad del tratamiento es la aparición de efectos adversos relacionados con la medicación, o en

caso contrario la falta de percepción de resultados de manera inmediata, también juega un papel importante el coste económico que según el tipo de medicamento puede suponer una importante barrera para el paciente. Igual de importante son los factores relacionados con la enfermedad, ya que se observa que patologías crónicas presentan unas tasas más elevadas de incumplimiento. Finalmente encontramos factores relacionados con el profesional sanitario, es de suma importancia que el personal sanitario sepa transmitir correctamente y de forma clara y concisa toda la información tanto de la enfermedad como del correcto cumplimiento del tratamiento, así como crear un ambiente de confianza mutua (WHO 2003; NICE 2009).

El incumplimiento de la adherencia terapéutica, una vez identificadas las potenciales causas, observamos que trae como consecuencia un enlentecimiento en la resolución de la enfermedad, un aumento de la cronicidad de éstas o incluso en un empeoramiento del estado de salud a corto o largo plazo. Este incumplimiento del tratamiento y sus consecuencias médicas desembocan a término final en un incremento del gasto económico potencialmente evitable debido a un mayor uso del sistema sanitario y social que nuestro país el gasto sanitario asciende a la cifra de 61,710 millones de euros en el año 2013 según los últimos datos del Ministerio de Sanidad suponiendo el 5,9% del PIB (MINISTERIO DE SANIDAD 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Sintetizar toda la evidencia disponible sobre las distintas estrategias tanto dirigidas en ámbito cognitivo, referidas al comportamiento, en intervenciones centradas en los aspectos psico-sociales-afectivos, intervenciones multicomponentes o intervenciones en el sistema sanitario para aumentar la adherencia terapéutica en enfermedades crónicas.

2.2 Objetivos específicos

- Clasificar y describir las diferentes estrategias identificadas en el incremento de la adherencia terapéutica.
- Describir la efectividad de las diferentes estrategias identificadas para incrementar la adherencia terapéutica en pacientes crónicos.
- Describir las diferentes estrategias según los problemas de salud crónicos.
- Sintetizar la evidencia sobre la efectividad de las estrategias para aplicar a pacientes crónicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente estudio se realizó siguiendo las directrices de PRISMA (Shamseer et al. 2015).

Fuentes de información utilizadas

La fecha de la búsqueda fue desde el año 1990 hasta enero de 2016. Los estudios se han identificado a través de la búsqueda en múltiples bases de datos, búsqueda manual y consulta con expertos. No se limitó por idioma de publicación.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos:

- a) Pubmed <u>http://www.pubmed.gov</u>
- b) CINAHL
- c) SCOPUS
- d) Cochrane Library http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME
- e) Biblioteca Cochrane Plus http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm
- f) Índice Médico Español
 http://bddoc.csic.es:8080/inicioBuscarSimple.do?tabla=docu&bd=IME&estado
 formulario=show
- g) Bases de Datos TESEO http://teseo.mec.es/teseo/jsp/teseo.jsp
- h) Tesis Doctorals en Xarxa (TDX) http://www.tdx.cbuc.es
- i) APA PsycInfo
- j) EMBASE

En el **annexo 1** podemos ver las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos seleccionadas. Se utilizaron como palabras claves los diferentes sinónimos de "adherencia terapéutica", así como los diferentes sinónimos de "enfermedades crónicas", se utilizaron como límites artículos publicados a partir del año 1990, y se limitó por diseño (revisiones sistemáticas y meta-análisis).

Selección de los estudios

Dos revisores (G-FM y P-H) de forma independiente seleccionaran los estudios siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Criterios de selección de los artículos

Se **incluyeron** los artículos que presenten los siguientes criterios:

- Estudios de revisión sistemática con meta-análisis de intervenciones que tenían como objetivo incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas.
- Meta-análisis cuyas variables resultado se reportara de forma cuantificada y tabulada, y se pudieran extraer datos en forma de tamaño del efecto, odds ratio, riesgos relativos, diferencia de medias, etc.
- Revisiones que presenten búsquedas sistematizadas en bases de datos electrónicas
- Revisiones que apliquen de forma explícita criterios de inclusión y exclusión de los estudios primarios

Se **excluyeron** del estudio:

- Artículos publicados antes del año 1990.
- Artículos que no sean revisiones sistemáticas con meta-análisis.
- Artículos que incluyan revisiones cuyo objetivo no sea incrementar la adherencia terapéutica.
- Artículos que evalúen la eficacia de intervenciones no farmacológicas (recomendaciones dietéticas, ejercicio, etc).
- Artículos cuyas patologías evaluadas sean enfermedades agudas,
- Artículos que no aporten comparación con un grupo control.
- Revisiones no sistemáticas.

Si un artículo presentaba diversos meta-análisis y analizaba más de un tipo de intervención, o variable resultado, se analizó de forma separada.

Cuando detectamos meta-análisis duplicados seleccionamos el publicado más recientemente. En caso de coincidir el año de publicación, el que aportaba un mayor número de estudios primarios.

Extracción de datos

Se diseñó un formulario para la extracción de datos de cada estudio. Dos revisores de forma independiente extrajeron los datos de los artículos incluidos. La información se obtuvo principalmente de los artículos. Si faltaba algún dato, se contactó con los autores para complementarla.

Tipo de datos extraídos

Se extrajeron del número de estudios incluidos en el meta-análisis, número de participantes, problema de salud estudiado, bases de datos utilizadas, período de búsqueda, limitación por idioma, diseño de los estudios incluidos, tipo de intervención, métrica del meta-análisis, medida de adherencia, resultados obtenidos, escala utilizada en la evaluación de la calidad, presencia de sesgo de publicación.

Categorización de las intervenciones

Basándonos en categorizaciones taxonómicas (Demonceau et al. 2013; Roter et al. 1998) se realizaron las siguiente categorizaciones de las intervenciones incluidas:

- 1) Intervenciones educativas/formativas: son aquellas intervenciones realizadas de forma individual o colectiva, realizadas de forma verbal, escrita y/o mediante audiovisuales. Estas intervenciones se han diseñado con el objetivo de educar y motivar a los pacientes basándose en la idea que mejorando los conocimientos de los pacientes en su enfermedad y su tratamiento mejoraran la adherencia terapéutica.
- 2) Intervenciones conductuales: están diseñadas para modificar, reforzar o facilitar las actividades favorecedoras del cumplimiento con la medicación. Ejemplo de estas son los clasificadores de la medicación o la adaptación de los medicamentos a las actividades cotidianas del paciente, así como los refuerzos positivos o los recordatorios en relación a la medicación.

Las intervenciones conductuales se clasificaron en:

a. Intervenciones basadas en la simplificación del tratamiento: consisten en reducir el número de dosis al día (p.ej una dosis/día vs dos dosis o

- más/día) o en dar un solo producto con la medicación combinada vs medicación por separado.
- b. Intervenciones basadas diferentes tipos de recordatorios: estas intervenciones están diseñadas en utilizar diferentes tecnologías (SMS, E-mail, llamadas telefónicas, etc) con el objetivo de recordar al paciente cuando se debe tomar la medicación.
- c. Intervenciones en el envasado: en estas intervenciones en el envasado aparece el día y la hora en que el medicamento debe ser administrado.
- d. Intervenciones basadas en recompensas materiales.
- 3) Intervenciones psico-sociales-afectivas: son aquellas dirigidas a influir en los sentimiento y las emociones de los pacientes y/o de sus familiares o amigos, e incluyen las estrategias basadas en promover la ayuda del entorno familiar o social. Por ejemplo, las visitas domiciliarias realizadas por un profesional sanitario.
- 4) Intervenciones multicomponentes: son aquellas intervenciones que utilizan diferentes estrategias combinadas (educativas, conductuales, psicosociales-afectivas) y que los meta-análisis presentan los resultados combinados, sin distinguir el efecto de cada uno de los componentes
- 5) **Intervenciones en el sistema sanitario:** como la incorporación de nuevos profesionales o la creación de equipos multidisciplinares.

Tipos de variables resultados

Basándonos en categorizaciones realizadas en estudios previos las variables respuesta se han clasificado (Roter et al. 1998; Demonceau et al. 2013):

- Indicadores directos de adherencia: se basan en la determinación del fármaco en sangre u otro fluido.
- 2) Indicadores indirectos de adherencia:
 - a) Recuento de la medicación: Este método consiste en calcular la adherencia mediante la siguiente fórmula:
 - % adherencia = (N° unidades dispensadas N° unidades) devueltas / N° de unidades prescritas

- b) Control de la dispensación: Se basan en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Así, un paciente no será adherente si no recoge a los intervalos necesarios adecuados para cubrir el periodo de tratamiento para el que se dispensa la misma, que habitualmente suele ser de 1 ó 2 meses.
- c) Monitorización electrónica: Los sistemas de control electrónico de apertura de envases tipo MEMS (Medication Event Monitoring System) o EDEM (Electronic Drug Exposure Monitor) son los métodos indirectos más objetivos y fiables para medir la adherencia al tratamiento, pero actualmente su uso está prácticamente restringido al ámbito de la investigación clínica. Son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. Por el momento se han convertido en el sistema más parecido al "gold standar" y algunos autores los han utilizados como método de referencia para establecer la validez de otros métodos (Arnsten et al. 2001).
- d) Entrevista personalizada o autocuestionario: Existen diferentes cuestionarios como el test de Morisky-Green que valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica; o el Test de de Haynes-Sackett, también denominado cuestionario de "comunicación del autocumplimiento.
- 3) **Indicadores de utilización de los servicios sanitarios**: como por ejemplo ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, etc
- 4) **Resultados en salud**: cambios en las cifras de presión arterial, marcadores biológicos (hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, etc)

Se extrajo la métrica del meta-análisis (odds ratio, riesgo relativo, tamaño del efecto) y sus intervalos de confianza del 95%, el tipo de análisis meta-analítico realizado (efecto fijos, efectos aleatorios), el valor de la heterogeneidad (I²) y la evaluación del sesgo de publicación (Egger et al. 1997).

En los estudios que presentan la heterogeneidad con el estadístico Q se calculó la I^2 mediante la fórmula $I^2 = Q-K+1/Q$ (Higgins et al. 2003). Los valores de I^2 del 25%, 50% y 75% corresponden a niveles bajos, medios y altos de heterogeneidad respectivamente.

Calidad de los artículos

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos utilizaremos los criterios contenidos en el instrumento AMSTAR (Shea et al. 2009). Para cada una de las preguntas incluidas, el instrumento pide si la respuesta es positiva, negativa, si no se puede responder (por ejemplo, porque los datos o la claridad con que está expuesta la metodología de la revisión no lo permiten), o si el criterio en cuestión no es aplicable a esta revisión en particular (Ver anexo 2).

Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las revisiones sistemáticas. Se categorizaron los estudios en función del tipo de intervención realizada. En total se analizaron 5 tipos de intervenciones: (educacional/formativa, conductual, multicomponente, psicosocial-afectiva, otro tipo de intervenciones complejas).

Cuando identificamos dos meta-análisis con el mismo tipo de intervención, población de estudio y variable respuesta, comparamos si las conclusiones aportadas eran concordantes e iban en la misma dirección, el nivel de significación estadístico ($P \le 0,05$) y la magnitud de la asociación (si se solapaban los intervalos de confianza) , y finalmente incluimos en nuestra revisión el meta-análisis más reciente.

Si el tipo de métrica aportado era una odds ratio, se transformó en tamaño del efecto antes de ser utilizada en el análisis mediante la fórmula Tamaño del efecto (TE) = $\ln(\text{Odds ratio})/1.81$ (Chinn 2000). El TE se categorizó en pequeño (TE < 0,2); pequeño a moderado (entre 0,2 y 0,5); moderado -grande (entre 0,51 y 0,79); grande (TE > 0,79).

4. RESULTADOS

4.1 Selección de los artículos incluidos

La búsqueda inicial identificó 2.087 artículos (2.054 a través de la búsqueda en las bases de datos y 33 en la búsqueda manual), de los cuales 179 eren potencialmente relevante, finalmente tras aplicar los criterios de selección se incluyeron 52 artículos. (Figura 1 y annexo 3).

Identification Artículos identificados a través de Artículos identificados en la la búsqueda en las bases de datos búsqueda manual (n = 2.054)(n = 33)Artículos restantes tras eliminar los duplicados (n = 1.489) Artículos excluidos tras Artículos revisados revisar título y resumen (n = 1.489) (n = 1.310) Artículos excluidos con los motives de exclusión (N = 127)Artículos completos Revisiones sistemáticas sin evaluados meta-análisis (n = 77) (n = 179) No intervenciones en adherencia (n = 34) Meta-análisis duplicados (n = 16)Included Artículos incluidos para la síntesis cualitativa (n = 52)

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos

4.1 Descripción de los estudios

Hemos incluido en nuestra revisión 52 artículos, que en total incluían más de 1.160 artículos originales, con case 2.300.000 participantes con enfermedades crónicas.

Tabla1. Características de los meta-análisis incluidos en la revisión sistemàtica

Autor, año	Intervención	Problema de salud	Bases de datos utilizadas	Perido de búsqueda	Limitación idioma	No estudios /nº participantes	Evaluación calidad
Devine 1996	Multicomponente	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature, MEDLINE, Dissertation Abstracts Internation- al, and PsycLit	1954 - 1994	Inglés	65 / 3642	Sí
Devine 1996	Multicomponente	Asma	Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature, MEDLINE, Dissertation Abstracts Internation- al, and PsycLit	1972 - 1994	Inglés	31 /1860	Sí
Roter 1998	Educacional, conductual, multicomponente	Enfermedades crónicas	MEDLINE, Medication Use Studies (MUST) database	1979-1994	Inglés	153 estudios (162 artículos) / NA	No
Peterson 2003	Educacional, conductual, combinada	Enfermedades crónicas	MEDLINE, I International Pharmaceutical Abstracts (IPA), PsychLIT, ERIC, EMBASE	1966 – 2000	Inglés	95 / 18.922	No
Peterson 2003	Educacional, conductual, combinada	Dislipemia	MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), PsychLIT, ERIC, EMBASE	1966 – 2000	Inglés	5 / 2.915	No
Nosé 2003	Educacional	Trastorno Mental Severo	Medline, PsychInfo	1980 - 2003	Inglés	24 / 3578	No
Takiya 2004	Educacional, conductual, combinada (eduacional, conductual)	Pacientes hipertensos	Medline, 1970 – Inglés 16 / 2446 International Pharmaceutical Abstracts, PsychLit, ERIC, EMBASE		No		
Vermeire 2005	Educacional, conductual	Diabetes mellitus tipo 2	Medline, EMBASE, PsycInfo, ERIC, Dissertation and	Inicio bases datos-2002	No	10 / 1.386	Sí

	1	T		ı	ı	1	1
			Sociological Abstract,				
			Cinhal, The				
			meta Register				
			of Controlled				
			Trials, Sum Search, Gogle				
			search engines				
Simoni 2006	Conductual,	Pacientes con	Medline,	1996-2005	No	19 / NA	Sí
	Educacional	HIV	EMBASE,				
			PsycInfo, ERIC				
Bangalore	Conductual	Enfermedades	MEDLINE,	1995 -	Inglés	29 / 4.285	No
2007		crónicas	CINAHL,	2012			
			PsycINFO, Cochrane				
			Central				
			Register of				
			Controlled				
			Trials, Scopus, ProQuest,				
			International				
			Pharmaceutical				
			Abstracts,				
			DARE, Highwire				
Machado	Educacional,	Hipertensión	International	Desde	Inglés,	28 / 2,246	Sí, Down's
2007	conductual y	arterial (HTA)	Pharmaceutical	inicios de	Francés,	, _,	Black Scale
	combinada		Abstracts,	bases de	Alemán,		
			MEDLINE, Cochrane	datos hasta 2006	Portugués, Castellano.		
			Central,	2000	Castellario.		
			EMBASE				
Kahana 2008	Educacional	Pacientes	PsycINFO,	1977 -	Ingles	70 / 5852	No
		pediatría	PubMed, Medline	2007			
Machado	Conductual y	Hiperlipidemia	nternational	NA	Inglés,	23 / 2048	Downs-Black
2008	Educacional	riiperiipiaeiiiia	Pharmaceutical		rancès,	23 / 2040	scale
			Abstracts,		Español,		
			Medline,		Alemán,		
			EMBASE, Cochrane, 3rd		Portugués, Italiano.		
			Qarter,		100.00		
			Cumulative				
			Index to Nursing and				
			Allied Health				
			Literature				
Koshman	Educacional	Enfermedades	PubMED,	Desde	No	12 / 2016	Sí, Jada Score
2008		cardiovasculares	MEDLINE,	inicios de			
		(CV)	International	datos hasta			
			Pharmaceutical	2007			
			Abstracts, Web				
			of Science,				
			Scopus, Dissertation				
			Abstracts,				
			CINAHL,				
			Pascal,				
			Cochrane Central				
			Register of				
			Controlled				
	Educa : :	Factor 1.1	trials	1010	To al.	106 / 17 :00	Nie
Zoinierek 2009	Educacional	Enfermedades crónicas	Medline, PsychINFO	1949 - 2008	Inglés	106 / 47,183	No
2009		Cionicas	1 SYCHINTO	2000			
Carter 2009	Educacional	Hipertensión arterial (HTA)	Medline	1970 - 2009	Inglés	37 / NA	No
De Bruin 2010	Conductual	HIV	Medline, PsycINFO, EMBASE	1996 - 2009	No	31 /NA	No
Hart 2010	Conductual-	HIV	Medline,	1995 -	No	17 / 2.531	Sí
	observación		Computer	2009			
	toma medicación		Retrieval of				
			Information on Scientific				
			Projects				
			database,				

			Google Scholar				
Collins 2010	Educacional	DM	MEDLINE, Cochrane CENTRAL	Inicio de bases de datos hasta 2010	Inglés	14 / 2.073	No
Forvd 2011	2011 Conductual Colitis Ulcerosa		Medline, EMBASE, Cochrane central ata bas of controlled trials. Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Specialized	1947 - 2011	No	7 / 2,745	Cochrane Handbook
Santschi 2011	Educacional	Pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Contrlled Trials.	1950 – 2010	Inglés	30 /11765	Sí (Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins et al. 2011))
Wu 2011	Educacional, conductual y combinadas	Otitis media y Faringitis estreptocócicas en población pediátrica	PubMed, PsycInfo, ProQuest Dissertations and Theses, Educational Resources Information Center, GoogleScholar.	Desde inicios de bases de datos hasta 2007	Inglés	12 / 1,793	No
Santschi 2012	Educacional	Enfermedades crónicas	Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials.	1950 – 2012	Inglés	15 / 9,111	Sí (Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins et al. 2011))
Tong 2012	Conductual	Colitis Ulcerosa	Medline, EMBASE, Science Citation Index (SCI), Cochrane Central Registerof Controlled Trials	Desde inicios de bases de datos hasta 2011	No	10 / 3,041	No
Feagan 2012	Conductual	Colitis Ulcerosa	Medline, EMBASE, Cochranre Library.	NA	No	11 / 4107	Sí, Cochrane Risk og Bias Tool
Van Camp 2012	Educacional y conductual (vía mensajes Electrónicos)	Enfermedades crónicas	PubMed, Isi web of knowledge.	2006 - 2011	Inglés	10 / 2,547	CONSORT y Cochrane Handbook for Systematic Reviews in Interventions
Han 2012	Conductual	Diabetes Mellitus (DM)	PubMed, Embase, Web of Knowledge, and Cochrane databases.	1950 - 2011	Inglés	10 / 70,573	Sí
Pai 2013	Educacional	Pacientes jóvenes (2 – 29 años) con enfermedades crónicas	Medline, EMBASE; PsychINFO, SCOPUS, EBMR, CINAHL	2007 - 2013	Inglés	23 / 3,898	Grade Sí, Approach
Srivastava 2013	Conductual	Enfermedades crónicas	MEDLINE, Embase	Inicios de bases de datos hasta 2011	Inglés	44 / 1,401,878	Si
Medic 2013	Conductual	Enfermedades crónicas	MEDLINE, MEDLINE In- Pro- cess (MEIP),	Inicios de bases de datos hasta 2011	Inglés	12 / 278,957	No

			EMBASE (using			1	
			OVID) y the Cochrane Library (CCTR [Central Register of Controlled Trials] y DARE [The Database of Abstracts of Reviews of Effects]				
Demonceau 2013	Educacional, conductual y combinada	Enfermedades crónicas en pacientes adultos y pediátricos	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Library, and PsycINFO	Inicios de bases de datos hasta 2011	Inglés	48 / 5237	Sí, Cochrane Handbook for Systemaic Reviews of Intervention
Pasipanodya 2013	Conductual	Adultos	We searched PubMed, Embase, ISI Web of Science, and the Co- chrane Library	1965 -2012	NO	10 / 13752	Sí
Finitsis 2014	Conductual (recordatorios electrónicos)	Pacientes con HIV	PsychINFO, Pubmed, CINAHL, ProQuest Disserations and Thesis	1990 – 2013	Inglés	8 / NA	Sí (Downs and Blacks' methodological scales (Downs & Black 1998))
Lin 2014	Conductual (llamadas telefónicas)	Pacientes crónicos	Medline, EMBASE, PubMed, Cochrane Library.	1995 – 2014	Inglés	18 / 12.783	Sí (Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins et al. 2011))
Wu 2014	Conductual y educacional	Enfermedades crónicas en población pediátrica	PubMed, CINAHL, PsychINFO, Cochrane Library, Scopus (incluye Medline y EMBASE)	1806 - 2012	Inglés	37 / 4,616	No
Santschi 2014	Educacional y conductual	Hipertensión arterial (HTA)	Medline, EMBASE, CINAHL, CENTRAL ata base.	1973 - 2013	Inglés	39 / 14.224	Sí (Cochrane Risk of Bias Tool)
Conn 2014	Conductual	Enfermedades crónicas	PubMed, MEDLINE, PsychINFO, EBSCO, CINAHL, PQDT, Cochrane Central Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, ERIC, IndMed, International Pharmaceutical Abstract, EBM Reviews.	1960 - 2013	No	52 / 22,858	Sí (Cochrane Methodology)
Zhong 2014	Conductual	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	PubMed, EMBASE; CINAHL, CBM disk, Cochrane Central Register if Controled Trials.	1937 - 2014	NA	14 / 1327	No

Caldeira 2014	Conductual	Enfermedades crónicas	Medline, EMBASE; PsychINFO, SCOPUS, EBMR, CINAHL	Inicios de bases de datos hasta 2014	NA	4 / 2.557	No
Nachega 2014	Conductual	Enfermedades crónicas	Cochrane CNTRAL, PubMed, Google Scholar, Web of Science	Inicios de bases de datos hasta 2013	NA	19 / 6312	No
Kredo 2014	Conductual	HIV	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, LILACS, CINAHL, Web of Science, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Conference, International AIDS Society Conference	1996 - 2014	Inglés	10 / 66,606	Si, GRADE Methodologics.
Liu 2014	Conductual	Tuberculosis (TBC)	Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, SCI- EXPANDED, SSCI, mRCT, and the Indian Journal of Tuberculosis	Inicio de bases de datos hasta 2014	No	9 / 4654	Sí, Cochrane Collaboration tool
Mathes 2014	Conductual	HIV	MEDLINE (via EMBASE), EMBASE, CENTRAL (via the Cochrane library) and PsycInfo	1995 -2010	Inglés	6 / 1215	Sí, Cochrane Collaboration tool
Burudpakdee 2015	Educacional, conductual y combinada (educacional y conductual)	Enfermedades inflamatorias e inmunológicas	Pubmed	2008- 2013	Inglés	17 /4.127	No
Da Tao 2015	Conductual (recordatorios electrónicos)	Enfermedades crónicas	CINAHL Plus, MEDLINE, Cochrane Centrl Register of Controlled Trials, Web of Sciente for relevant articles	Desde el incio de las bases de datos – 2014	Inglés	22 / 3.152	Sí (Delphi list (Verhagen et al. 1998))
Iglay 2015	Conductual	Osteoporosis	Pubmed, Cochrane, EMBASE	NA	Inglés	7 / 66.675	Sí (Qality assesment tool recomendada por Cochrane

Ruppar 2015	Educacional	Enfermedades crónicas	MEDLINE, CINAHL, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, ProQuest, International Pharmaceutical Abstracts, DARE, Highwire	1995 – 2012	Inglés	29 / 4.285	No
Conn 2015	Conductual	Enfermedades crónicas	PubMED, MEDLINE, PsychINFO, EBSCO, CINAHL, PQDT, Cochrane Central Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, ERIC, IndMed, International Pharmaceutical Abstracts, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects, and Communication and Mass Media	1960 - 2013	No	52 / 22,858	No
Conn 2015	Conductual, educacional y combinada	Ebfermedades crónicas	MEDLINE, PUBMED, PsycINFO, CINAHL, Cochrane Central Trials Register, EBSCSO, Cochrane Database of Systematic Reviews, PDQT, ERIC, IndMed, International Pharmaceutical Abstracts and Communication and Mass Media	1960 – 2013	No	218 / 151,182	No
Conn 2015 HTA	Conductual, educacional y combinada	НТА	MEDLINE, PsycINFO, PUBMED, EBSCSO, Cochrane Central Trials Register, CINAHL, Cochrane Data- base of Systematic Reviews, EBM Reviews, PDQT, ERIC, INDMed, International Pharmaceutical Abstracts, and Com- munication and Mass Media	1960 - 2013	No	101 / 34,272	No

Langebeek 2015	Conductual	HIV	PUBMED, y en AIDS conference, HIV drug Therapy Glasgow Meeting	1996 - 2014	NA	13 / 1419	NA
Viswanathan 2015	Conductual, educacional y combinada	Enfermedades crónicas	Medline, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts	Desde inicios de bases de datos hasta 2014	Inglés	61 / NA	Sí, GRADE scale

4.2 Intervenciones educativas/formativas

Identificamos 29 meta-análisis, publicados en 11 artículos (Peterson et al. 2003b; Nosé et al. 2003; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Vermeire et al. 2005; Simoni et al. 2006; Kahana et al. 2008; Burudpakdee et al. 2015; Santschi et al. 2011; Roter et al. 1998; V S Conn et al. 2015; Zolnierek & Dimatteo 2009)(Tabla 2), que evaluaban la efectividad de las intervenciones educativas en diferentes medidas de adherencia. Las variables respuesta fueron medidas indirectas de adherencia (n = 10), porcentaje de individuos con niveles de ARN del HIV indetectables (n = 1), niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (n = 4), presión arterial sistólica (n = 2), y presión arterial diastólica (n = 2). El número de estudios incluidos en cada meta-análisis osciló entre 2 y 23. Cinco de los artículos reportaron sesgo de publicación (Peterson et al. 2003b; Nosé et al. 2003; Vermeire et al. 2005; Santschi et al. 2011; V S Conn et al. 2015) y dos de ellos no evaluaron la posibilidad de un sesgo de publicación (Roter et al. 1998; Burudpakdee et al. 2014; Zolnierek & Dimatteo 2009) y 7 artículos no evaluaron la calidad de los estudios incluidos (Roter et al. 1998; Peterson et al. 2003b; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Kahana et al. 2008; Burudpakdee et al. 2015; Zolnierek & Dimatteo 2009). Tan solo el estudio de Kahana (Kahana et al. 2008) evaluó pacientes con edad pediátrica (2-15 años), y el resto de los estudios se centraron en adultos con diferentes enfermedades crónicas. Y hubo una gran diversidad de problemas de salud estudiados (diabetes, hipertensión arterial, HIV, pacientes con trastornos mentales severos, enfermedades inmunológicas).

Los meta-análisis que evaluaron las intervenciones educativas mostraron un efecto "pequeño/medio" en incrementar la adherencia. Los meta-análisis de Peterson (Peterson et al. 2003b) y de Kahana (Kahana et al. 2008) fueron los únicos que presentaron una baja heterogeneidad (I^2 =22%), el resto mostraron una elevada heterogeneidad. (I^2 >75%).

Roter y col (Roter et al. 1998) estratificó las intervenciones educativas en individuales, grupales, entrega de material escrito y educación telefónica. Encontro en todos los análisis un tamaño del efecto pequeño/mediano, y la estrategia con un mayor efecto fue la telefónica que mejoró la utilización de los servicios sanitarios (TE = 0.35), seguida de la grupal que mostró una mejora de la adherencia determinada por métodos directos (TE = 0.34).

En el meta-análisis de Nose y col (Nosé et al. 2003), realizado en pacientes con trastorno mental severo y que incluyó 24 estudios, las intervenciones educativas tuvieron un "moderado" efecto en incrementar la adherencia terapéutica (TE = 0,49). En 4 de los estudios incluidos en el meta-análisis la intervención se realizó a miembros de la familia, encontrando un mayor efecto (TE = 82). El análisis de subgrupos mostró un mayor efecto en estudios con un corto periodo de seguimiento (<6 meses) (TE = 0,45) que en los estudios con un periodo de seugimiento superior a 6 meses (TE = 0,29).

El artículo de Vermeire y col (Vermeire et al. 2005) incluyó 21 estudios y que tenía como objetivo evaluar los efectos de las intervenciones educativas para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento en personas con diabetes mellitus tipo 2 en diferentes contextos (ambulatorios, de la comunidad, hospitalarios y de atención primaria). Las intervenciones educativas realizadas por enfermeras, auxiliares domiciliarios, educadores y las intervenciones realizadas en la farmacia mostraron un efecto "muy pequeño" sobre los resultados, que incluyen el control metabólico (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control <0,5). El mayor efecto, se encontró cuando la intervención la realizaban educadores, mientras que cuando la realizaban los farmacéuticos y las enfermeras el efecto era menor (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control:-0,47; -0,36, -0,10 respectivamente). No se pudieron encontrar datos sobre la mortalidad o la morbilidad, ni sobre la calidad de vida.

El artículo de Santschi (Santschi et al. 2011) evaluó el efecto cuando las intervenciones educativas las realizaban farmacéuticos y observó que las estaban asociadas a reducciones significativas en las cifras de presión arterial sistólica/diastólica. No obstante, cuando la intervención educativa se realizaba a los profesionales de la salud en lugar de los pacientes, no se observaron reducciones significativas en las cifras de presión arterial diastólica (-0,1; -5,8, 0,7).

El artículo de Conn (V S Conn et al. 2015) encontró que las intervenciones dirigidas a los proveedores de salud mejoraron significativamente adherencia a la medicación,

aunque el tamaño del efecto global fue modesto (TE = 0,23; IC95% 0,18, 0,28), presentó una importante heterogeneidad además se observó un sesgo de publicación.

Finalmente, se ha observado que las intervenciones formativas a los profesionales de la salud que tienen como objetivo mejorar sus habilidades comunicativas han tenido un efecto pequeño-medio en incrementar la adherencia terapéutica (Zolnierek & Dimatteo 2009).

Tabla 2. Características de los meta-análisis que evalúan el efecto de las intervenciones educativas en la adherencia terapéutica

Autor, año	Intervención	Problema de	Métrica	Variable	Diseño	No	Resultados	Sesgo
		salud	meta-	respuesta	estudios	estudios		publicación
			análisis		primarios			
Roter 1997	Educación individual	Enfermedades crónicas	TE	Indicadores de salud Directas Indirectas Subjetivas Utilización servicios	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les	5 3 6 7 14	0,13 0,21 0,43 0,12 0,15	NA
	Educación grupal	Enfermedades crónicas	TE	Directas Utilización servicios		4 3	0,34 0,21	
	Educacional entrega de material escrito	Enfermedades crónicas	TE	Indirectas Subjetivas Utilización servicios		4 5 4	0,12 0,18 0,11	
	Educación telefónica	Enfermedades crónicas	TE	Utilización servicios		6	0,35	
Peterson 2003	Educacional	Enfermedades crónicas	TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	ECA	22 (NA)	0,11 (0,06, 0,15) I ² = 22%	Sí
Nosé 2003	Educacional	Trastorno Mental Severo	OR (a TE)	Medidas indirectas adherencia	ECA / ECC	7 (895)	0,49 (0,30, 0,67) I ² = NA	Sí
Takiya 2004	Educacional	Pacientes hipertensos	TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	ECA	3 (207)	0,78 (-0,72, 0,83) I ² = 99%	No
Vermeire 2005	Educativa global	Diabetes mellitus tipo 2	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta-	9 (1.192)	-0,49 (- 0,73,-0,25) I ² = 86%	Sí
	Farmacéuticos	Diabetes mellitus tipo 2	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	les / observaciona- les	4 (666)	-0,36 (- 1,24,-0,17) I ² = 97%	
	Enfermeras	Diabetes mellitus tipo 2	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c		2 (300)	-0,10 (- 0,12, -0,08) I ² = 0%	
	Educadores	Diabetes mellitus tipo 2	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c		4 (420)	-0,47 (- 0,71, -0,23) I ² = 0%	
Simoni 2006	Entrega material didáctico sobre la medicación	Pacientes con HIV	OR a TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia ARN del HIV	ECA	7 (NA) 7 (NA)	0,34 (0,12, 0,57) I ² = NA% 0,19 (0,02, 0,36)	No
Kahana 2008	Educacional	Pacientes pediatría con enfermedades	TE (IC95%)	indetectable Medidas indirectas adherencia	ECA / ECC / Estudios quasi-	23 (NA)	$I^2 = NA\%$ 0,16 (0,10, 0,22) $I^2 = 22\%$	No

		crónicas	00 75		experimenta- les / observaciona- les		2.27 (0.40	
Zolnierek 2009	Formación médicos para incrementar las habilidades comunicativas	NP	OR a TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les	21 (1.280)	0,27 (0,18, 0,36) I ² = NA%	NA
Santschi 2011	Educativa impartida por farmacéuticos a los pacientes	Pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	Diferencia de Medias (IC95%)	Presión arterial Sistólica Presión arterial diastólica	ECA	17 (NA) 17 (NA)	-7,7 (-9,9, - 5,5) I ² = NA -3,9 (-5,5, - 2,2) I ² = NA	Sí
	Educacional impartida por farmacéuticos a los profesionales de la salud	Pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	Diferencia de Medias (IC95%)	Presión arterial Sistólica Presión arterial diastólica		2 (NA) 2 (NA)	-6,8 (-14,5, -1,0) I ² = NA -0,1 (-5,8, 0,7) I ² = NA	
Burudpakdee 2015	Educativas	Enfermedades inflamatorias e inmunológicas	OR (a TE)	Recuento de pastillas	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les / observaciona- les	8 (4.127)	0,43 (0,17, 0,68) I ² = 77%	NA
Conn 2015 ^a	Formación dirigida a los profesionales de la salud	NP	TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les / observaciona- les	218 (151.182)	0,23 (0,18, 0,28) I2 = 85%	Sí

4.3 Intervenciones conductuales

Se incluyeron 6 artículos (Peterson et al. 2003b; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Kahana et al. 2008; Hart et al. 2010; Burudpakdee et al. 2015; Pasipanodya & Gumbo 2013) que evaluaron cualquier tipo de intervención conductual en incrementar la adherencia terapéutica. Las intervenciones conductuales más utilizadas son los sistemas de recordatorios (telefónicos, e-mail, SMS, etc), la observación directa de la toma de la medicación y la reducción de dosis.

El efecto fue "pequeño" en pacientes con enfermedades crónicas, dislipemia y HIV/SIDA (TE < 0,2), y un efecto "pequeño" y "moderado" en pacientes con enfermedades inmunológicas y pacientes de pediatría (entre 0,34 y 0,54 respectivamente).

Tabla 3. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones conductuales para mejorar la adherencia terapéutica

Autor, año	Problema de	Métrica	Medida de	No estudios	Diseño	Intervención	Resultados	Sesgo de
	salud	meta-	adherencia	(nº	estudios			publicación
		análisis		participantes)	primarios			
Peterson 2003	Pacientes con dislipemia	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	5 (2.915)	ECA	Conductual	0,14 (0,11, 0,18) I ² = 43%	NA
Takiya 2004	Enfermedades crónicas	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	14 (1.531)	ECA	Conductual	0,04 (-0,01, 0,09) I ² = 0%	No
Kahana 2008	Pacientes de pediatría con enfermedades crónicas	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	10 (NA)	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les / observaciona- les	Conductual	0,54 (0,34, 0,73) I ² = 68%	No
Hart 2010	Pacientes con HIV	RR a TE (IC95%) Diferencia de medias Riesgo Relativo (RR) (IC95%)	Carga viral indetectable Recuento de CD4 Medidas indirectas adherencia	14 (2.531) 13 (2.024) 6 (891)	ECA / ECC	Observación directa toma dosis (DOT- HAART)	0,16 (0,06, 0,19) I ² =80% 43 cél/µl (12, 74) 0,18 (0,05, 0,32) I ² =63%	No
Pasipanodya 2013	Tuberculosis	Diferencia de riesgo (IC95%)	Fallo en el tratamiento Recaida Resistencia adquirida	10 (12.001) 3 (1.091) 2 (947)	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les / observaciona- les	Observación directa toma dosis	0,0 (-0,01, 0,01) I ² = 0% 0,01 (-0,03, 06) I ² = 67% 0,0 (-0,01, 0,01) I ² = 69%	Sí
Burudpakdee 2015	Enfermedades inflamatorias e inmunológicas	OR a TE (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	2 (310)	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les	Conductual	0,34 (0, 0,68) I ² =63%	No

4.3.1 Intervenciones conductuales: sistemas de recordatorios tecnológicos

Identificamos 12 artículos que evaluaban sistemas de recordatorios para incrementar la adherencia (Wald et al. 2015; Finitsis et al. 2014; Tao et al. 2015; T Mathes et al. 2014; Tim Mathes et al. 2014; Lin & Wu 2014; Mbuagbaw et al. 2013; Peterson et al. 2003a; Liu et al. 2014; Vicki S Conn, Ruppar, Chase, et al. 2015). Encontramos solapamiento entre 7 artículos (Wald et al. 2015; Finitsis et al. 2014; Tao et al. 2015; T Mathes et al. 2014; Tim Mathes et al. 2014; Lin & Wu 2014; Mbuagbaw et al. 2013). Se incluyeron los resultados globales de Tao y col (Tao et al. 2015) al ser el artículo que aportaba un mayor número de estudios, se incluyeron los análisis por subgrupos del artículo de Finitsis y col (Finitsis et al. 2014) y los resultados en mortalidad del artículo de Mathes y col (Tim Mathes et al. 2014). Por lo que finalmente se han incluido 5 artículos (Peterson, Takiya, and Finley 2003; Liu et al. 2014; Mathes, Antoine, and Pieper 2014; Finitsis, Pellowski, and Johnson 2014; Tao et al. 2015) que evalúan las intervenciones basadas en los recordatorios tecnológicos para incrementar la adherencia terapéutica.

Un artículo que evaluó el efecto de los recordatorios en disminuir la mortalidad en pacientes infectados por el VIH en África subsahariana mostró una "pequeño" efecto no significativo en disminuir la mortalidad (TE = 0,19; IC95%:-0,03 a 0,49) (Tim Mathes et al. 2014).

Finitsis y col (Finitsis et al. 2014) incluyó 8 artículos (9 intervenciones) y encontró un "pequeño" efecto en el incremento de la adherencia terapéutica (TE = 0,18: 0,09, 0,27), dicho efecto incrementó cuando los recordatorios coincidían con las tomas, los mensajes eran personalizados o bidireccionales. El envío de mensajes de una vez o más al días mostró ser menos eficaz que el envío menos frecuentes de mensajes.

El artículo de Da Tao y col incluyó los datos de 20 estudios, que representan a 22 ensayos clínicos aleatorizados (Tao et al. 2015). Trece ensayos utilizaron como recordatorios el servicio de mensajes cortos (SMS) y en seis se realizaron a través de una alarma electrónica. El meta-análisis mostró que el uso de recordatorios electrónicos se asoció con una significativa, aunque pequeña mejora en la adherencia terapéutica (TE = 0,29, IC del 95% 0,18, 0,41).

Tabla 4. Características de los meta-análisis que evalúan los sistemas de recordatorios tecnológicos en la adherencia terapéutica

Autor,	Problema de	Métrica	Medida de	Diseño	No estudios	Intervención	Resultados	Sesgo de
año	salud	meta- análisis	adherencia	estudios primarios	(nº participantes)			publicación
Peterson 2003	Enfermedades crónicas	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado medidas adherencia	ECA	2 (NA)	Recordatorios E-mail	0,38 (0,22, 0,54) I ² = NA	Sí
		, ,			4 (NA)	Recordatorios telefónicos	0,07 (0,17, -0,03) I ² = NA	
Mathes 2014	Pacientes con HIV	RR (a TE)	Mortalidad	ECA	3 (858)	Recordatorios telefónicos SMS	0,19 (-0,03, 0,49) I ² = 49%	NA
Liu 2014 (Liu et al. 2014)	Tuberculosis	Riesgo relatio (IC95%)	Cura o finalización de tratamiento	ECA	3 (778)	Recordatorios	0,77 (0,49, 1,05) I ² = 0%	No
Finitsis 2014	Pacientes con HIV	OR (a TE)	Combinado medidas de adherencia (carga viral,	ECA	9 (1,785)	Recordatorios mediante mensajes	0,18 (0,09, 0,27) I ² = NA	NA
			recuento pastillas, autoreportad, CD4)		4	Recordatorios coincidiendo con la toma	0,30 (0,04, 0,56) I ² = NA	
			,		3	Mensajes personalizados	0,29 (0,02, 0,56) I ² = NA	
						Comunicación bidireccional	0,25 (0,11, 0,39) I ² = NA	
Da Tao 2015 (Tao et al. 2015)	Enfermedades crónicas	Tamaño del efecto (IC95%)	Indirecta (recuento pastillas, monitorización, autoreportado)	ECA	22 (3.152)	Recordatorios electrónicos (SMS, alarmas, etc)	0,29 (0,18, 0,41) I ² = 55%	Sí

4.3.2 Intervenciones conductuales: reducción de la complejidad del tratamiento

Se identificaron 17 artículos que la intervención evaluada fue la reducción de la complejidad del tratamiento (Claxton et al. 2001; Iskedjian et al. 2002; Peterson et al. 2003a; Bangalore et al. 2007; Parienti et al. 2009; Ford et al. 2011; Feagan & MacDonald 2012; Tong et al. 2012; Collins et al. 2011; Coleman, Limone, et al. 2012a; Medic et al. 2012; Srivastava et al. 2013; Nachega et al. 2014; Caldeira et al. 2014; Iglay et al. 2015; Han et al. 2012; Kishimoto et al. 2013) Tras eliminar los meta-análisis solapados (anexo 3), se incluyeron 11 artículos (Bangalore et al. 2007; Feagan & MacDonald 2012; Tong et al. 2012; Han et al. 2012; Coleman, Limone, et al. 2012a; Medic et al. 2012; Srivastava et al. 2013; Nachega et al. 2014; Caldeira et al. 2014; Iglay et al. 2015; Kishimoto et al. 2013). Nueve de los artículos evaluaron la reducción de la frecuencia de la dosis (Feagan and MacDonald 2012; Tong et al. 2012; Coleman et al. 2012; Medic et al. 2012; Srivastava et al. 2013; Nachega et al. 2014; Caldeira, Vaz-Carneiro, and Costa 2014; Iglay et al. 2015)(Kishimoto et al. 2013) y dos de ellos estudiaron la reducción del número de fármacos (Bangalore et al. 2007; Han et al. 2012).

La revisión de Coleman y col. incluyó 51 estudios (ensayos clínicos controlados y estudios prospectivos observacionales), esta revisión concluyó que los pacientes con enfermedades crónicas parecían adherirse mejor a la medicación una vez al día, que a la dosificación más frecuente, y que una definición más estricta de la adhesión mostraron un efecto más grande (Coleman, Limone, et al. 2012a).

Identificamos 3 artículos que evaluaban el efecto de la simplificación del tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa (Ford et al. 2011; Feagan & MacDonald 2012; Tong et al. 2012) (Anexo 3). Incluimos el artículo de Feagan para evaluar la adherencia terapéutica porque era el artículo que incluyó un mayor número de estudios primarios y pacientes (Feagan & MacDonald 2012), y el artículo de Tong para evaluar los efectos adversos (Tong et al. 2012). Los resultados de los meta-análisis mostraron que la mesalamina administrado en dosis única al día era igual de efectiva que la dosis convencional (dos o tres veces al día), además no se observó un incremento de los efectos adversos (Feagan & MacDonald 2012; Tong et al. 2012).

Una revisión sistemática que incluyó 19 estudios primarios y más de 6.000 pacientes con HIV, observó que la simplificación del tratamiento aumentaba la adherencia terapéutica y no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (Nachega et al. 2014).

Los artículos que evaluaron la combinación de la medicación en un mismo producto comparado con administrar la medicación por separado encontraron un incremento en la adherencia terapéutica (entre el 24-26%) (Bangalore et al. 2007)(Han et al. 2012) y una mejora en los marcadores metabólicos (Bangalore et al. 2007; Han et al. 2012).

El artículo de Han y col. que tenía como objetivo comparar la eficacia de combinaciones-dosificados fijo y coadministrado terapia dual de agentes antihiperglucémicos sobre el control glucémico y la adherencia a la medicación. incluyeron diez estudios (70,573 participantes) (Han et al. 2012). Todos los estudios eran de diseño retrospectivo. En comparación con la administración conjunta de doble terapia, la terapia de combinación de dosis fija se asoció significativamente con una mayor reducción de HbAlc (DMP -0,53%; IC del 95%: -0,78 a -0,28 $I^2 = 52,4\%$). Hubo una significativa mayor proporción de adherencia terapéutica en los pacientes que recibieron terapia de combinación de dosis fija en comparación con aquellos que recibieron coadministrado terapia dual (DMP 8,6%, 95% Cl 1,6% a 15,6%; $I^2 = 98,7\%$).

Tabla 5. Características de los meta-análisis que evalúan la reducción de la complejidad del tratamiento en la adherencia terapéutica

Autor,	Problema de	Métrica	Medida de	Diseño de	No estudios	Intervención	Resultados	Sesgo de
año	salud	meta- análisis	adherencia	los estudios primarios	(nº participantes)			publicación
Bangalore 2007	Enfermedades crónicas	Riesgo Relativo (RR) (IC95%)	Indirectas (recuento pastillas)	ECA /observacio- nales	9 (20.242)	Combinación medicación en un mismo producto vs medicación por separado	RR todos estudios: 0,74 (0,69, 0,80) RR cohortes HTA 0,76 (0,71, 0,81)	Sí en los estudios de cohortes
Feagan 2012	Colitis ulcerosa	Riesgo Relativo (RR) (IC95%)	Remisión clínica Mantenimiento en la remisión a los 12 meses	ECA	3 (738) 7 (2.826)	Una dosis diaria oral de mesalamina comparada con dosis convencional	0,95 (0,82 - 1,10) 0,92 (0,83, 1,03)	NA
Tong 2012	Colitis ulcerosa	Riesgo relativo (RR) IC95%	Efectos adversos	ECA	4	Una dosis diaria oral de mesalamina comparada con múltiples dosis	0,99 (0,89, 1,10)	No
Han 2012	Diabetes	Diferencia de medias (IC95%)	Indirectas (Tasa de posesión de la medicación)	Observacio- nales	10 (70,573)	Una dosis-fija combinada versus terapia dual coadministrada	-0,53% (- 0,78, -0,28) 8,6% (1,6, 15.6)	NA
Coleman 2012	Enfermedades crónicas	Porcentaje de adherencia (IC95%)	Indirecta (número de aperturas/ número de dosis prescritas	ECA /observacio- nales	NA(2.006) NA(1.259) NA (362) NA (57)	Una dosis/día Dos dosis/día Tres dosis/día Cuatro dosis/día	93 (91,2- 94,7) 85,6 (82,5 - 88,8) 80.1 (72.0 - 88.2 84.4 (78.5 - 90.3)	NA
		Porcentaje de adherencia (IC95%)	Indirecta (adherencia al régimen: porcentaje de días con la toma correcta de dosis)		NA (2.188) NA (826) NA (321) NA (86)	Una dosis/día Dos dosis/día Tres dosis/día Cuatro dosis/día	81,8 (77,9- 85,7) 74,2 (70,0 - 78,5) 62,8 (55,4 - 70,1) 68,2 (48,9 - 87,4)	
		Porcentaje de adherencia (IC95%)	Indirecta (adherencia en el tiempo: porcentaje de tomas correctas entre dosis		NA (936) NA (650) NA (343) NA (109)	Una dosis/día Dos dosis/día Tres dosis/día Cuatro dosis/día	76,9 (72,5 - 81,3) 59,3 (40,6 - 58,0) 35,9 (21,8 - 50,1) 18,8 (10,1-	
Medic 2013	Enfermedades psiquiátricas crónicas	OR (IC95%)	Indirectas (Tasa de posesión de la medicación)	ECA / ECC / observacio- nales	5	Una dosis/día versus dos o más dosis	27,5) 1,89 (1,71- 2,09)	NA
	Enfermedades psiquiátricas crónicas	OR (IC95%)	Indirectas (Persistencia)		3	Una dosis/día versus dos o más dosis	2,10 (1,86 - 2,37)	

Tabla 5 (Continuación). Características de los meta-análisis que evalúan la reducción de la complejidad del tratamiento en la adherencia terapéutica

Autor, año	Problema de	Métrica	Medida de	No estudios	Intervención	Resultados
	salud	meta-	adherencia	(nº		
		análisis		participantes)		
Srivastava 2013	HTA	Odds ratio (IC95%)	Indirecta	NA (NA)	Reducción dosis	2,42 (1,33, 4,40)
Nachega 2014	Pacientes HIV	Diferencia de medias (IC95)	Indirectas Adherencia terapéutica (recuento de pastillas, MEMS)	19 (6.312) 18 (5.871)	Un dosis vs dos dosis	2,55 (1,23, 3,87) I ² =60%
			Carga viral indetectable			1,03) I ² =0%
Caldeira 2014	Enfermedades cardiovasculares	Riesgo reslativo (IC95%)	Combinado de no-adherencia	4 (2.557)	Una dosis día versus múltiples dosis/día	0,44 (0,35, 0,54) I ² =25%
Kishimoto 2014	Esquizofrenia	Riesgo reslativo (IC95%)	Recaídas	21 (5.176)	Antipsicóticos depot	0,93 (0,71, 1,07) I ² = 57%
Iglay 2015	Osteoporosis	Diferencia medias (DM) OR adherencia semanal vs diaria (IC95%)	Indirecta (recuento pastillas)	7 (65.679)	Dosificación (semanal vs diaria)	12,29 (10,76 - 13,82) 1,90 (1,81 - 2,00)

4.3.3 Intervenciones conductuales: intervenciones en el envasado

Se identificaron 12 meta-análisis con intervenciones en las que el envase incluye un sistema de recordatorio **(Tabla 6)**. Estos meta-análisis se presentaron en 3 artículos (Roter et al. 1998; Peterson et al. 2003b; Mahtani et al. 2011; Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015). En la mayoría de las intervenciones, los envases recordatorio consistían en cajas de pastillas o envases con refuerzo de aluminio blíster.

El artículo de Conn (Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015) incluyó 52 artículos con casi 23.000 participantes . La mayor parte de los estudios incluidos fueron publicados a partir del año 2000, observándose que ha incrementado el número de trabajos que evalúan el efecto de los envases recordatorios para incrementar la adherencia. Los envases recordatorios fueron moderadamente eficaces en la mayoría de las poblaciones. Los blíster fueron más efectivos que las cajas de pastillas (OR: 4,3 vs 2,0 respectivamente). Además, mostró una reducción no significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, así como un incremento no significativo de los pacientes con HIV con carga viral no detectable (Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015).

Un meta-análisis que incluyó 2 estudios con 148 participantes con diabetes, mostró que las intervenciones con envases recordatorios prestaban una reducción significativa en los niveles de Hb1Ac (Mahtani et al. 2011).

Tabla 6. Características de los meta-análisis que evalúan intervenciones en el envasado para incrementar la adherencia terapéutica

Autor, año	Problema de	Métrica	Medida de	Diseño de	No estudios	Intervención	Resultados	Sesgo
	salud	meta-	adherencia	los estudios	(nº			publicación
		análisis		primarios	participantes)			
Mahtani 2011	Diabetes	Diferencia de medias (DM) (IC95%)	Directa (HbA1c)	ECA	2 (148)	Envases con recordatorios" para la medicación que incorporan una fecha u hora en el envase para tomar una medicación	-0,72 (- 0,83, -0,60) I ² = 92%	Sí
Conn 2015	Enfermedades crónicas	TE (IC95%) TE (IC95%)	Medidas combinadas de adherencia Presión arterial diastólica	ECA	48 (21.944) 5 (NA)	Intervenciones en el envasado/cajas (indicando el día/hora en que es debe tomar	0,59 (0,42, 0,76) I ² = 92% 0,32 (-0,12, 0,76)	Sí
		TE (IC95%)	Presión arterial sistólica		5 (NA)	la medicación)	I ² = NA 0,42 (-0,07, 0,90) I ² = NA	
		TE (IC95%)	Carga viral		2 (NA)		0,1 (-0,18, 0,38) I ² = 16%	
Langebeek 2015	Pacientes con HIV	TE (IC95%) OR (IC95%)	Indirecta (monitorización electrónica) Directa (ARN	ECA	14	Monitorización electrónica de toma de la medicación con Feed-back a los	0,51 (0,31, 0,71) I ² = 53%	No
		. ,	del HIV indetectable)		14	pacientes	0,17 (0,06, 1,63) I ² = 78%	

4.3.4 Intervenciones conductuales: incentivos materiales

Se incluyeron 3 artículos que presentaban meta-análisis que evaluaban los efectos de los incentivos materiales en pacientes con enfermedades crónicas (Roter et al. 1998; Vicki S Conn, Ruppar, Enriquez, et al. 2015; Lutge et al. 2015) (Tabla 7).

El meta-análisis de Roter 1998 (Roter et al. 1998) incluyó 3 artículos y mostró un "pequeño" efecto en incrementar la adherencia terapéutica, al igual que el estudio de Lutge y col (Lutge et al. 2015).

El artículo de Conn y col. (Vicki S Conn, Ruppar, Enriquez, et al. 2015) evaluó el efecto de los incentivos materiales en pacientes con problemas de adherencia, y encontró un efecto "pequeño-moderado" en incrementar la adherencia (TE = 0,36).

Tabla 7. Características de los meta-análisis que evalúan intervenciones basadas en incentivos materiales para incrementar la adherencia terapéutica

Autor,	Problema de	Métrica	Diseño	Medida de	No estudios	Intervención	Resultados	Sesgo de
año	salud	meta-	estudios	adherencia	(nº			publicación
		análisis	primarios		participantes)			
Roter 1998	Enfermedades crónicas	Tamaño del efecto	ECA / ECC / Estudios quasi- experimentales	Utilización de los servicios de salud	3 (NA)	Incentivos materiales	0,04 I ² = NA	NA
Conn 2015b	Pacientes con problemas de adherecia	TE (Desviación estándard)	ECA / ECC / Estudios quasi- experimentales	Medidas indirectas combinadas de adherencia	6 (NA)	Incentivos materiales	0,365 (0,165) I ² = NA	NA
Lutge 2015	Tuberculosis	RR a TE (IC95%)	ECA	Finalización tratamiento / curación	2 (4.356)	Incentivos materiales	0,04 (-0,02, 0,06) I ² = 24%	NA

4.4 Intervenciones psico-sociales-afectivas

Se incluyeron 4 artículos que evaluaron intervenciones psico-sociales-afectivas para incrementar la adherencia terapéutica (Roter et al. 1998; Nosé et al. 2003; Kahana et al. 2008; Pai & McGrady 2014), uno dirigida a pacientes con trastornos mentales severos (Nosé et al. 2003), dos artículos en pacientes de pediatría (Kahana et al. 2008; Pai & McGrady 2014) y otro en pacientes con enfermedades crónicas (Tabla 8). Este tipo de intervenciones son poco frecuentes y los estudios incluidos tenían pequeños tamaños muestrales. Dos artículos no evaluaron la posibilidad de un sesgo (Roter et al. 1998; Pai & McGrady 2014) de publicación y de los otros dos artículos uno de ellos detectó la posibilidad de un sesgo de publicación (Nosé et al. 2003).

El artículo de Nosé y col (Nosé et al. 2003) encontró que la terapia familiar tuvo efecto "grande" (TE = 0,82; IC95: 0,51, 1,14) en incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con trastornos mentales severos. En el resto de los estudios el TE fue "pequeño/medio".

Tabla 8. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones psico-sociales- afectivas para mejorar la adherencia terapéutica

Autor,	Intervención	Problema de	Diseño	Métrica	Medida de	No estudios	Resultados	Sesgo de
año		salud	estudios	meta-	adherencia	(Nº		publicación
			primarios	análisis		participantes)		
Roter 1998 (Roter et al. 1998)	Afectivas	Enfermedades crónicas	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les	Tamaño del efecto	Indicador salud Directas Subjetivas Utilización	4 3 3 3	0,18 0,31 0,07 0,18	NA
Nosé 2003 (Nosé et al. 2003)	Terapia familiar	Trastorno Mental Severo	ECA / ECC	OR a TE (IC95%)	Combinado medidas de adherencia	4 (192)	0,82 (0,51, 1,14) I ² = NA	Sí
Kahana 2008 (Kahana et al. 2008)	Psicosociales, incluyendo la función familiar	Pacientes de pediatría con enfermedades crónicas	ECA / ECC / Estudios quasi- experimenta- les / observaciona- les	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado de medidas de adherencia	4	0,44 (0,23, 0,65) I ² = 0%	No
Pai 2014 (Pai & McGrady 2014)	Intervenciones psicológicas	Niños, adolescentes y jóvenes con problemas de salud	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado medidas de adherencia	23 (3.070)	0,20 (0,08, 0,31) I ² = NA	NA

4.5 Intervenciones multicomponentes

Se incluyeron 7 artículos (Devine & Pearcy 1996; Devine 1996; Peterson et al. 2003b; Peterson et al. 2003a; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Wu & Pai 2014; Ruppar et al. 2015) que evaluaron el efecto de intervenciones multicomponente en incrementar la adherencia terapéutica **(Tabla 9)**. La combinación de intervenciones más común fue la conductual y educativa (Ruppar et al. 2015; Wu & Pai 2014; Peterson et al. 2003b; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Peterson et al. 2003a). Los artículos de Devine y col (Devine & Pearcy 1996; Devine 1996) incluyeron intervenciones que combinaban componentes formativos, conductuales y psico-sociales-afectivos.

Los efectos de las intervenciones multicomponente educativas-conductuales fue "pequeño-moderado" (TE < 0.50) (Ruppar et al. 2015; Wu & Pai 2014; Peterson et al. 2003b; Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004; Peterson et al. 2003a). Las intervenciones que incorporaron componentes psico-sociales-afectivos col (Devine & Pearcy 1996; Devine 1996) encontraron efectos mayores, especialmente en las medidas indirectas de adherencia TE = 0.78 (TE = 0.78) (TE = 0

Tabla 9. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones multicomponentes en la adherencia terapéutica

Autor	Intervención	Problema de	Diseño	Métrica	Medida de	No estudios	Resultados	Sesgo
año		salud	estudios	metaanálisis	adherencia	(nº		publicación
			primarios			participantes)		
Devine 1996 (Devine 1996)	Atención psicoeducativa (educación, desarrollo de habilidades de	Asma	ECA / ECC / Estudios quasi- experimentales	Tamaño del efecto (IC95%)	Reagudizaciones asma Volumen	11 (NA) 10 (NA)	0,56 (0,40, 0,72) I ² = 0%	No
	comportamiento, terapia cognitiva, y / o apoyo / asesoramiento				dinámico respiratorio Tasa de flujo	6 (NA)	0,34 (0,10, 0,58) I ² = 0%	
	no conductual)				espiratorio máximo Estado funcional	4 (NA)	0,29 (0,01, 0,57) I ² = 0%	
					Adherencia al régimen de tratamiento	7 (NA)	0,46 (0,04, 0,83) I ² = 0%	
					Utilización de servicios de salud	10 (NA)	0,78 (0,44, 1,12) I ² = NA	
					Conocimiento en la utilización del inhalador	4 (NA)	0,29 (0,13, 0,45) I ² = NA	
							1,02 (0,76, 1,28) I ² = NA	
Devine 1996 (Devine & Pearcy	Atención psicoeducativa (educación, desarrollo de	EPOC	ECA / ECC / Estudios quasi- experimentales	Tamaño del efecto (IC95%)	Bienestar psicológico	26 (NA)	0,34 (0,20, 0,49) I ² = 0%	NA
1996)	habilidades de comportamiento, terapia cognitiva, y / o apoyo /				Resistencia	16 (NA)	0,64 (0,45, 0,83) I ² = 0%	
	asesoramiento no conductual)				Estado funcional	15(NA)	0,56 (0,23,	
					Disnea	15 (NA)	0,88) I ² = NA 0,65 (0,37,	
					Adherencia	5 (NA)	1,04) I ² = NA	
					Utilización de servicios de salud	7 (NA)	1,0 (0,37, 1,60) I ² = NA	
							0,18 (-0,19, 0,48) I ² = NA	
Peterson 2003 (Peterson et al. 2003b)	Multicomponente (educativa + conductual)	Pacientes crónicos	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	NA (NA)	0,08 (0,04, 0,12) I ² = NA%	Sí

Peterson 2003	Multicomponente (educativa + conductual)	Pacientes con dislipemia	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	7 (NA)	0,14 (0,10, 0,17) I ² = 18%	NA
Takiya 2004	Multicomponente (educativa + conductual)	Pacientes con hipertensión arterial	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)	Medidas indirectas adherencia	7 (708)	0,02 (-0,06, 0,09) I ² = 89%	No
Wu 2014	Multicomponente (educacional, conductual)	Niños y niñas con enfermedades crónicas	ECA	Tamaño del efecto (IC95%) a corto plazo Tamaño del efecto (IC95%) a largo plazo	Combinación de medidas de adherencia (registros, monitorización electrónica, observación directa, etc)	35 (4.616)	0,49 (0,32, 0,66) I ² = NA% 0,32 (0,10, 0,54) I ² = NA%	NA
Ruppar 2015	Multicomponente	Insuficiencia Cardíaca	ECA / ECC / Estudios quasi- experimentales	Tamaño del efecto (IC95%)	Indirecta (recuento pastillas) + medidas subjetivas (autoreportado) es	29	0,29 (0,09, 0,48) I ² = NA%	No

4.6 Intervenciones en el sistema sanitario: integración de nuevos profesionales

Incluimos 39 meta-análisis presentes en 10 artículos (Machado et al. 2008; Koshman et al. 2008; Carter et al. 2009; Santschi et al. 2011; Collins et al. 2011; Santschi et al. 2012; Zhong et al. 2014; Santschi et al. 2014; Viswanathan et al. 2015; Van Camp et al. 2013) que evaluaban las intervenciones para mejorar la adherencia lideradas por otros profesionales sanitarios (enfermeras y farmacéuticos) y/o intervenciones multidisciplinares con la incorporación de médicos y enfermeras (**Tabla 10**).

Los meta-análisis mostraron que las intervenciones que incorporaban a farmacéuticos mejoraban el control de la presión arterial (Santschi et al. 2014; Carter et al. 2009), disminuían las cifras de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos (Machado et al. 2008; Santschi et al. 2012; Santschi et al. 2011), y los niveles de glucosa basal y hemoglobina glicosilada (Collins et al. 2011). Las intervenciones eran efectivas tanto si las realizaban farmacéuticos clínicos como comunitarios (Carter et al. 2009). No se observaron diferencias si el farmacéutico tenía un rol de liderazgo o era un colaborador dentro del equipo sanitario (Santschi et al. 2014).

Se observó que la reducción de las cifras de presión arterial era más importante cuando la frecuencia de la intervención era de 1 vez al mes o más, comparado cuando era de menos una vez al mes (-9,1 mmHg versus -6,7 mmHg, respectivamente) (Santschi et al. 2014).

También se observó que las intervenciones que incorporaban a farmacéuticos disminuían la hospitalización por cualquier causa (OR; 0,71: IC95% 0,54-0,94) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (OR; 0,69: IC95% 0,51-0,94) (Koshman et al. 2008). Y el mismo resultado de disminución de los ingresos hospitalarios se observó con pacientes con EPOC (Zhong et al. 2014).

Encontramos un meta-análisis que incluyó tres artículos originales y que evaluó los costes de la incorporación de los farmacéuticos y observó una reducción de los costes/salud (Tamaño del efecto: 0,37; IC95 0,59, 0,15) (Zhong et al. 2014).

Dos artículos (Carter et al. 2009; Van Camp et al. 2013) han mostrado que la atención de los pacientes por las enfermeras ha dado lugar a un mejor control de la presión arterial (Carter et al. 2009), así como una mejora de la adherencia terapéutica a corto y largo plazo (Van Camp et al. 2013).

En un estudio que tenía como objetivo el desplazamiento de las tareas de atención de médicos a otros profesionales sanitarios observó que puede haber un mayor riesgo de muerte en el grupo de desplazamiento de tareas, riesgo relativo 1,23 (IC del 95%: 1,14 a 1,33), aunque los artículos primarios incluidos eran de muy baja calidad. Cuando fueron los médicos los que iniciaron el tratamiento y el personal de enfermería proporcionó el seguimiento no se encontraron diferencias en la muerte en comparación con la atención proporcionada por el médico al año, riesgo relativo 0,89 (IC del 95%: 0,59 a 1,32) (Kredo et al. 2014).

Tabla 10. Características de los meta-análisis que evalúan la integración de nuevos profesionales

Autor, año	Profesional	Problema de	Métrica	Medida de	No estudios	Resultados
		salud	meta-	adherencia	(Nº	
			análisis		participantes)	
Machado 2008	Farmacéuticos	Hiperlipidemia	Diferencia de medias	Colesterol total	19 (2.084)	-22,0 (10,4) I ² =0%
			(Desviación estándard)	LDL-colesterol	18 (1.976)	-17,5 (10,9) I ² = 0%
				HDL-colesterol	16 (1.808)	0,5 (4,8) I ² = 0%
				Triglicéridos	17 (1.838)	-21,8 (24,2) I ² = 0%
Koshman 2008	Farmacéuticos	Insuficiencia Cardíaca	Odds Ratio (IC95%)	Hospitalización por todas las causas	12 (2.026)	0,71 (0,54, 0,94) I ² = 50
				Hospitalización por insuficiencia cardíaca	5 (1.377)	0,69 (0,51, 0,94) I ² = 40
				Motalidad total	12 (2.060)	0,84 (0,61, 1,15) I ² = 19
Carter 2009	Enfermeras	НТА	Odds Ratio (IC95%)	Control de la presión arterial	8 (NA)	1,69 (1,48, 1,93) I ² = NA
			Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	16 (NA)	-4,8 (-9,6, -0,4) I ² = NA
			,	Presión arterial diastólica	15 (NA)	-3,1 (-6,0, -0,1) I ² = NA
	Farmacéuticos comunitarios	НТА	Odds Ratio (IC95%)	Control de la presión arterial	5 (NA)	2,89 (1,83, 4,55) I ² = NA
	Farmacéuticos clínicos	HTA	Odds Ratio (IC95%)	Control de la presión arterial	9 (NA)	2,17 (1,75, 2,68) I ² = NA
Santschi 2011	Farmacéuticos	Pacientes con factores de riesgo	Diferencia de Medias e intervalo de	Colesterol total	9 (1.121)	-17,4 (-25,5, - 9,22) I ² = 78%
		cardiovascular	confianza del 95%	LDL-colesterol	7 (924)	-13,4 (-23,0, - 3,8)
Collins 2011	Farmacéuticos	Pacientes	Diferencia de	Hb1Ac	14 (2.073)	I ² = 86% -0,76 (-1,06, -
	. a.maccances	diabéticos	medias (IC95%)	1.027.0	2 : (2:070)	0,47) I ² >44%
			(1033 70)	Glucosa basal	4	
						-29,3 (-35,5, - 39,5) I ² >44%
Santschi 2012	Farmacéuticos	Pacientes diabéticos	Diferencia de Medias e intervalo de	Colesterol total	8 (1.280)	-15,2 (-24,7, - 5,7)
			confianza del 95%	LDL colesterol	9 (8.078)	-11,7 (-15,8, -
				HDL colesterol	6 (826)	7,6)
				Índice de masa corporal	5 (751)	0,21 (-1,94, 2,36)
						-0,88 (-1,65, - 0,10)

Van Camp 2012	Enfermeras	Pacientes crónicos	Diferencia de Medias e intervalo de confianza del	Indirecta: intervenciones corto plazo	5 (703)	5,4 (1,7, 9,1) I ² = 0
			95%	Indirecta: intervenciones largo plazo	5 (650)	9,5 (4,7, 14,3) I ² = 0
			Odds Ratio (IC95%)	Indirecta (adherencia dicotómica): Corto plazo	6 (633)	1,6 (1,0, 2,3) I ² = 52
				Indirecta (adherencia dicotómica): largo plazo	6 (676)	1,9 (1,4, 2,6) I ² = 0
Zhong 2014	Farmacéuticos	Enfermedad Obstructiva crónica	Riesgo Relativo (IC95%)	Ingresos en el hospital	6 (684)	0,50 (0,39, 0,64) I ² = 47
			(Visitas servicios de urgencias	5 (622) 4 (743)	0,62 (0,38, 1,03) I ² = 74
				Adherencia medicamentos	, ,	1,23 (1,11, 1,36)
			Tamaño del efecto	Calidad de vida (HRQoL)	4 (584)	$I^2 = 34$
				Costes	3 (318)	-0,36 (-0,54, - 0,18) I ² = 0
			Diferencia de medias	FEV 1s	4 (576)	-0,37 (-0,59, - 0,15) I ² = 0%
						0,05 (-0,02, 0,12) I ² =0%
Santschi 2014	Farmacéuticos	HTA	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	39	-7,64 (-8,96, - 6,32) I ² = 67%
				Presión arterial diastólica	36	-3,94 (-5,05, - 2,83) I ² = 83%
	Intervención liderada por farmacéuticos	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	23	-8,5 (-10,0, - 7,0)
			(222)	Presión arterial diastólica	22	-4,6 (-5,7, -3,4)
	Farmacéuticos en colaboración			Presión arterial sistólica	16	-6,3 (-8,0, -4,5)
	con otros profesionales			Presión arterial diastólica	14	-2,8 (-4,4, -1,2)
	Frecuencia intervención: 1 vez al mes o	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	17	-9,1 (-11,4, - 6,7)
	más		(103370)	Presión arterial diastólica	16	-6,7 (-9,1, -4,4)
	Menos de una			Presión arterial sistólica	11	-6,7 (-9,1, -4,4)
	vez al mes			Presión arterial diastólica	9	-1,9 (-3,5, -0,3)
Kredo 2014	Inicio y monitorización del tratamiento por enfermeras	HIV	Riesgo relativo (IC95%)	Mortalidad	2 (39.160)	1,23 (1,14 a 1,33) I ² = 0%
	Inicio del tratamiento por el médicos seguimiento por enfermeras				2 (4.332)	0,89 (0,59 a 1,32) I ² = 0%
Viswanathban 2015	Farmacéuticos (Mediation therapy	Pacientes extrahospitalarios	Diferencia de medias (IC95%)	Número de visitas a consultas	3 (2.208)	0,05 (-0,03, 1,13) I ² =0

managment)		externas		
		Número ingresos hospitalarios	3 (2.208)	0,04 (-0,01, 0,08) I ² =0

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; ECC: Ensayos clínicos controlados; HTA: Hipertensión arterial; NA: No aportado; OR: Odds ratio; TE: Tamaño del efecto.

4.7 Combinado de intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica

Se identificaron 4 estudios que no realizaron el análisis estratificado por el tipo de intervención y combinaron los resultados de forma conjunta (Amico et al. 2006; Demonceau et al. 2013; Wu & Pai 2014; Ruppar et al. 2015).

Se mostró un efecto pequeño-moderado en incrementar la adherencia terapéutica, dicho efecto fue mayor en intervenciones que determinaban la adherencia a corto plazo que a largo plazo; (TE =0,49; IC95% 0,32 a 0,66 vs TE = 0,32; IC95% 0,10 a 0,54 respectivamente) (Wu & Pai 2014).

Tabla 11. Características de los meta-análisis que evalúan las cualquier tipo de intervención en la adherencia terapéutica

Autor, año	Intervención	Problema de	Diseño	Métrica	Medida de	No	Resultados	Sesgo de
		salud	artículos	meta-	adherencia	estudios		publicación
			incluidos	análisis				
Amico 2006	Cualquier tipo de intervención	HIV/SIDA	ECA /ECC	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado de diferentes medidas de adherencia	24	0,35 (0,20, 0,51) I ² = 68%	NA
Domenceau 2013	Multicomponente	Pacientes ambulatorios	ECA /ECC / Cross-over	Porcentaje de cambio en la medida de adherencia (IC95%)	Combionado de medidas de adherencia	87 (10.551)	12,6 (9,4, 15,8) I ² = NA	No
Wu 2014	Multicomponente (educacional, conductual)	Niños y niñas con enfermedades crónicas	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)a corto plazo Tamaño del efecto (IC95%)a largo plazo	Combinación de medidas de adherencia (registros, monitorización electrónica, observación directa, etc)	35 (4.616)	0,49 (0,32, 0,66) I ² = NA 0,32 (0,10, 0,54) I ² = NA	No
Ruppar 2015	Multicomponente	Insuficiencia Cardíaca	ECA	Tamaño del efecto (IC95%)	Indirecta (recuento pastillas) + medidas subjetivas (autoreportado) es	29 (4.285)	0,29 (0,09, 0,48) I ² = NA	No

4.8. EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES EN FUNCIÓN DE LA PATOLOGÍA

4.8.1 Salud mental

Se han identificado cuatro artículos que sintetizan la evidencia existente sobre las intervenciones dirigidas a incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con trastornos de salud mental (Roter et al. 1998; Nosé et al. 2003; Medic et al. 2012; Kishimoto et al. 2013) (Tabla 12).

Las intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica mostraron tener un "pequeño/moderado" efecto en los pacientes con problemas de salud mental (Roter et al. 1998). Este efecto fue más importante en la reducción de la utilización de los servicios. Las mejoras fueron producidas por intervenciones educativas y sistemas de recordatorios.

El artículo de Nosé y col (Nosé et al. 2003), realizado en pacientes con trastorno mental severo y que incluyó 24 estudios, las intervenciones educativas tuvieron un "moderado" efecto en incrementar la adherencia terapéutica (TE = 0.49). En 4 estudios la intervención se realizó a miembros de la familia y la magnitud del efecto fue "grande (TE = 0.82). El análisis de subgrupos mostró un mayor efecto en estudios con un corto periodo de seguimiento (<6 meses) (TE = 0.45) que en los estudios con un periodo de seguimiento superior a 6 meses (TE = 0.29).

El artículo de Medic y col (Medic et al. 2012) evaluó el efecto de la reducción de la complejidad del tratamiento en la adherencia terapéutica, incluyeron 12 estudios, 4 de ellos realizados en pacientes con epilepsia, 5 en pacientes con esquizofrenia y 3 en depresión. Las variables respuesta evaluadas fueron la tasa de adherencia y persistencia . La adherencia se define como el número total de días de toma de medicación de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el periodo de seguimiento (Dilla et al. 2009). La persistencia se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico (Dilla et al. 2009). La tasa de adherencia y de persistencia se calculan dividiendo el número de días que el paciente ha sido adherente o persistente respectivamente, entre el número de días del periodo de seguimiento (en este caso, 360 días) (Dilla et al. 2009). El tamaño del efecto determinado en 4 estudios (3 estudios en depresión y uno en esquizofrenia) que evaluaron la tasa de adherencia fue pequeño/moderado (TE = 0,35). Cuando se determinó la persistencia dicho efecto continuó siendo pequeño/moderado (T = 0,41).

El artículo de Kishimoto (Kishimoto et al. 2013) sintetizó la evidencia existente que evaluaba la eficacia de los tratamientos antipsicoticos *depot* comparados con la medicación oral para prevenir las recaidas en pacients con esquizofrenia. No se encontraron diferencias significativas entre la medicación inyectable *depot* y la medicación oral (RR = 0,93; IC95% 0,71 – 1,07). No obstante, en los estudios que utilizaban la primera generación de antipsicóticos *depot* (10 estudios, RR = 0,82, IC95%:0,69–0,97, P = 0,02) y aquellos publicados antes del 1991 (8 estudios de fluphenazina-depot ; RR = 0,79, IC95% CI: 0,65–0,96, P = 0,02) los antipsicóticos *depot* fueron superiores a la medicación oral en prevenir las recaidas.

Tabla 12. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con enfermedades mentales

Autor, año	Intervención	Problema de	Métrica	Variable	No	Resultados	
		salud	meta-	respuesta	estudios		
			análisis				
Roter 1998	Multicomponente	Enfermedades psiquiátricas	TE	Resultados en salud Indirectas Subjetivas Utilización	6 3 7 13	0,17 0,24 0,22 0,32	
Nosé 2003	Educacional	Trastorno Mental Severo	TE (IC95%)	Combinado diferentes medidas de adherencia	7 (895)	0,49 (0,30, 0,67) I ² = NA	
	Terapia familiar				4 (192)	0,82 (0,51, 1,14) I ² = NA	
Medic 2013	Reducción de la complejidad del tratamiento	Enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia + depresión)	TE (IC95%)	Tasa de adherencia	4	0,35 (0,30, 0,41) I ² = NA	
		Enfermedades psiquiátricas crónicas	TE (IC95%)	Persistencia, cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción)	3	0,41 (0,34, 0,48) I ² = NA	
Kishimoto 2014	Antipsicóticos depot	Esquizofrénia	RR (IC95%)	Recaídas	21 (5.176)	0,93 (0,71, 1,07) I ² = 57%	

4.8.2 Hipertensión arterial

Se han incluido 8 artículos que evalúan diferentes estrategías para incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial (Roter et al. 1998; Mahtani et al. 2011; Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015; Santschi et al. 2011; Srivastava et al. 2013). Entre las estrategías evaluadas encontramos educacional, reducción de la complejidad del tratamiento, intervenciones en el envasado e intervenciones multicomponentes (Tabla 13).

La mayoría de las intervenciones incluidas en el artículo de Roter y col fueron conductuales y mostró que tuvieron un importante efecto (TE = 0.76) en el incremento de la adherencia terapéutica, además de un "moderado" efecto en la utilización de los servicios de salud (TE = 0.31), y obtuvieron un "pequeño" pero significativo efecto (TE = 0.16) en el control de la presión arterial (Roter et al. 1998).

La reducción de la complejidad del tratamiento ha mostrado tener un efecto positivo en incrementar la adherencia terapéutica, las pautas de una vez al día comparadas con las de múltiples veces al día mostraron significativante mayor adherencia (Srivastava et al. 2013).

La estrategía educacional ha mostrado ha mostrado un incremento significativo en la adherencia terapéutica (TE = 0,78; IC95%:0,72, 0,83) (Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004). Cuando se realizó formación educativa a los profesionales de la salud se produjo una mejoría en el control de la presión arterial, no obstante este control fue menor que cuando estas formación se dirige a los pacientes (Santschi et al. 2011).

En el artículo de Takiya y col. (Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004) no se encontró un incremento de la adherencia terapéutica en las intervenciones conductuales (TE = 0,04; IC95% -0,01, 0,09) y en las combinadas (conductuales + educativas) (TE = 0,02; IC95% -0,06, 0,16).

El artículo de Carter y col (Carter et al. 2009) evaluó el impacto de incorporar enfermeras y farmacéuticos en las intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica. Los resultados mostraron que las intervenciones realizadas por farmacéuticos comunitarios fueron efectivas en controlar la presión arterial (TE = 0,59; IC95% 0,33, 0,84), al igual que las intervenciones realizadas por farmacéuticos clínicos (TE = 0,43; IC95% 0,31, 0,54). Este efecto fue mayor que el

detectado en las intervenciones en las que intervenieron las enfermeras (TE = 0.29; IC95% 0.22, 0.36).

Las intervenciones multicomponentes impartidas por farmacéuticos (Carter et al. 2009; Santschi et al. 2011), así como las intervenciones dirigidas a la reducción de la complejidad del tratamiento (Srivastava et al. 2013) han mostrado ser efectivas en mejorar la adherencia terapéutica y en un mejor control de la presión arterial. Sin embargo, las intervenciones en el envasado no han logrado un mejor control de la presión arterial sistólica y diastólica (Mahtani et al. 2011; Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015).

Tabla 13. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con hipertensión arterial

Autor, año	Intervención	Problema de salud	Métrica meta- análisis	Variable respuesta	No estudios	Resultados
Roter 1998	Multicomponente	НТА	TE (IC95%)	Resultados salud Directa Indirecta Subjetivas Utilización	23 8 11 11 21	0,16 0,23 0,76 0,15 0,32
Takiya 2004	Educacional	НТА	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado de medidas indirectas de adherencia	3 (207)	0,78 (0,72, 0,83) I ² = 99%
	Multicomponentes (educacionales y conductuales)		TE (IC95%)		7 (708)	0,02 (-0,06, 0,09) I ² = 89%
	Conductual				14 (1.531)	0,04 (-0,01, 0,09) I ² = 0%
Carter 2009	Multicomponente impartida por enfermeras	НТА	OR (a TE) (IC95%) Diferencia de medias (IC95%)	Control de la presión arterial Presión arterial sistólica	8 (NA) 16 (NA)	0,29 (0,22, 0,36) $I^2 = NA$ -4,8 (-9,6, -0,4) $I^2 = NA$
				Presión arterial diastólica	15 (NA)	-3,1 (-6,0, -0,1) I ² = NA
	Multicomponente impartida por farmacéuticos comunitarios	НТА	OR (a TE) (IC95%)	Control de la presión arterial	5 (NA)	0,59 (0,33, 0,84) I ² = NA
	Multicomponente impartida por farmacéuticos clínicos	НТА	Odds Ratio (IC95%)	Control de la presión arterial	9 (NA)	0,43 (0,31, 0,54) I ² = NA
Santschi 2011	Intervención educativa impartida por farmacéuticos a los pacientes	НТА	Diferencia Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial Sistólica Presión arterial diastólica	17 (NA) 17 (NA)	-7,7 (-9,9, -5,5) -3,9 (-5,5, -2,2)
	Intervención educacional impartida por farmacéuticos a los profesionales	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial Sistólica Presión arterial diastólica	2 (NA) 2 (NA)	-6,8 (-14,5, -1,0) -0,1 (-5,8, 0,7)
	de la salud			uiastolica		

Autor, año	Intervención	Problema de	Métrica	Variable	No estudios	Resultados
		salud	meta-	respuesta		
			análisis			
Mahtani 2011	Envases con recordatorios" para la	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	2 (153)	-1,01 (-2,22, 0,20)
	medicación que incorporan una fecha u hora en el envase para tomar una medicación		,	Presión arterial diastólica)	2 (153)	-0,72 (-0,83, -0,60)
Srivastava 2013	Reducción dosis	НТА	TE (IC95%)	Cumplimentación	NA (NA)	$0,49 (0,16, 0,82)$ $I^2 = 0\%$
Santschi 2014	Farmacéuticos	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	39	-7,64 (-8,96, -6,32) I ² = 67%
				Presión arterial diastólica	36	-3,94 (-5,05, -2,83) I ² = 83%
	Intervención liderada por farmacéuticos	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	23	-8,5 (-10,0, -7,0)
				Presión arterial diastólica	22	-4,6 (-5,7, -3,4)
	Farmacéuticos en colaboración con			Presión arterial sistólica	16	-6,3 (-8,0, -4,5)
	otros profesionales			Presión arterial diastólica	14	-2,8 (-4,4, -1,2)
	Frecuencia intervención: 1 vez al mes o más	НТА	Diferencia de medias (IC95%)	Presión arterial sistólica	17	-9,1 (-11,4, -6,7)
			,	Presión arterial diastólica	16	-6,7 (-9,1, -4,4)
	Menos de una vez al mes			Presión arterial sistólica	11	-6,7 (-9,1, -4,4)
				Presión arterial diastólica	9	-1,9 (-3,5, -0,3)
Conn 2015	Intervención conductual en el envasado	НТА	TE (a OR)	Presión arterial diastólica	5 (NA)	1,78 (0,80, 3,97) I ² = 87
				Presión arterial sistólica	5 (NA)	2,12 (0,88, 5,10) I ² = 87

4.8.3 Diabetes Mellitus

Se identificaron 5 artículos que evaluaron diferentes estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes (Lindenmeyer et al. 2006; Mahtani et al. 2011; Collins et al. 2014; Santschi et al. 2012; Han et al. 2012) (Tabla 14). Las estrategias evaluadas fueron educativas impartidas por diferentes profesionales (farmacéuticos, enfermeras, educadores)(Vermeire et al. 2005), envases recordatorios (Mahtani et al. 2011), intervenciones multicomponentes realizadas por farmacéuticos (Collins et al. 2011; Santschi et al. 2012) e intervenciones basadas en la reducción de la complejidad del tratamiento (Han et al. 2012). La variable respuesta más frecuentemente estudiada fue la hemoglobina glicosilada (Vermeire et al. 2005; Mahtani et al. 2011; Collins et al. 2011; Han et al. 2012), un artículo reportó como variables respuestas el perfil lipídico y el índice de masa corporal (Santschi et al. 2012).

El artículo de Vermeire y col (Vermeire et al. 2005) evaluó los efectos de las intervenciones educativas para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento en personas con diabetes mellitus tipo 2. Las intervenciones educativas mostraron un efecto "muy pequeño" en el control metabólico (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control <0,5). El mayor efecto lo encontraron cuando la intervención era realizada por educadores (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control:-0,47; -0,36, -0,10 respectivamente).

El meta-análisis de Han y col (Han et al. 2012) concluyó que el uso de combinaciones de dosis fijas, con agentes hipoglucemiantes se asoció con una menor HbAlc y una adherencia más alta en comparación con la administración conjunta de doble terapia en pacientes con diabetes tipo 2. Los meta-análisis evaluados mostraron resultados muy heterogéneos con un pequeño efecto sobre las variables evaluadas.

Los mayores descensos en los niveles de Hb1Ac los mostraron las intervenciones multicomponentes realizadas por farmacéuticos (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control = -0,76; IC95% -1,06, -0,47) (Collins et al. 2011) y los envases recordatorios (diferencia de medias en los niveles de Hb1Ac entre el grupo intervención y control 0,72; IC95% -0,83, -0,60) (Mahtani et al. 2011).

Tabla 14. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con diabetes mellitus

Autor, año	Intervención	Problema de salud	Métrica meta- análisis	Variable respuesta	No estudios	Resultados
Vermeire 2005	Educativa global	Diabetes	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	9 (1.192)	-0,49 (-0,73,-0,25) I ² = 86%
	Educativa imartida por farmacéuticos	Diabetes	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	4 (666)	-0,36 (-1,24,-0,17)
	Educativa imartida por enfermeras	Diabetes	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	2 (300)	-0,10 (-0,12, -0,08)
	Educativa imartida por educadores	Diabetes	Diferencia de Medias (IC95%)	HbA1c	4 (420)	-0,47 (-0,71,- 0,23)
Mahtani 2011	Envases con recordatorios" para la medicación que incorporan una fecha u hora en el envase para tomar una medicación	Diabetes	Diferencia de medias (IC95%)	HbA1c	2 (148)	-0,72 (-0,83, -0,60)
Collins 2011	Mutlicomponente impartida por farmacéuticos	Diabetes	Diferencia de medias (IC95%)	Hb1Ac Glucosa basal	14 (2.073)	-0,76 (-1,06, -0,47) I ² >44% -29,3 (-35,5, -39,5) I ² >44%
Han 2012	Una dosis-fija combinada versus terapia dual	Diabetes	Diferencia de medias (IC95%)	Hb1Ac	10 (70,573)	-0,53% (-0,78, - 0,28)
	coadministrada			Indirectas (Tasa de posesión de la medicación)		8,6% (1,6, 15.6)
Santschi 2012	Mutlicomponente impartida por farmacéuticos	Diabetes	Diferencia de medias (IC95%)	Colesterol total	8 (1.280)	-15,2 (-24,7, -5,7) I ² = 75%
				LDL colesterol	9 (8.078)	-11,7 (-15,8, -7,6) I ² = 40%
				HDL colesterol	6 (826)	0,21 (-1,94, 2,36) I ² = 71%
				Índice de masa corporal	5 (751)	-0,88 (-1,65, -0,10) I ² = 92%

4.8.4 Dislipemia

Se han identificado dos artículos (Peterson et al. 2003a; Machado et al. 2008) que han realizado 6 meta-análisis para evaluar las intervenciones que incrementan la adherencia terapéutica (**Tabla 15**). En total se han incluido 27 artículos originales.

El artículo de Peterson y col (Peterson et al. 2003a) incluyó 4 artículos originales con 3.077 participantes. Clasificaron las intervenciones en educacionales, conductuales y en multicomponente (educacionales + conductuales). No identificaron ningún estudio con intervenciones educacionales aisladas. Las intervenciones conductuales fueron las más frecuentes y consistieron en cambios en la dosificación, cambios en la medicación, y en sistemas de recordatorios. El efecto detectado en incrementar la adherencia fue "pequeño" tanto en las intervenciones conductuales como en las multicomponentes.

El artículo de Machado y col. (Machado et al. 2008) cuantificaron el impacto de las intervenciones realizadas por farmacéuticos para incrementar la adherencia terapéutica medida con el perfil lipídico. El tipo de intervención que se realizó más frecuentemente fue la educativa (78% de los estudios). De las 71 variables respuestas incluidas, 40 de ellas (44%) mostraron diferencias significativas entre la intervención realizada por los farmacéuticos y la del grupo control. Las intervenciones realizadas por los farmacéuticos mostraron una reducción significativa en los niveles de colesterol total en pacientes con dislipemia, no obstante no se encontraron diferencias en los otros parámetros del perfil lipídico (LDL, HDL y triglicéridos).

Tabla 15. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con dislipemia

Autor año	Intervención	Problema de	Métrica	Variable	No	Resultados
publicación		salud	meta-	respuesta	estudios	
			análisis			
Peterson 2003	Conductuales	Dislipemia	TE (IC95%)	Medidas indirectas de adherencia	5 (2.915)	0,14 (0,10, 0,17) I ² = 43%
	Multicomponente (educacional y conductual)	Dislipemia	TE (IC95%)	Medidas indirectas de adherencia	2	0,03 (-0,13, 0,18) I ² = 0%
Machado 2008	Multicomponente realizada por farmacéuticos	Hiperlipidemia	Diferencia de medias (Desviación estándard)	Colesterol total	19 (2.084) 18 (1.976)	-22,0 (10,4) I ² =0% -17,5 (10,9)

				$I^2 = 0\%$
		HDL-colesterol	16 (1.808)	0,5 (4,8) I ² = 0%
		Triglicéridos	17 (1.838)	-21,8 (24,2) I ² = 0%

4.8.5 Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

Se identificaron 11 artículos (Hart et al. 2010; de Bruin et al. 2010; Mbuagbaw et al. 2015; Simoni et al. 2006; Amico et al. 2006; Finitsis et al. 2014; Wald et al. 2015; Langebeek & Nieuwkerk 2015; Mbuagbaw et al. 2013; Nachega et al. 2014; Kredo et al. 2014; Tim Mathes et al. 2014) que evaluaron diferentes intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con HIV/SIDA **(Tabla 16)**. Finalmente, tras excluir los meta-análisis solapados (anexo 3), quedaron 9 artículos (Amico et al. 2006; Hart et al. 2010; Finitsis et al. 2014; Langebeek & Nieuwkerk 2015; Simoni et al. 2006; Nachega et al. 2014; Kredo et al. 2014) con 23 meta-análisis.

El meta-análisis de Amico y col (Amico et al. 2006) incluyó 24 intervenciones para promover la adherencia antirretroviral hubo un "pequeño" pero significativo efecto (TE = 0.35; odds ratio [OR] = 1.88; p <0.05), que fue mayor en los estudios que reclutaron participantes con problemas de adherencia (TE = 0.62; odds ratio [OR] = 3.07). Centrarse únicamente en los ECA, Simoni et al. (Simoni et al. 2006) encontró que en 19 estudios, se incrementó la adherencia en el grupo intervención comarado cn el control (OR = 1.50; IC 95%, 1.16-1.94) y así como la carga viral indetectable (OR = 1.25; IC 95%, 0.99-1.59).

El tratamiento observado directo (TOD) es otra estrategia de intervención que consiste en la observación directa del tratamiento, en la cual una persona entrenada y supervisada observa al paciente mientras este ingiere los comprimidos. Un meta-análisis que incluyó 17 estudios y 3.169 pacientes incluidos hasta el año 2009 (Hart et al. 2010) evaluó el TOD con la toma auto-administrada de medicamentos observó un incremento del 24% (RR = 1,24: 1,08 - 1,41; I2 = 80%) de la carga viral indetectable y un incremento del 17% (RR = 1,17: 1,03 - 1,32; I2 = 63%).

Los sistemas de recordatorios tecnológicos han sido ampliamente estudiados en esta población. Finitsis y col (Finitsis et al. 2014) incluyó 8 artículos (9 intervenciones) y encontró un "pequeño" efecto en el incremento de la adherencia terapéutica (TE = 0,18: 0,09, 0,27), dicho efecto se ha incrementado cuando los recordatoris coinciden con las tomas, los mensajes son personalizados o bidireccionales. El artículo de Mathes y col. encontró una reducción no significativa de la mortalidad .

Otra de las estrategias estudiadas es la simplificación del tratamiento. En la acutalidad la Terapia AntirRetroviral (TAR) inicial es una combinación de 3 fármacos, que incluya 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y otro de distinta familia. Tres de las pautas recomendadas, todas las cuales tienen un inhibidor de la integrasa (INI) como tercer fármaco, se consideran preferentes, y otras siete, basadas en un INI, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), como alternativas (Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan et al. 2015). El artículo de Nachega y col (Nachega et al. 2014) realizó un meta-análisis para evaluar el impacto de la toma de TAR una vez al día versus 2 veces al día en la adherencia terapéutica así como los resultados virológicos. Encontró un incremento de la adherencia terapéutica, sin alteración en la carga viral indetectable.

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. El estudio de Langebeek y col (Langebeek & Nieuwkerk 2015) evaluaron el efecto de la monitorización electrónica de toma de la medicación con feed-back a los pacientes, incluyeró 13 estudios, encontrando que la adherencia fue mayor en el grupo intervención que el grupo control (Tamaño del efecto: 0,51; IC95% 0,31 – 0,71), También se observó en el grupo intervención un incremento de la carga viral indetectable (OR: 1,35; IC95% 1,12 - 1,63).

Entre las intervenciones en la organización del sistema sanitario, un meta-análisis que tenía como objetivo evaluar la calidad de la iniciación y el mantenimiento de la atención del VIH/SIDA en modelos que desplazan las tareas de atención de médicos a otros profesionale sanitarios, observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de desplazamiento de tareas, riesgo relativo 1,23 (IC del 95%: 1,14 a 1,33). Cuando fueron los médicos los que iniciaron el tratamiento y el personal de enfermería proporcionó el seguimiento no se encontraron diferencias en la muerte en comparación con la atención proporcionada por el médico al año, siendo el riesgo relativo de 0,89 (IC del 95%: 0,59 a 1,32) (Kredo et al. 2014).

Se identificaron 11 artículos (Hart et al. 2010; de Bruin et al. 2010; Mbuagbaw et al. 2015; Simoni et al. 2006; Amico et al. 2006; Finitsis et al. 2014; Wald et al. 2015; Langebeek & Nieuwkerk 2015; Mbuagbaw et al. 2013; Nachega et al. 2014; Kredo et al. 2014; Tim Mathes et al. 2014) que evaluaron diferentes intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica en pacientes con HIV/SIDA **(Tabla 16)**. Finalmente, tras excluir los meta-análisis solapados (anexo 3), quedaron 9 artículos (Amico et al. 2006; Hart et al. 2010; Finitsis et al. 2014; Langebeek & Nieuwkerk 2015; Simoni et al. 2006; Nachega et al. 2014; Kredo et al. 2014) con 23 meta-análisis.

El meta-análisis de Amico y col (Amico et al. 2006) incluyó 24 intervenciones para promover la adherencia antirretroviral hubo un "pequeño" pero significativo efecto (TE = 0.35; odds ratio [OR] = 1.88; p <0.05), que fue mayor en los estudios que reclutaron participantes con problemas de adherencia (TE = 0.62; odds ratio [OR] = 3.07). Centrarse únicamente en los ECA, Simoni et al. (Simoni et al. 2006) encontró que en 19 estudios, se incrementó la adherencia en el grupo intervención comparado con el grupo control (OR = 1.50; IC 95%, 1.16-1.94) y así como la carga viral indetectable (OR = 1.25; IC 95%, 0.99-1.59).

El tratamiento observado directo (TOD) es otra estrategia de intervención que consiste en la observación directa del tratamiento, en la cual una persona entrenada y supervisada observa al paciente mientras este ingiere los comprimidos. Un meta-análisis que incluyó 17 estudios y 3.169 pacientes incluidos hasta el año 2009 (Hart et al. 2010) evaluó el TOD con la toma auto-administrada de medicamentos observó un incremento del 24% (RR = 1,24: 1,08 - 1,41; I2 = 80%) de la carga viral indetectable y un incremento del 17% (RR = 1,17: 1,03 - 1,32; I2 = 63%).

Los sistemas de recordatorios tecnológicos han sido ampliamente estudiados en esta población. Finitsis y col (Finitsis et al. 2014) incluyó 8 artículos (9 intervenciones) y encontró un "pequeño" efecto en el incremento de la adherencia terapéutica (TE = 0,18: 0,09, 0,27), dicho efecto se ha incrementado cuando los recordatorios coinciden con las tomas, los mensajes son personalizados o bidireccionales. El artículo de Mathes y col. encontró una reducción no significativa de la mortalidad .

Otra de las estrategias estudiadas es la simplificación del tratamiento. En la actualidad la Terapia AntirRetroviral (TAR) inicial es una combinación de 3 fármacos, que incluya 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y otro de distinta familia. Tres de las pautas recomendadas, todas las cuales tienen un inhibidor de la integrasa (INI) como tercer fármaco, se consideran preferentes, y otras siete, basadas en un INI, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), como alternativas (Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan et al. 2015). El artículo de Nachega y col (Nachega et al. 2014) realizó un meta-análisis para evaluar el impacto de la toma de TAR una vez al día versus 2 veces al día en la adherencia terapéutica así como los resultados virológicos. Encontró un incremento de la adherencia terapéutica, sin alteración en la carga viral indetectable.

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. El estudio de Langebeek y col (Langebeek & Nieuwkerk 2015) evaluaron el efecto de la monitorización electrónica de toma de la medicación con feed-back a los pacientes, incluyeron 13 estudios, encontrando que la adherencia fue mayor en el grupo intervención que el grupo control (Tamaño del efecto: 0,51; IC95% 0,31 – 0,71), También se observó en el grupo intervención un incremento de la carga viral indetectable (OR: 1,35; IC95% 1,12 - 1,63).

Entre las intervenciones en la organización del sistema sanitario, un meta-análisis que tenía como objetivo evaluar la calidad de la iniciación y el mantenimiento de la atención del VIH/SIDA en modelos que desplazan las tareas de atención de médicos a otros profesionales sanitarios, observó un mayor riesgo de muerte en el grupo de desplazamiento de tareas, riesgo relativo 1,23 (IC del 95%: 1,14 a 1,33). Cuando fueron los médicos los que iniciaron el tratamiento y el personal de enfermería proporcionó el seguimiento no se encontraron diferencias en la muerte en comparación con la atención proporcionada por el médico al año, siendo el riesgo relativo de 0,89 (IC del 95%: 0,59 a 1,32) (Kredo et al. 2014).

Tabla 16. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con HIV/SIDA

Autor, año	Población	Métrica	Medida de	No estudios	Intervención	Resultados
		meta-	adherencia	(nº		
		análisis		participantes)		
Amico 2006	HIV/SIDA HIV/SIDA pobre	Tamaño del efecto (IC95%) Tamaño del efecto	Combinado medidas de adherencia Combinado medidas de	24	Combinado de diferentes intervenciones (educativas, conductuales, multicomponentes)	0,34 (0,20, 0,51) I ² = 67% 0,62 (0,42, 0,82) I ² = NA
	adherencia	(IC95%)	adherencia			
Simoni 2006	HIV/SIDA pobre adherencia	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado medidas de adherencia	4 (NA)	Combinado de diferentes intervenciones (educativas, conductuales, multicomponentes)	0,41 (0,09, 0,72) I ² = NA
	HIV/SIDA	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado medidas de adherencia	8 (NA)	Combinado de diferentes intervenciones Seguimiento<60 días	0,22 (0,02, 0,42) I ² = NA 0,26 (-0,05, 0,57)
					Seguimiento > 60 días	$I^2 = NA$
	HIV/SIDA	Tamaño del efecto (IC95%)	Combinado medidas de adherencia	15 (NA)	Intervenciones conductuales	$0.16 (0.02, 0.31)$ $I^2 = NA$
			Carga viral indetectable	12 (NA)		0,14 (-0,01, 0,29 I ² = NA
	HIV / SIDA	OR (a TE)	Medidas indirectas adherencia	7 (NA)	Entrega material didáctico sobre la medicación	0,34 (0,12, 0,57) I ² = NA% 0,19 (0,02, 0,36)
			ARN del HIV indetectable	7 (NA)		$I^2 = NA\%$
Hart 2010	HIV / SIDA	Riesgo Relativo (RR) (IC95%)	Carga viral indetectable	14 (2.531)	Observación directa toma dosis (DOT-HAART)	1,24 (1,08, 1,41)
		Diferencia de medias	Recuento de CD4	1 3 (2.024)		43 cél/µl (12, 74)
		Riesgo Relativo (RR) (IC95%)	Indirecto (recuento de pastillas)	6 (891)		1,17 (1,03, 1,32)
Mathes 2014	HIV / SIDA	Riesgo relativo (RR) (IC95%)	Mortalidad		Recordatorios telefónicos SMS	0,75 (0,44-1,26)
Finitsis 2014	HIV / SIDA	Odds ratio (IC95%)	Combinado medidas de adherencia (carga viral, recuento	9 (1,785)	Recordatorios mediante mensajes Recordatorios	0,18 (0,09, 0,27) I ² = NA 0,30 (0,04, 0,56) I ² = NA
			pastillas, autoreportad, CD4)	4	coincidiendo con la toma	0,29 (0,02, 0,56) I ² = NA
				3	Mensajes personalizados	0,25 (0,11, 0,39) I ² = NA
				5	Comunicación	

					bidireccional	
Kredo 2014	HIV / SIDA	Riesgo relativo (IC95%)	Mortalidad	2 (39.160)	Inicio y monitorización del tratamiento por enfermeras	1,23 (1,14 a 1,33) I ² = 0%
				2 (4.332)	Inicio del tratamiento por el médicos seguimiento por enfermeras	0,89 (0,59 a 1,32) I ² = 0%
Nachega 2014	HIV / SIDA	Diferenciade medias (IC95)	Adherencia terapéutica (recuento de pastillas, MEMS)	19 (6.312)	Un dosis vs dos dosis	2,55 (1,23, 3,87) I ² =60%
			Carga viral indetectable	18 (5.871)		1,01 (0,99, 1,03) I ² =0%
Langebeek 2015	HIV / SIDA	Tamaño del efecto (IC95%)	Indirecta (porcentaje de dosis prescritas tomadas)	14	Monitorización electrónica de toma de la medicación con Feed-back a los pacientes	0,51 (0,31, 0,71) I ² = 53% 0,17 (0,06, 1,63) I ² = 78%
			ARN del HIV indetectable	14		

4.8.6 Tuberculosis

Dos artículos evaluaron la eficacia del tratamiento de observación directa (TOD) para mejorar el cumplimiento del tratamiento de la tuberculosis en comparación con el tratamiento auto-administrado con diferentes variables respuesta (fallo en el tratamiento, recaída, resistencia adquirida, curación y finalización del tratamiento) (Pasipanodya & Gumbo 2013; Karumbi & Garner 2015) (Tabla 17). La intervención se realiza por medio de los profesionales sanitarios, miembros de la familia o miembros de la comunidad que observan directamente a las personas cuando toman sus medicamentos antituberculosos. Las tasas de curación de la tuberculosis son bajas cuando el paciente se auto-administra la medicación en todos los estudios (rango de 41% a 67%), y el TOD no mejoró sustancialmente esta (RR 1.08, IC 95%: 0,91 a 1,27) (Karumbi & Garner 2015). Además, no se encontró un menor fallo en el tratamiento, recaída o resistencia adquirida con el TOD (Pasipanodya & Gumbo 2013). En los análisis de subgrupos no se encontró una mayor eficacia si la observación se realizaba en el domicilio, o si la realizaba un familiar o un miembro de la comunidad (Pasipanodya & Gumbo 2013).

Cuando se evaluó la frecuencia de contacto (monitorización) con los servicios de salud del grupo control o auto-administrado, no se modificó sustancialmente el porcentaje de pacientes que finalizaron el tratamiento (Auto-tratamiento: RR monitorización mensual 1,12, 95% 0,95-1,31; cada dos semanas: RR 0.99, 95% 0.87 a 1.14); RR de seguimiento semanal 1,04, 95% 0,74-1,46) (Karumbi & Garner 2015). La finalización del tratamiento mostró un patrón similar, que va desde 59% a 78% en los grupos de auto-administrado y observación directa (RR 1.07, IC 95% 0,96-1,19) (Karumbi & Garner 2015).

Tabla 17. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con tuberculosis

Autor, año	Población	Métrica	Medida de	No estudios	Intervención	Resultados
		meta-	adherencia	(nº		
		análisis		participantes)		
Pasipanodya 2013	Tuberculosis	Diferencia de riesgo (IC95%)	Fallo en el tratamiento	10 (12.001)	Observación directa toma dosis	0,0 (-0,01, 0,01) I ² = 0%
		(1000 /0)	Recaida	3 (1.091)		0,01 (-0,03, 06) I ² = 67%
			Resistencia adquirida	2 (947)		0,0 (-0,01, 0,01) I ² = 69%
Liu 2014 (Liu et al. 2014)	Tuberculosis	Riesgo relatio (IC95%)	Cura o finalización de tratamiento	ECA	3 (778)	Recordatorios
Karumbi 2015	Tuberculosis	Riesgo relativo (IC95%)	Curación	5 (1.645)	Observación directa toma dosis	1,08 (0,91, 1,27) I2 = 68%
		(1033 %)		4 (1.556)	Obsevación en el domicilio comparado observación clínica	1,02 (0,88, 1,18) I2 = 50%
				2 (1.493)	Observación "community" vs observador familiar	1,02 (0,86, 1,21) I2 = 51%
				2 (900)	Visitas mensuales al servicio de salud	1,15 (1,06 a 1,25)
				1 (497)	Visitas cada dos semanas	0,96 (0,83 a 1,12)
				2 (248)	Visitas cada semana	0,90 (0.68 a 1,21)
			Finalización del tratamiento	6 (1839)	Observación directa toma de dosis	1,07 (0,96-1,19)

4.8.7 Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Se identificaron 4 artículos (Devine & Pearcy 1996; Devine 1996; Roter et al. 1998; Zhong et al. 2014) que revisaron los resultados de estudios de intervenciones que promovían la adherencia en paientes con asma y EPOC (Tabla 18).

Devine y col (Devine 1996) realizó un metanálisis que incluyó 31 estudios publicados entre 1972 hasta 1993 sobre el efecto de la atención psicoeducativa (educacional, desarrollo de habilidades de comportamiento, terapia cognitiva, y/o apoyo/ asesoramiento no conductual) en adultos con asma. El 58% de los estudios los participantes fueron asignados de forma aleatoria al grupo intervención o control. Encontraron efectos estadísticamentes significativos en la mejoría de aparición de ataques de asma (TE = 0,56), el volumen respiratorio dinámico (TE = 0,34), en el flujo espiratorio máximo (TE = 0,29), el estado funcional (TE = 0,46), la adherencia al tratamiento (TE = 0,78), la utilización de servicios de salud (TE = 0,29), y en una mejoría en los conocimientoes en la utilización del inhalador (TE = 1,02).

Devine y col (Devine & Pearcy 1996) realizaron otro meta-análisis que incluyó 65 estudios que evaluó el efecto de una intervención psicoeducativa en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los estudios se publicaron entre 1954 y 1994. Sólo el 34% de los estudios tenían los sujetos que fueron asignados al azar a la condición de tratamiento, y sólo el 15% de los estudios tenían un grupo de control de tipo placebo. Los análisis mostraron que la intervención psicoeducativa tenía efectos beneficiosos, estadísticamente significativos, en el bienestar psicológico (TE = 0,58), resistencia (TE = 0,77), el estado funcional (TE = 0,63), VO2 (TE = 0,56), dísnea (TE = 0,71), y adherencia terapéutica (TE = 1,76).

Roter y col. Revisaron los resulados de los estudios que evaluaban las intervenciones dirigidas a promover la adherencia en pacientes crónicos (Roter et al. 1998), incluyendo el asma. Encontró un "pequeño" efecto en mejorar los resultados en salud (TE = 0,10).

Zhong y col (Zhong et al. 2014) realizaron una revisión que incluyó 14 estudios, de los cuales 8 eran ensayos clínicos aleatorizados (1.327 pacientes) en los que la atención realizada por los farmacéuticos se comparó con la atención habitual. Los resultados indicaron que la atención realizada por los farmacéuticos se asoció con una reducción significativa en el riesgo de ingresos hospitalarios con un riesgo relativo de 0,50 (IC95% 0,39-0,64). Sin embargo, no se encontraron efectos significativos en la

reducción en las visitas al servicio de urgencias o en la función pulmonar. Además, el cuidado farmacéutico mejora el cumplimiento de la medicación de los pacientes RR) 1,23 (IC95%: 1,11 a 1,36), además de una reducción de costos relacionados con la salud TE= -0,37 (IC95%: -0,59 a -0,15).

Tabla 18. Características de los meta-análisis que evalúan las intervenciones para aumentar la adherencia en pacientes con EPOC / asma

Autor, año	Población	Métrica	Medida de	No estudios	Intervención	Resultados
		meta-	adherencia	(nº		
		análisis		participantes)		
Devine 1996	Asma	Tamaño del efecto	Reagudizaciones asma Volumen dinámico respiratorio	11 (NA) 10 (NA)	Atención psicoeducativa (educación, desarrollo de habilidades de comportamiento,	0.56 $I^2 = NA$ 0.34 $I^2 = NA$
			Tasa de flujo espiratorio máximo	6 (NA)	terapia cognitiva, y / o apoyo / asesoramiento no conductual)	0,29 I ² = NA
			Estado funcional	4 (NA)		$0,46$ $I^2 = NA$
			Adherencia al régimen de tratamiento	7 (NA)		0,78 I ² = NA
			Utilización de servicios de salud	10 (NA)		0,29 I ² = NA
			Conocimiento en la utilización del inhalador	4 (NA)		1,02 I ² = NA
Devine 1996	EPOC	Tamaño del efecto	Bienestar psicológico	13 (NA)	Atención psicoeducativa (educación,	0,58 I ² = NA
			Resistencia	13 (NA)	desarrollo de habilidades de	$0,77$ $I^2 = NA$
			Estado funcional	8 (NA)	comportamiento, terapia cognitiva, y / o apoyo /	0,63 I ² = NA
			VO2	5 (NA)	asesoramiento no conductual)	0,56 I ² = NA
			Disnea	10 (NA)		0,71 I ² = NA
			Adherencia	2 (NA)		1,76 I ² = NA
Roter 1998	Asma	Tamaño del efecto	Resultados en salud	13 (NA)	Combinado de intervenciones	0,10 I ² = NA
Zhong 2014	EPOC	Riesgo Relativo	6 (684)	Ingresos en el hospital	Intervención realizada por	0,50 (0,39, 0,64) I ² = 47%
		(IC95%)	5 (622)	Visitas servicios de urgencias	farmacéuticos	0,62 (0,38, 1,03) I ² = 74%
			4 (743)	Adherencia medicamentos		1,23 (1,11, 1,36) I ² = 34%
		Tamaño del efecto	4 (584)	Calidad de vida (HRQoL)		-0,36 (-0,54, -0,18) I ² = 0%
			3 (318)	, ,		-0,37 (-0,59, -0,15)

		Costes	$I^2 = 0\%$
Diferencia de medias	4 (576)	FEV 1s	0,05 (-0,02, 0,12) I ² =0%

4.9. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Tabla 19: evaluación de la calidad de los artículos incluidos

Referencia ■ Sí; □ No	Devine 1996	Devine 1996b	Roter 1998	Iskedijan 2002	Peterson 2003	Peterson 2003b	Nosé 2003	Takiya 2004	Vermeire 2005	Simoni 2006	Machado 2007	Bangalore 2007	Kahana 2008	Machado 2008	Koshman 2008
¿Fue un diseño "a priori"?		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•
¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?		0			0		0	0						0	
¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?							•								
¿Se describen las características de los estudios?			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	•	•	-	•	•	•		-	•		•	•		•	•
¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	•	•	•		•	•	•		•	0	•		•		•
¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•
¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•		•	•
¿Fueron declarados los conflictos de interés?			•	•	•	•	•	•		•					•

Referencia																
■ Sí; □ No	Zoinierek 2009	Carter 2009	De Bruin 2010	Hart 2010	Ford 2011	Santschi 2011	Wu 2011	Tong 2012	Feagan 2012	Van Camp 2012	Han 2012	Pai 2013	Srivastatina 2013	Medic 2013	Demonceau 2013	Pasipanodya 2013
¿Fue un diseño "a priori"?	•	•	-	-		-	-			-	-	•	-	•	-	
¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?																_
¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?																
¿Se describen las características de los estudios?	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•
¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•
¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•
¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Fueron declarados los conflictos de interés?	-	•			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-

Referencia ■ Sí; □ No NC NA	Mathes 2014	Fitnisis 2014	Lin 2014	Wu 2014	Santschi 2014	Conn 2014	Zhong 2014	Caldeira 2014	Nachega 2014	Kredo 2014	Liu 2014	Burupadkee 2015	Da Tao 2015	Iglay 2015	Ruppar 2015	Conn 2015
¿Fue un diseño "a priori"?	-	-	-	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	•	•
¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?																
¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?								0		•			_	_	0	
¿Se describen las características de los estudios?	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	•	•	-	•	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•		
¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	•	•	•		•		•	•		•	•	•	•	•		
¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
¿Fueron declarados los conflictos de interés?	•			_	•	•	•	-	•	•	•	•		•	•	•

Referencia ■ Sí; □ No NC NA	Conn 2015b	Conn 2015c	Langebeek 2015	Viswanathan 2015						
¿Fue un diseño "a priori"?	•	•	•	•						
¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	•	•	•	•						
Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	•	•		•						
¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?		•								
¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?										
¿Se describen las características de los estudios?		0								
¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?		•	•	•						
¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?		•	•	•						
¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	•	•		•						
¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	•	•		•						
¿Fueron declarados los conflictos de interés?	•	•	•	•						

5. DISCUSIÓN

Intervenciones educativas/formativas

Las **intervenciones educativas/formativas** han mostrado presentar un "pequeño/mediano" efecto en incrementar la adherencia terapéutica. Además los resultados obtenidos son muy heterogéneos (I2>75%), y algunos de los meta-análisis mostraron sesgo de publicación. Las intervenciones educativas estudiadas incluían material verbal, escrito, audiovisuales, sesiones individuales o grupales. Las estrategias individuales en las que se administraba material escrito fueron menos efectivas que otras intervenciones educacionales (Roter et al. 1998). Las intervenciones grupales mostraron un efecto moderado en las medidas directas de adherencia y en la utilización de los servicios sanitarios, mientras que las intervenciones educativas telefónicas fueron especialmente efectivas en la utilización de servicios sanitarios (Roter et al. 1998).

También observamos que la inclusión de otros profesionales distintos a los médicos (personal de enfermaría, farmacéuticos y docentes) tenían un efecto beneficioso en la mejora de la adherencia terapéutica, por lo que se deberían incluir equipos multidisciplinares en estas intervenciones.

Educar al paciente consiste en dotarlo con los conocimientos y destrezas necesarias para afrontar las exigencias del tratamiento, así como promover en él las motivaciones y los sentimientos de seguridad y responsabilidad para cuidar diariamente de su control, sin afectar su autoestima y bienestar general (García & Suárez 1996). Los objetivos de la educación terapéutica son asegurar que el paciente y su familia reciban una adecuada información como parte de su tratamiento (García & Suárez 1996). Por todo ello, la educación se considera un importante factor en la promoción del cumplimiento y la reducción o exacerbación de las condiciones de comorbilidad en los pacientes con enfermedades crónicas.

Una intervención educativa puede ser efectiva en aquellos pacientes que están dispuestos a tomar la medicación y que necesitan información de cómo hacerlo. Y puede ser útil para aquellos pacientes que no toman la medicación por creencias erróneas o miedo a los efectos adversos (Peterson et al. 2003b). Una de las causas de no adherencia es la incertidumbre sobre la necesidad de tratamiento, la preocupación por los efectos secundarios (Wald et al. 2014).

Son necesarios ensayos clínicos de calidad para aportar más evidencia que permita responder a la pregunta de si alguna intervención educativa, por si sola, mejora efectivamente el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas.

Intervenciones conductuales

Los meta-análisis que han evaluado las intervenciones conductuales de forma global han mostrado un efecto significativo en incrementar la adherencia terapéutica, no obstante hay que destacar la gran heterogeneidad de los resultados obtenidos.

El meta-análisis de Peterson (Peterson et al. 2003a) encontró un pequeño impacto de las intervenciones conductuales en los pacientes con dislipemia para incrementar la adherencia terapéutica. Las intervenciones basadas en la reducción del número de dosis produjeron una mejora del 14% de la adherencia terapéutica (Peterson et al. 2003a), mientras que los recordatorios telefónicos tuvieron un menor efecto.

La intervención basada en la reducción en la complejidad del tratamiento es la más ampliamente estudiada. Se ha mostrado que la simplificación del tratamiento produce pequeñas-moderadas mejoras en la adherencia, los pacientes con régimenes de dos veces/día, tres veces/día, y cuatro veces/día tienen una menor adherencia terapéutica cuando se compara con pautas de una vez/día (Coleman, Limone, et al. 2012b). La pauta de una dosis semanal mejora la adherencia comparado con el de una dosis/día en pacientes con osteoporosis (Iglay et al. 2015). No obstante, administrar un medicamento una vez al día no garantiza una perfecta adherencia, ya que el porcentaje de adherencia en los artículos originales incluidos osciló entre el 76,9% y el 93%, y en ningún caso fue del 100% (Coleman, Limone, et al. 2012b).

Otra de las intervenciones conductuales ampliamente estudiada son los **sistemas de recordatorios tecnológicos**. Los principales resultados de los meta-análisis incluidos muestran es que las intervenciones realizadas mediante los recordatorios tecnológicos producen pequeñas mejoras en los resultados de adherencia terapéutica (Finitsis et al. 2014; Liu et al. 2014). En comparación con los grupos de control, el apoyo que reciben mediante mensajes de texto, llamadas telefónicas, etc eran más propensos a mantener los umbrales de adherencia durante el seguimiento y cumplir con los objetivos clínicos.

Los análisis por subgrupos mostraron que las intervenciones en las que los mensajes se enviaban una o más veces al día tenían efectos más pequeños que las intervenciones que contactado varias veces a la semana o cada semana. Esta aparente relación entre el aumento de la frecuencia y la disminución de la respuesta contraria a nuestras predicciones, pero puede ser el resultado de la habituación, la fatiga de respuesta y la posible sensación de intrusión que la mensajería diaria múltiple podría representar (Finitsis et al. 2014). Se debería establecer mediante más estudios, que número y frecuencia de mensajes es la óptima para mostrar mayores efectos. Esta relación inversa entre el incremento de la frecuencia de las visitas y una disminución de la adherencia va en la misma dirección que los mostrados por un meta-análisis (Rutherford et al. 2013) cuyos resultados sugieren que los regímenes de seguimiento más intensos son en realidad contraproducente cuando el objetivo es mantener a los participantes en un estudio.

Otro de los resultados obtenidos en el análisis por subgrupos es que aquellos estudios que qué permitieron, alentaron o pidieron una respuesta al mensaje recibido (comunicación bidireccional) mostraron mejores resultados que los mensajes "de un solo sentido" (Finitsis et al. 2014; Wald et al. 2015). La comunicación bidireccional refuerza la interacción profesional de la salud/paciente, y se conoce que la mejora de esta interacción paciente-proveedor tiene un efecto directo y positivo en la satisfacción del paciente y adherencia a la medicación (Oetzel et al. 2015).

Un tercer elemento que mostró tener un efecto favorecedor en el incremento de la adherencia fue personalizar el contenido del mensaje. Las intervenciones que utilizaban mensaje personalizados vieron mayores efectos sobre los resultados que los que envían mensajes uniformes a todos los participantes (Finitsis et al. 2014). Los intervenciones que se adecuaron a las preferencias de los participantes, lenguaje pueden haber producido el efecto de que la intervención que era menos intrusivo y más fácil identificarse para los participantes (Finitsis et al. 2014).

Finalmente, cuando los mensajes coincidían con la toma de la medicación el efecto era mayor (Finitsis et al. 2014). Actualmente los teléfonos móviles suelen tener una función incorporada que permite a los usuarios configurar múltiples alarmas

Las intervenciones en los envases también fueron analizadas (Roter et al. 1998; Peterson et al. 2003b; Mahtani et al. 2011; Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015). Los envases recordatorios fueron moderadamente eficaces para incrementar la adherencia. Cuando se compararon los blíster con las cajas de pastillas, los blíster

fueron más efectivos, aunque las cajas de pastillas siguen siendo una intervención atractiva debido a su bajo coste. Aunque los packs de blíster son más caros que las cajas de pastillas porque requiere mayor actividad de los farmacéuticos y un tecnología específica, este aumento de costes se compensaría con reducción de los gastos sanitarios, así como una disminución de las complicaciones de las enfermedades tratadas (Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015). Pero ninguno de los estudios primarios que evalúa el sistema de envasado ha realizado un estudio coste-efectividad, por lo que es una limitación de dichos estudios.

La utilización de envases indicando el día/hora en que se debe tomar la medicación puede estar limitada en personas con bajos niveles de alfabetización, una excelente opción sería la utilización de representaciones pictóricas que han mostrado ser una herramienta útil y fácil de entender para ayudar con la administración de medicamentos en esta población (Kripalani, Yao, et al. 2007; Kripalani, Robertson, et al. 2007).

Los meta-análisis incluidos aportan poca evidencia para apoyar el uso de incentivos materiales para mejorar las tasas de retorno con el objetivo de obtener los resultados de las pruebas de diagnóstico de la tuberculosis y el cumplimiento con el tratamiento antituberculoso preventivo(Roter et al. 1998; Vicki S Conn, Ruppar, Enriquez, et al. 2015; Lutge et al. 2015). La mayor parte de los estudios primarios incluidos eran ensayos en sub-poblaciones de pacientes con problemas de adherencia (Vicki S Conn, Ruppar, Enriquez, et al. 2015), consumidores de drogas, en su mayoría hombres, personas sin hogar y de prisioneros , y por lo tanto no es posible generalizar fácilmente los resultados a la población adulta más amplia (Lutge et al. 2015). Se necesitan más estudios de alta calidad para evaluar los costos y la efectividad de los incentivos para mejorar el cumplimiento, por lo que de momento no se pude recomendar dicha intervención.

Intervenciones psico-sociales-afectivas

Existe poca evidencia del efecto de las intervenciones psico-sociales-afectivas en incrementar la adherencia terapéutica. Los artículos incluidos en los meta-análisis eran de pequeño tamaño muestra y de baja-media calidad metodológica. Las poblaciones estudiadas han sido principalmente pacientes con trastornos mentales severos (Nosé et al. 2003) y población pediátrica (Pai & McGrady 2014; Kahana et al. 2008).

Los resultados del estudio de Nosé mostró que la realización de terapia familiar era la intervención que tenía mayor efecto en los pacientes con trastornos mentales severos (Nosé et al. 2003) que otro tipo de intervenciones como las intervenciones educativas y conductuales (Nosé et al. 2003). No obstante, este artículo tiene importantes limitaciones debido a la gran heterogeneidad de los incluidos, la utilización de una variable dicotómica, y que no describen los métodos utilizados para seleccionar los estudios, evaluación de la validez y extracción de los datos por lo tanto, no se sabe si se hicieron todos los esfuerzos para reducir los errores y sesgos, por lo tanto la fuerza de la evidencia no puede ser evaluada.

Un adecuado entorno familiar favorece la adherencia y la implicación de la familia en la adherencia terapéutica en pacientes con problemas de salud mental y en pediatría puede ser fundamental, pero es escasa la evidencia en las intervenciones que implican la familia y el entorno social (Mayberry & Osborn 2012).

Intervenciones multicomponente

Las intervenciones multicomponente con la combinación de estrategias educativas y conductuales han mostrado un pequeño-moderado efecto en incrementar la adherencia terapéutica. Mientras que aquellas intervenciones multicomponentes que han añadido estrategias psico-sociales-afectivas han mostrado efectos mayores, especialmente en pacientes con problemas de salud mental.

Partiendo de la hipótesis que los problemas de adherencia terapéutica se producen por múltiples causas, es de esperar que la combinación de diferentes estrategias sea más efectiva que una estrategia aislada. No obstante, encontramos meta-análisis con una alta heterogeneidad, que incluyeron estudios de baja calidad, que en muchos casos no evaluaron la posibilidad de un sesgo de publicación, y que se limitaron a estudios publicados en inglés. Por este motivo hace falta más ensayos clínicos aleatorizados para determinar que combinaciones son las más efectivas.

Intervenciones en el sistema sanitario: integración de nuevos profesionales

Las intervenciones dirigidas a modificaciones en el sistema sanitario se basaron principalmente en la integración de nuevos profesionales así como el desplazamiento de tareas de atención de médicos a otros profesionales sanitarios.

La integración de nuevos profesionales como farmacéuticos o enfermeras mostró un efecto en incrementar la adherencia terapéutica, por lo que debe contemplarse la implicación activa del personal de enfermería y los farmacéuticos en las estrategias para incrementar la adherencia.

Tan solo encontramos un artículo que evaluó las tareas de iniciación y monitorización de los tratamientos a otros profesionales sanitarios distintos a los médicos. Este artículo incluyó estudios de baja calidad, por lo que es necesario realizar más ensayos clínicos para aportar más evidencia.

Efectividad de las intervenciones según las patologías

Salud mental

Los meta-análisis que evaluaron diversas intervenciones educativas realizadas a pacientes con un trastorno mental severo mostraron un "pequeño-moderado" efecto en incrementar la adherencia terapéutica (Roter et al. 1998; Nosé et al. 2003). Los resultados de los artículos deben interpretarse con cautela debido a que ninguno de los dos artículos hizo una evaluación de la calidad de los estudios, en el artículo de Roter y col (Roter et al. 1998) no se cuantificó la heterogeneidad, y en el artículo de Nose y col (Nosé et al. 2003) encontraron una gran heterogeneidad.

Muchos de los estudios incluidos mostraron un efecto positivo en incrementar la adherencia justo después de la implementación de la intervención, pero pocos estudios evaluaron si el efecto se mantenía a largo plazo. Hasta que no exista evidencia que tipo de intervención mantiene su efecto a largo plazo, las intervenciones deben ser implementadas a la práctica como medidas a corto plazo. Por ejemplo, las intervenciones educativas son un punto clave pero estas intervenciones deben realizarse de forma frecuente y rutinaria en los mismos pacientes, porque aún no se conoce si el efecto perdurará a lo largo del tiempo (Nosé et al. 2003).

Los resultados obtenidos en cuanto a la estrategia de reducir la complejidad del han sido contradictorios. Mientras el artículo de Medic y col (Medic et al. 2012) ha mostrado un aumento de la adherencia terapéutica cuando se simplifican las pautas de tratamiento el artículo de Kishimoto y col (Kishimoto et al. 2014) no encontró diferencias significativas entre la medicación inyectable depot y la medicación oral en pacientes con esquizofrenia. Estas diferencias pueden ser debidas a que la intervención evaluada en el estudio Kishimoto (Kishimoto et al. 2014) fue la utilización de medicación depot frente a medicación oral. En la práctica, los pacientes y los médicos a veces son reacios a utilizar de los medicamentos depot debido al miedo a las agujas, estigma, las limitaciones de tiempo, el miedo a los efectos secundarios, y los costes asociados (Waddell & Taylor 2009).

Se observó que la terapia familiar era una de las intervenciones con mayor efecto en los pacientes con problemas de salud mental. Se sabe que la enfermedad mental afecta no solo al paciente sino también a su familia, dificulta la comunicación intrafamiliar, puede generar patologías adicionales en los familiares y todo ello empeorar la evolución del trastorno. Desde una perspectiva sistémica la familia juega un papel importante en el proceso de rehabilitación (Olabarria 2009). En previos estudios se ha constatado que el trabajo terapéutico con las familias influye en un mejor pronóstico de la enfermedad mental y además previene la aparición de trastornos adicionales en los familiares (Gunderson 2002).

Encontramos que los meta-análisis incluyeron pocos estudios que evaluaban las intervenciones en pacientes con depresión, por lo que los resultados son poco concluyentes en esta patología, y destacamos la necesidad de realizar más estudios en una de las patologías más prevalentes en salud mental.

Hipertensión arterial

Una de las intervenciones que demostrado ser útil en incrementar la adherencia terapéutica es la reducción de la complejidad del tratamiento, no obstante, las tasas de adherencia terapéutica en los regímenes de una vez al día oscilaron entre el 83% y el 96%, lo que indica que indica que un porcentaje (aunque bajo de pacientes) no toman la medicación. Las consecuencias de la no cumplimentación del tratamiento puede ser mayor en aquellos pacientes con pautas de una vez al día, que en los olvidos de una dosis en otro tipo de pautas.

Entre las estrategias más efectivas encontramos la incorporación de los farmacéuticos en las intervenciones para incrementar la adherencia terapéutica (Carter et al. 2009; Santschi et al. 2014), y se mostró igualmente efectivas la incorporación farmacéuticos comunitarios y clínicos (Carter et al. 2009). Aunque se observó un efecto mayor cuando las intervenciones eran lideradas por los farmacéuticos que cuando las farmacéuticos colaboraban con el resto del equipo (Santschi et al. 2014).

Diabetes

Nuestros resultados nos muestran que las intervenciones educativas y la combinación de educativas y conductuales tuvieron un pequeño/moderado efecto en la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes (Vermeire et al. 2005). Las intervenciones evaluadas fueron muy heterogéneas y las variables resultado evaluadas fueron resultados en salud (hemoglobina glicosilada, cifras de presión arterial, etc). Estos resultados coinciden con los de Elasy y col (Elasy et al. 2001) realizaron una clasificación taxonómica de las intervenciones educacionales a partir de 30 ensayos clínicos controlados realizados en pacientes diabéticos y observaron una importante variedad de intervenciones educativas.

Los resultados obtenidos que muestran un pequeño/moderado efecto concuerdan con los obtenidos en una revisión realizada por Brown (Brown n.d.), en la que comparó los resultados de los estudios de intervención realizados antes de la década de los 90, con los resultados realizados posteriormente para determinar qué cambios y patrones se habían producido. La mayoría de los estudios carecían descripciones adecuadas de las intervenciones evaluadas, lo que dificulta la replicación o la aplicación de las estrategias más efectivas para la práctica clínica. La evolución de las intervenciones mostró una tendencia a pasar de intervenciones únicamente educativas a intervención educativas más conductuales, centrándose especialmente a las poblaciones minoritarias.

Una intervención que se basa únicamente en educar no puede tener grandes efectos en enfermedades tan compleja como por ejemplo la diabetes mellitus (Vermeire et al. 2005). El tratamiento de la diabetes es mucho más amplio que sólo tomar medicaciones. Además, una intervención efectiva puede disminuir algunos parámetros metabólicos sin afectar a otros parámetros como el peso, la presión arterial o la función renal. Encontramos un mayor efecto de las intervenciones educativas en los pacientes diabéticos cuando éstas son impartidas por educadores (Vermeire et al. 2005). La Organización Mundial de la Salud recomienda que los profesionales de la salud dedicados a la educación terapéutica en enfermedades complejas como la diabetes deben tener una adecuada formación. En Estados Unidos, esta formación académica está avalada y regulada por las sociedades científicas. En Europa, existe una oferta de formación específica ligada a la universidad que en algunos países es un requisito para acceder a un puesto de

trabajo dedicado a la educación terapéutica en pacientes diabéticos (Yoldi 2011). En España no se requiere para trabajar como educador en diabetes tener una formación específica, esto produce que la atención a las personas con diabetes pueda no ser homogénea (Yoldi 2011).

Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmundeficiencia adquirida (SIDA)

Una de las patologías más estudiadas ha sido el HIV/SIDA, y no es sorprendente ya que diversas revisiones han mostrado una baja adherencia terapéutica en estos pacientes. Se ha descrito que alrededor del 40% de los pacientes con HIV/SIDA presentan menos de un 90% de adherencia (Ortego et al. 2011). La eficacia de la terapia retroviral depende de que el paciente la cumpla en un 90 y un 95% (Aberg et al. 2014). La adherencia subóptima al tratamiento antirretroviral, tiene devastadoras consecuencias, incluyendo la rápida aparición de la viremia y el desarrollo de virus resistentes transmisibles.

El meta-análisis de Amico y col (Amico et al. 2006) que evalúo en conjunto cualquier intervención dirigida a incrementar la adherencia terapétucia mostró un "pequeño" pero significativo efecto, que fue mayor en los estudios que reclutaron participantes con dificultades en la adherencia. Los resultados fueron consistentes con el artículo de Simoni y col (Simoni et al. 2006) que se centró únicamente en ensayos clínicos aleatorizados controlados.

El tratamiento directo observado es otra estrategia de intervención que consiste en la observación directa de la toma del tratamiento, en la cual una persona entrenada observa al paciente mientras este ingiere la medicación (Hart et al. 2010). El meta-análisis de Hart y col (Hart et al. 2010) encontró un incremento del 17% de la adherencia terapéutica y un incremento del 24% de la carga viral indetectable. Esta estrategia no puede recomendarse de forma generalizada aunque puede ser una buena opción en pacientes en situaciones especiales (reclusos, situaciones de marginación social extrema, etc) (Escobar et al. 2003).

La complejidad del régimen terapéutico constituye una barrera importante para conseguir una adherencia óptima durante periodos prolongados en el tiempo. Se han producido avances en la terapia antirretroviral que han implicado la posibilidad de realizar tratamientos sencillos con una buena eficacia con el objetivo de favorecer la adherencia al tratamiento. La simplificación del TAR se entiende como el cambio

de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica e inmunológica por otro que mantenga esta eficacia y permita reducir la complejidad del tratamiento y se traduzca en una mayor adherencia terapéutica. Mediante esta estrategia se intenta conseguir que la toma de la medicación constituya una más de las numerosas rutinas diarias. En la actualidad el TAR con combinaciones de 3 fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, o bien 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, aunque son posibles otras combinaciones (Panel de expertos de GeSIDA & Plan Nacional sobre el Sida n.d.). El artículo de Nachega y col (Nachega et al. 2014) que evaluó el impacto de la toma de TAR una vez al día versus dos veces al día encontró una ligera mejora en la adherencia terapéutica sin empeoramiento de los resultados virológicos (carga viral indetectable).

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases con feed-back con los pacientes ha sido la intervención que ha mostrado un mayor efecto. No obstante, este sistema es caro, y actualmente se encuentra limitado a ensayos clínicos (Langebeek & Nieuwkerk 2015).

En cuanto a las intervenciones basadas en modificaciones en la organización del sistema sanitario, en una intervención en la que las enfermeras iniciara y proporcionara el tratamiento de seguimiento para el VIH, se observó a partir del meta-análisis de estudios cohortes de que puede haber un mayor riesgo de muerte en el grupo de desplazamiento de tareas (Kredo et al. 2014). No obstante los estudios incluidos fueron de muy baja calidad. En la dirección contraria encontramos los resultados de un ensayo clínico alta calidad en el que no detecto ninguna diferencia en la muerte al año (Barton et al. 2013). Aunque se encontró que el inicio y mantenimiento de los tratamientos por terapia retroviral dirigida por enfermeras se asoció con mayores costos de servicios de salud promedio que el cuidado realizados por médicos, con pequeños efectos sobre los resultados primarios, y un alto nivel de incertidumbre asociado. Cuando fueron los médicos los que iniciaron el tratamiento y el personal de enfermería proporcionó el seguimiento no se encontraron diferencias en la muerte en comparación con la atención proporcionada por el médico al año (Barton et al. 2013).

Dislipemia

Se han identificado tan solo dos artículos que sintetizan la evidencia existente de las intervenciones dirigidas a incrementar la adherencia terapéutica en pacientes dislipémicos (Peterson et al. 2003a; Machado et al. 2008). Las intervenciones incluidas fueron educativas, conductuales y combinadas (educativas + conductuales), e intervenciones realizadas por los farmacéuticos.

El tamaño del efecto fue "pequeño" en incrementar la adherencia terapéutica, y encontramos que las intervenciones realizadas por los farmacéuticos tan solo mostraron diferencias significativa en la mejoría de los niveles del colesterol total. Son necesarios más estudios en pacientes con dislipemia para determinar que intervenciones son las mejores para incrementar la adherencia terapéutica.

Tuberculosis

La falta de adherencia al tratamiento de la tuberculosis puede dar lugar a períodos prolongados de infectividad, recurrencia, aparición de farmacorresistencia y a un aumento de la morbi-mortalidad.

No encontramos meta-análisis que evaluaran la eficacia de las intervenciones educativas para mejorar la adherencia, por lo que es necesario la realización más ensayos clínicos aleatorizados y controlados para recomendar dicha intervención. Existe una revisión sistemática que encontró que las intervenciones educativas pueden mejorar el cumplimiento del tratamiento para la tuberculosis latente (M'imunya et al. 2012). Esta revisión incluyó tres ensayos clínicos de baja calidad con 1437 participantes. Los resultados mostraron que las intervenciones educativas pueden aumentar el cumplimiento exitoso del tratamiento, pero es probable que la magnitud del beneficio varíe según la naturaleza y el contexto de la intervención. Uno de los ensayos clínicos realizado en niños y niñas de España, observó que la educación realizada por parte de enfermeras por vía telefónica aumentó la proporción de niños que cumplieron el tratamiento, al igual que la intervención educativa por enfermeras a través de visitas domiciliarias (Salleras Sanmarti et al. 1993). Ambas intervenciones fueron superiores a la orientación por parte de médicos en consultorios de atención de tuberculosis (Salleras Sanmarti et al. 1993). Es importante determinar la eficacia de las intervenciones educativa a través de ensayos clínicos aleatorizados, así cómo determinar qué profesional debe realizar esta intervención.

No existe evidencia que apoye la adopción sistemática de la observación directa a favor de la autoadministración del tratamiento para pacientes con tuberculosis activa o pacientes con tuberculosis latente que requieren profilaxis (Pasipanodya & Gumbo 2013; Karumbi & Garner 2015). Tampoco hay evidencia de que una forma de observación directa es mejor que otra: las comparaciones directas, aleatorias entre el TOD de tipo ambulatorio y el TOD comunitario no demostraron ninguna diferencia; y, dentro del TOD comunitario, las comparaciones entre el TOD por un miembro de la familia versus un trabajador comunitario de la salud tuvieron resultados similares.

Resulta sorprendente que el incremento de la monitorización no ha producido un incremento en el número de pacientes que finalizan el tratamiento (Karumbi & Garner 2015). Estos datos son sorprendentes pero van en la misma dirección que los mostrados por un meta-análisis (Rutherford et al. 2013) cuyos resultados sugieren que regímenes de seguimiento más intensos pueden ser en contraproducente. Puede ser el caso que algunos sujetos encontrar el horario de visita semanal puede ser un inconveniente en lugar de un apoyo, y más en épocas de crisis y precariedad laboral. Además, la disminución de la frecuencia de visita tiene el potencial de disminuir el coste de desarrollo de las intervenciones. Los costos directos de la terapia inicial con el TOD y la medicación auto-administrada fueron similares (\$ 1,206 vs 1,221 por paciente, respectivamente), aunque TOD era más caro cuando se incluyeron los costos de tiempo de los pacientes (Burman et al. 1997). Los costos directos de la terapia inicial con el TOD y la medicación auto-administrada fueron similares (\$ 1,206 vs 1,221 por paciente, respectivamente), aunque DOT era más caro cuando se incluyeron los costos de tiempo de los pacientes (Burman et al. 1997).

Existen diversas intervenciones dirigidas a incrementar la adherencia en pacientes con tuberculosis como son las intervenciones a disminuir el número de pacientes que no asisten a una cita programada y a disminuir el número de pacientes que no finalizan el tratamiento mediante sistemas de recordatorios, tanto telefónicos como mediante cartas. Se identificó un meta-análisis que mostró que las acciones para rescatar pacientes no asistentes fueron significativamente eficaces, aunque no encontraron entre diferencias entre las diferentes actividades de rescate de pacientes no asistentes (es decir, visita domiciliaria versus carta) (Liu et al. 2014).

En cuanto a la reducción de la complejidad de los tratamiento, identificamos una revisión sistemática sin meta-análisis, que incluyó cuatro estudios con 563 niños y

niñas, tuvo como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de los regímenes intermitentes de corta duración contra la tuberculosis, (dos o tres veces por semana) con los regímenes diarios de corta duración contra la tuberculosis para el tratamiento de la tuberculosis, los ensayos no detectaron diferencias en el número de pacientes curados (Bose et al. 2014).

Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Las revisiones incluidas han mostrado un efecto beneficioso de las intervenciones multicomponentes (atención psicoeducativa) así como la atención realizada por los farmacéuticos para mejorar la adherencia terapéutica, calidad de vida, así como para disminuir el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, y en el meta-análisis de Zhong y col. la atención de los farmacéuticos ha sido coste-efectiva (Zhong et al. 2014).

No obstante, las intervenciones no han mostrado una mejoría en el FEV1, lo cual no es sorprendente porque frenar el descenso de la función pulmonar en pacientes con EPOC es extremadamente difícil (Fletcher & Peto 1977), y la única intervención que mostrado ser efectiva en frenar el descenso del FEV1 ha sido dejar de fumar (Zuwallack & Nici 2012).

Las intervenciones multicomponentes (**psicoeducativas**) así como la atención proporcionada por los farmacéuticos mostraron mejoras en el cumplimiento de la medicación, así como reducciones en los ingresos hospitalarios y los costes relacionados con la salud. Por lo tanto, se pueden considerar estrategias interesantes para la gestión de los pacientes con EPOC y asma.

Ventajas y limitaciones de la revisión

La principal limitación que encontramos se basa en las diferentes definiciones y medidas de adherencia incluidas en los estudios lo que dificulta realizar comparaciones entre ellas. La valoración de la adherencia es muy compleja y ningún método puede, por sí sólo, considerar todos los aspectos de la misma. En la mayoría de los meta-análisis se utilizaron indicadores indirectos cómo el recuento de la medicación, control de la dispensación, la monitorización electrónica y la entrevista personalizada o autocuestionario. Todos ellos tienen sus ventajas e inconvenientes. El recuento de la medicación aunque es objetivo y fácil de aplicar, requiere tiempo, no detecta pautas incorrectas y puede ser alterable por el paciente.

El control de la dispensación se basan en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Así, un paciente no será adherente si no recoge a los intervalos adecuados la medicación necesaria para cubrir el periodo de tratamiento para el que se dispensa la misma, que habitualmente suele ser de 1 ó 2 meses. El sistema de dispensación de medicación establecido en nuestro país permite aplicarlo fácilmente. Entre las limitaciones encontramos, como que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, o la subestimación de la adherencia cuando el paciente está hospitalizado, puesto que no recoge la medicación durante el ingreso. Sin embargo, desde la óptica del Servicio de Farmacia el estudio de los registros de dispensación se alza como preferente en combinación con la aplicación de cuestionarios (Escobar et al. 2003).

Otro de los métodos utilizados es la monitorización electrónica, se consideran los métodos indirectos más objetivos y fiables para medir la adherencia al tratamiento, pero actualmente su uso está prácticamente restringido al ámbito de la investigación clínica. Son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. Por el momento se han convertido en el sistema más parecido al "gold standar" y algunos autores los han utilizados como método de referencia para establecer la validez de otros métodos (Arnsten et al. 2001). Entre las limitaciones de los sistemas de control electrónico encontramos su alto coste económico, sino por otras limitaciones, como la posibilidad de que el paciente extraiga del dispositivo más de una dosis cada vez (Arnsten et al. 2001).

Las entrevistas personalizadas o autocuestionarios son métodos sencillos de utilizar. Existen diferentes cuestionarios como el test de Morisky-Green que valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica; o el Test de de Haynes-Sackett, también denominado cuestionario de "comunicación del autocumplimiento.

Otra limitación es que la muchos de los estudios se limitaron a seleccionar artículos publicados en inglés, esto puede introducir un sesgo de lenguaje. Los investigadores de países de habla no inglesa acostumbran a publicar en revistas escritas en inglés estudios con resultados significativos y en revistas locales (de habla no inglesa) los estudios con resultados no significativo.

La posibilidad de un sesgo de publicación siempre existe cuando se realiza una revisión sistemática, para disminuir la posibilidad de incurrir en este sesgo se ha realizado búsquedas en distintas bases de datos, así como se ha complementado con una búsqueda manual revisando la bibliografía de todos los artículos incluidos.

Líneas de futuro

Entre las líneas de futuro hay una serie de estrategias innovadoras que deberían ser evaluadas. Una de ellas son los **contratos para mejorar la adherencia**, los contratos son un acuerdo verbal o escrito que un paciente realiza consigo mismo, con los profesionales de la salud o con los cuidadores, en el que los participantes se comprometen a seguir un conjunto de conductas relacionadas con el cuidado de un paciente. Una revisión sistemática que incluyó 30 estudios (Bosch-Capblanch et al. 2007), con 4.691 participantes encontró poca evidencia en determinar la eficacia de los contratos para contribuir potencialmente a mejorar la adherencia, pero no existen pruebas suficientes de estudios amplios, de buena calidad, para recomendar el uso rutinario de los contratos a fin de mejorar la adherencia al tratamiento o a los regímenes de salud preventivos.

En los últimos años han emergido en el mercado los teléfonos móviles inteligentes "smartphones" que ofrecen prestaciones similares a las que brinda un ordenador y que se destaca por su conectividad. De la mano de los Smartphone ha proliferado las aplicaciones móviles, que son extensiones informáticas para dispositivos portátiles, como los teléfonos inteligentes smartphones y los asistentes digitales personales (PDA). Según el 15avo informe de telefónica, los smartphones se consolidan frente al PC, y por primera vez, el tiempo de acceso a medios digitales utilizado en dispositivos en movilidad (smartphone+tablet) supera al empleado en el PC (53% frente a 47%). Además, la mensajería instantánea se convierte en el medio favorito de comunicación y combina a la perfección la vida digital con la vida real: un 34% de los usuarios de mensajería instantánea organizan por este medio actividades offline. También los usuarios entre 65 y 75 años, que cada vez interaccionan más con su familia a través de la mensajería instantánea. Los Smartphones y las apps abren un nuevo campo de investigación que permita determinar la eficacia de las apps para incrementar la adherencia terapéutica. Un reciente ensayo clínico realizado en España, en el que se diseño, implemento y evaluó una aplicación para dispositivos móviles que tenía el objetivo de incrementar la adherencia terapéutica en pacientes ancianos polimedicados (Mira et al. 2014), mostró que la nueva app mejoraba la adherencia y disminuía el número de errores en la toma de la medicación. No obstante, son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de las APPs para aumentar la adherencia terapéutica.

La investigación futura debe incluir recarga farmacia u otras medidas objetivas de adherencia terapéutica. Además, los estudios deben reportar los resultados como datos continuos en lugar de convertir los datos continuos de los resultados dicotómicos. Por último, se recomienda más estudios que aporten datos de resultados de salud y análisis de coste efectividad y coste utilidad para evaluar de una forma global las consecuencias de las intervenciones para mejora la adherencia terapéutica.

Otra línea de investigación futura es determinar la eficacia de trasladar determinadas tareas como la monitorización de la toma de la medicación a las enfermeras, en términos de eficacia y seguridad. En nuestro medio ya existen experiencias previas en la traslación de competencias a enfermeras, como es el caso de la gestión enfermera de la demanda. La gestión enfermera de la demanda tiene por objetivo dar respuesta, dentro del ámbito de la profesión enfermera, a personas que acuden a un centro sanitario con un problema de salud que necesita atención preferente. Esta actuación clínica hay que diferenciarla del triage enfermero de los servicios de urgencia, donde se ofrece: recepción, acogida y clasificación del problema planteado, sin ninguna actividad clínica adicional. Un ensayo clínico (Iglesias et al. 2013) hecho en varias áreas básicas de salud catalanas ha demostrado que estos programas tienen una resolución del 86% con un nivel de satisfacción de los usuarios comparable al de las visitas resueltas por los médicos. Varios estudios ingleses hechos en el mismo sentido dan resultados similares al del realizado en nuestro medio, aunque añaden que la gestión enfermera de la demanda aporta más educación sanitaria (Rashid 2010) y, lógicamente, es más coste-efectiva que la realizada por los médicos (Hollinghurst 2006).

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- No se ha encontrado ningún tipo de intervención sobre la adherencia que de forma consistente muestre que el efecto de la intervención sea grande y la calidad del estudio sea buena
- De los 52 artículos incluidos hay una gran heterogeneidad de las intervenciones y de las patologías estudiadas, por lo que no se pueden generalizar los resultados a patologías concretas. Los resultados solo se pueden aplicar a una determinada intervención y patología.
- Se ha observado que son muy pocos los estudios que hayan analizado las mejoras en la adherencia en un periodo superior a los 6 meses. Por tanto, hasta que no exista evidencia que tipo de intervención mantiene su efecto a largo plazo, las intervenciones deben ser implementadas a la práctica como medidas a corto plazo.
- Se precisan más ensayos clínicos aleatorizados sobre adherencia que incorporen la evaluación económica de la intervención (coste-efectividad, coste-utilidad, etc).

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- Las intervenciones educativas/formativas han mostrado un pequeño efecto cuando se realizan de forma aislada. Por lo que no es recomendable realizar estas intervenciones aisladamente.
- La intervención basada en la reducción de la complejidad del tratamiento es las más ampliamente estudiada, si bien el efecto siempre ha sido entre moderado y pequeño. Por tanto, las mejoras en la adherencia tienen que ir orientadas hacia intervenciones que disminuyan el número de comprimidos y la frecuencia.

- Utilizar sistemas de recordatorios tecnológicos con mensajes personalizados, que permitan la comunicación con el paciente, favoreciendo el "feed-back" y coincidiendo estos mensajes con la toma de la medicación.
- Utilizar envases indicando el día/hora en que se debe tomar la medicación, lo que proporciona a los pacientes mecanismos que les permita auto-monitorizar la toma de la misma. Utilizar preferiblemente blíster en lugar de cajas de medicamentos. No obstante, se deberían realizar estudios añadiendo los coste de esta intervención para evaluar la eficiencia de la intervención.
- Las intervenciones para mejorar la adherencia basadas en compensaciones económicas/materiales no han mostrado ninguna mejora en la adherencia, por lo que no deben recomendarse.
- En el caso del EPOC y Asma, se ha observado que las intervenciones multicomponentes que incorporan aspectos psico-sociales-afectivos pueden incrementar la adherencia. Este tipo de intervenciones deben ser validadas en estudios posteriores.
- Los resultados surgieron que las intervenciones realizadas por equipos multidisciplinares tienen mejores resultados en el incremento de la adherencia. Pero dado la escasa mejora en la adherencia deberán realizarse estudios posteriores que puedan corroborar estos datos.
- En el caso de la población pediátrica población pediátrica (2-15 años), se ha observado que las intervenciones multicomponentes que incorporan aspectos psico-sociales-afectivos pueden incrementar la adherencia, si bien el efecto fue moderado. Estudios posteriores deberán validar este efecto.

7. BIBLIOGRAFIA

- Aberg, J.A. et al., 2014. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 58(1), pp.1–10.
- Amico, K.R., Harman, J.J. & Johnson, B.T., 2006. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 41(3), pp.285–97.
- Arnsten, J.H. et al., 2001. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical infectious diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 33(8), pp.1417–23.
- Bangalore, S. et al., 2007. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *The American journal of medicine*, 120(8), pp.713–719.
- Barton, G.R. et al., 2013. Cost-effectiveness of nurse-led versus doctor-led antiretroviral treatment in South Africa: pragmatic cluster randomised trial. *Tropical medicine & international health:* TM & IH, 18(6), pp.769–77.
- Bosch-Capblanch, X. et al., 2007. Contracts between patients and healthcare practitioners for improving patients' adherence to treatment, prevention and health promotion activities. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), p.CD004808.
- Bose, A. et al., 2014. Intermittent versus daily therapy for treating tuberculosis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, p.CD007953.
- Brown, S.A., Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. *The Diabetes educator*, 25(6 Suppl), pp.52–61.
- de Bruin, M. et al., 2010. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 170(3), pp.240–50.
- Burman, W.J. et al., 1997. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest*, 112(1), pp.63–70.
- Burudpakdee, C. et al., 2015. Impact of patient programs on adherence and persistence in inflammatory and immunologic diseases: A meta-analysis. *Patient Preference and Adherence*, 9, pp.435–448.
- Burudpakdee, C. et al., 2014. Impact of patient programs on adherence in inflammation and immunology: A global systematic review and meta-analysis of published evidence. *Value in Health*, 17(7), p.A534.
- Caldeira, D., Vaz-Carneiro, A. & Costa, J., 2014. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33(7-8), pp.431–437.
- Van Camp, Y.P., Van Rompaey, B. & Elseviers, M.M., 2013. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of clinical pharmacology*, 69(4), pp.761–770.
- Carter, B.L. et al., 2009. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 169(19), pp.1748–55.
- Chinn, S., 2000. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in metaanalysis. *Statistics in medicine*, 19(22), pp.3127–31.
- Claxton, A.J., Cramer, J. & Pierce, C., 2001. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical therapeutics*, 23(8), pp.1296–310.
- Coleman, C.I., Limone, B., et al., 2012a. Dosing frequency and medication adherence in chronic

- disease. Journal of Managed Care Pharmacy, 18(7), pp.527-539.
- Coleman, C.I., Limone, B., et al., 2012b. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*, 18(7), pp.527–39.
- Coleman, C.I., Roberts, M.S., et al., 2012. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current medical research and opinion*, 28(5), pp.669–680.
- Collins, C. et al., 2011. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 92(2), pp.145–52.
- Collins, E.G. et al., 2014. Clinical competency guidelines for pulmonary rehabilitation professionals: position statement of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 34(5), pp.291–302.
- Conn, V.S. et al., 2015. Healthcare provider targeted interventions to improve medication adherence: systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice*, 69(8), pp.889–99.
- Conn, V.S., Ruppar, T.M., Chase, J.D., et al., 2015. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis.
- Conn, V.S., Ruppar, T.M., Enriquez, M., et al., 2015. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: Systematic review and meta-analysis. *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*.
- Conn, V.S., Ruppar, T.M., Chan, K.C., et al., 2015. Packaging interventions to increase medication adherence: Systematic review and meta-Analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 31(1), pp.145–160.
- Cramer, J.A. et al., 2008. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 11(1), pp.44–7.
- Demonceau, J. et al., 2013. 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*, 73(6), pp.545–562.
- Devine, E.C., 1996. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Research in nursing & health*, 19(5), pp.367–76.
- Devine, E.C. & Pearcy, J., 1996. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient education and counseling*, 29(2), pp.167–178.
- Dilla, T. et al., 2009. [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*, 41(6), pp.342–8.
- Downs, S.H. & Black, N., 1998. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of epidemiology and community health*, 52(6), pp.377–84.
- Egger, M. et al., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7109), pp.629–634.
- Elasy, T.A. et al., 2001. A taxonomy for diabetes educational interventions. *Patient education and counseling*, 43(2), pp.121–7.
- Escobar, I. et al., 2003. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *The Annals of pharmacotherapy*, 37(6), pp.775–81.
- Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan et al., 2015. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(8), pp.544–56.
- Feagan, B.G. & MacDonald, J.K., 2012. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic

- review and meta-analysis. Inflammatory bowel diseases, 18(9), pp.1785-94.
- Finitsis, D.J., Pellowski, J.A. & Johnson, B.T., 2014. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 9(2), p.e88166.
- Fletcher, C. & Peto, R., 1977. The natural history of chronic airflow obstruction. *British medical journal*, 1(6077), pp.1645–8.
- Ford, A.C. et al., 2011. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 106(12), pp.2070–7; quiz 2078.
- García, R. & Suárez, R., 1996. Diabetes education in the elderly: a 5-year follow-up of an interactive approach. *Patient education and counseling*, 29(1), pp.87–97.
- Gunderson, J.., 2002. Trastorno Límite de la Personalidad. Guía clínica (Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide). Barcelona: Ars XXI de Comunicación.
- Han, S. et al., 2012. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 28(6), pp.969–77.
- Hart, J.E. et al., 2010. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 54(2), pp.167–79.
- Haynes, R.B. et al., 2008. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Higgins, J.P.T. et al., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), pp.557–60.
- Higgins, J.P.T. et al., 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, p.d5928.
- Iglay, K. et al., 2015. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. *Clinical therapeutics*, 37(8), pp.1813–1821.e1.
- Iglesias, B. et al., 2013. A randomized controlled trial of nurses vs. doctors in the resolution of acute disease of low complexity in primary care. *Journal of advanced nursing*, 69(11), pp.2446–57.
- INE, I.N. de E., 2015. Esperanza de vida. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=12547 35110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3 =1259924822888.
- Iskedjian, M. et al., 2002. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clinical therapeutics*, 24(2), pp.302–316.
- Kahana, S., Drotar, D. & Frazier, T., 2008. Meta-analysis of psychological interventions to promote adherence to treatment in pediatric chronic health conditions. *Journal of pediatric psychology*, 33(6), pp.590–611.
- Karumbi, J. & Garner, P., 2015. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, p.CD003343.
- Kishimoto, T. et al., 2013. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), pp.957–965.
- Kishimoto, T. et al., 2014. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia bulletin*, 40(1), pp.192–213.
- Koshman, S.L. et al., 2008. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Archives of internal medicine*, 168(7), pp.687–94.
- Kredo, T. et al., 2014. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance

- of antiretroviral therapy. The Cochrane database of systematic reviews, 7, p.CD007331.
- Kripalani, S., Robertson, R., et al., 2007. Development of an illustrated medication schedule as a low-literacy patient education tool. *Patient education and counseling*, 66(3), pp.368–77.
- Kripalani, S., Yao, X. & Haynes, R.B., 2007. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Archives of internal medicine*, 167(6), pp.540–550.
- Langebeek, N. & Nieuwkerk, P., 2015. Electronic Medication Monitoring-Informed Counseling to Improve Adherence to Combination Anti-Retroviral Therapy and Virologic Treatment Outcomes: A Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, 3, p.139.
- Lin, H. & Wu, X., 2014. Intervention strategies for improving patient adherence to follow-up in the era of mobile information technology: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(8), p.e104266.
- Lindenmeyer, A. et al., 2006. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature on the role of pharmacists. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 31(5), pp.409–419.
- Liu, Q. et al., 2014. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, p.CD006594.
- Lutge, E.E. et al., 2015. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9, p.CD007952.
- M'imunya, J.M., Kredo, T. & Volmink, J., 2012. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, p.CD006591.
- Machado, M. et al., 2007a. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *The Annals of pharmacotherapy*, 41(10), pp.1569–82.
- Machado, M. et al., 2007b. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *The Annals of pharmacotherapy*, 41(11), pp.1770–81.
- Machado, M. et al., 2008. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *The Annals of pharmacotherapy*, 42(9), pp.1195–207.
- Mahtani, K.R. et al., 2011. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 9(9), p.CD005025.
- Mathes, T. et al., 2014. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 40(1), pp.102–108.
- Mathes, T., Antoine, S.-L. & Pieper, D., 2014. Adherence-enhancing interventions for active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sexual health*, 11(3), pp.230–9.
- Mayberry, L.S. & Osborn, C.Y., 2012. Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(6), pp.1239–45.
- Mbuagbaw, L. et al., 2013. Mobile phone text messages for improving adherence to antiretroviral therapy (ART): an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *BMJ open*, 3(12), p.e003950.
- Mbuagbaw, L. et al., 2015. Mobile phone text messaging interventions for HIV and other chronic diseases: an overview of systematic reviews and framework for evidence transfer. *BMC health services research*, 15, p.33.
- Medic, G. et al., 2012. Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: Systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9(1), pp.119–131.
- MINISTERIO DE SANIDAD, S.S.E.I., 2012. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el

- Sistema Nacional de Salud. Available at: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE _CRONICIDAD.pdf [Accessed January 20, 2016].
- Mira, J.J. et al., 2014. A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 16(4), p.e99.
- Nachega, J.B. et al., 2014. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(9), pp.1297–307.
- NICE, N.I. for H. and C.E., 2009. Medicines adherence: involving patients in decisions about rescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76.
- Nosé, M. et al., 2003. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 183, pp.197–206.
- Oetzel, J. et al., 2015. Patient-provider interaction, patient satisfaction, and health outcomes: testing explanatory models for people living with HIV/AIDS. *AIDS care*, 27(8), pp.972–8.
- Olabarria, B., 2009. Ensanchar las fronteras de nuestra comprensión sistémica acerca del surgimiento y configuración relacional de los trastornos de personalidad. *Apuntes de Psicología*, 27(2-3), pp.305–320.
- OMS, O.M. de la S., 2003. Informe sobre la salud en el mundo. http://www.who.int/whr/2003/chapter1/es/.
- Ortego, C. et al., 2011. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS and behavior*, 15(7), pp.1381–96.
- Pai, A.L.H. & McGrady, M., 2014. Systematic review and meta-analysis of psychological interventions to promote treatment adherence in children, adolescents, and young adults with chronic illness. *Journal of pediatric psychology*, 39(8), pp.918–931.
- Panel de expertos de GeSIDA & Plan Nacional sobre el Sida, [GeSIDA/National AIDS Plan: Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2014)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 32(7), pp.446.e1–42.
- Parienti, J.-J. et al., 2009. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a metaanalysis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 48(4), pp.484–8.
- Pasipanodya, J.G. & Gumbo, T., 2013. A meta-analysis of self-administered vs directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(1), pp.21–31.
- Peterson, A.M., Takiya, L. & Finley, R., 2003a. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy*, 23(1), pp.80–7.
- Peterson, A.M., Takiya, L. & Finley, R., 2003b. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 60(7), pp.657–65.
- Roter, D.L. et al., 1998. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a metaanalysis. *Medical care*, 36(8), pp.1138–61.
- Ruppar, T.M., Delgado, J.M. & Temple, J., 2015. Medication adherence interventions for heart failure patients: A meta-analysis. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*, 14(5), pp.395–404.
- Rutherford, B.R. et al., 2013. Less is more in antidepressant clinical trials: a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(7), pp.703–15.
- Salleras Sanmarti, L. et al., 1993. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized

- clinical trial. Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 74(1), pp.28–31.
- Santschi, V. et al., 2011. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*, 171(16), pp.1441–53.
- Santschi, V. et al., 2014. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 3(2), p.e000718.
- Santschi, V. et al., 2012. Pharmacist Interventions to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in Diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 35(12), pp.2706–2717.
- Shamseer, L. et al., 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, p.g7647.
- Shea, B.J. et al., 2009. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), pp.1013–20.
- Simoni, J.M. et al., 2006. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 43 Suppl 1(0 1), pp.S23–35.
- Srivastava, K. et al., 2013. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient preference and adherence*, 7, pp.419–34.
- Takiya, L. N, Peterson Andrew M, F.R., 2004. Meta-Analysis of Interventions for Medication Adherence to Antihypertensives. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(10), pp.1617–1624.
- Tao, D. et al., 2015. A meta-analysis of the use of electronic reminders for patient adherence to medication in chronic disease care. *Journal of telemedicine and telecare*, 21(1), pp.3–13.
- Tong, J.L. et al., 2012. Once-daily versus multiple-daily mesalamine for patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Journal of digestive diseases*, 13(4), pp.200–7.
- Verhagen, A.P. et al., 1998. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of clinical epidemiology*, 51(12), pp.1235–41.
- Vermeire, E. et al., 2005. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), p.CD003638.
- Viswanathan, M. et al., 2015. Medication therapy management interventions in outpatient settings: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 175(1), pp.76–87.
- Waddell, L. & Taylor, M., 2009. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 52, pp.S43–50.
- Wald, D.S. et al., 2014. Randomised trial of text messaging on adherence to cardiovascular preventive treatment (INTERACT trial). *PloS one*, 9(12), p.e114268.
- Wald, D.S., Butt, S. & Bestwick, J.P., 2015. One-way Versus Two-way Text Messaging on Improving Medication Adherence: Meta-analysis of Randomized Trials. *The American journal of medicine*, 128(10), pp.1139.e1–5.
- WHO, W.H.O., 2003. Adherence to long-term therapies. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1.
- Wu, Y.P. & Pai, A.L.H., 2014. Health care provider-delivered adherence promotion interventions: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(6), pp.e1698–707.
- Yoldi, C., 2011. Formación en educación terapéutica en diabetes. ¿Qué tenemos y qué nos falta? *Avances en Diabetología*, 27(3), pp.100–105.

- Zhong, H. et al., 2014. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(6), pp.1230–1240.
- Zolnierek, K.B.H. & Dimatteo, M.R., 2009. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Medical care*, 47(8), pp.826–34.
- Zuwallack, R.L. & Nici, L., 2012. Modifying the course of chronic obstructive pulmonary disease: looking beyond the FEV1. *COPD*, 9(6), pp.637–48.

Annexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.

Pubmed

systematic[sb] AND ("Chronic Disease"[Mesh] OR (Chronic[tiab] AND (disease*[tiab] OR illness*[tiab])) OR "Chronically Ill"[tiab]) AND ("Medication Adherence"[Mesh] OR ((medication*[tiab] OR Drug*[tiab] OR treatment*[tiab] OR "drug therapy"[Mesh] OR prescription*[tiab] OR "Prescriptions"[Mesh]) AND (adherence[tiab] OR Non-Adherence[tiab] OR Persistence*[tiab] OR compliance[tiab]))) AND (("1990/01/01"[PDat]: "3000/12/31"[PDat]))

Scopus

((TITLE-ABS-KEY ((chronic AND (disease* OR illness*)) OR "Chronically Ill") AND TITLE-ABS-KEY (medication* OR drug* OR treatment* OR therapy OR prescription*) AND TITLE-ABS-KEY (adherence OR nonadherence OR non-adherence OR persistence* OR compliance)) AND PUBYEAR > 1989) AND ((TITLE-ABS-KEY ("systematic review*" OR meta-analysis OR metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic literature review" OR "meta synthesis" OR "integrative review" OR "drug class reviews" OR "evidence synthesis")))

Cinahl

((MH "Chronic Disease") OR ((TI "Chronic") OR (AB "Chronic") AND ((TI "disease*") OR (AB " disease*") OR (TI "illness*") OR (AB "illness*"))) OR (TI "Chronically III") OR (AB "Chronically III")) AND ((MH "Medication Compliance") OR (((TI "medication*") OR (AB "medication*") OR (TI "Drug*") OR (AB "Drug*") OR (TI "treatment*") OR (AB "treatment*") OR (MH "drug therapy") OR (TI "prescription*") OR (AB "prescription*") OR (MH "Prescriptions")) AND ((TI "adherence") OR (AB "adherence") OR (TI "Nonadherence") OR (AB "Non-adherence") OR (AB "Non-adherence") OR (TI "Compliance") OR (AB "Compliance"))))
Published Date: 19900101-; Publication Type: Systematic Review

IME

Campos básicos="cronic*", Campos básicos="adherenc* persisten* cumplim*", Campos básicos="medica* farma*"

APA PsycInfo

(Any Field:(((Index Terms:("Chronic Illness")) OR Title:(chronic disease*) OR Title:(chronically ill) OR Abstract:(chronic disease*) OR

Abstract:(chronically ill) OR Abstract:(Chronic Illness) OR Title:(Chronic Illness))) AND Any Field:((Index Terms:(medication) OR (Index Terms:("Drug Therapy") OR Index Terms:("Prescription Drugs")) OR Title:(drug*) OR Title:(treatment*) OR Abstract:(drug*) OR Abstract:(treatment*) OR Title:(medication) OR Title:(prescription*) OR Abstract:(medication) OR Abstract:(prescription*))) AND Any Field:(((Index Terms:("Compliance") OR Index Terms:("Persistence")) OR Title:(nonadherence) OR Title:(nonadherence) OR Abstract:(nonadherence) OR Abstract:(adherence) OR Title:(Compliance) OR Title:(Persistence))) AND (Methodology:("Literature Review")))

Resultats limitats des del 1990 en endavant

Embase

('chronic disease'/exp OR (chronic:ti OR chronic:ab AND (disease*:ti OR disease*:ab OR illness*:ti OR illness*:ab)) OR 'chronically ill':ti OR 'chronically ill':ab)

AND

('medication compliance'/exp OR (('drug therapy'/exp OR medication*:ti OR medication*:ab OR drug*:ti OR drug*:ab OR treatment*:ti treatment*:ab OR prescription*:ti OR prescription*:ab OR 'prescription'/exp) AND (adherence:ti OR adherence:ab OR compliance:ti OR compliance:ab OR 'non adherence':ti OR 'non adherence':ab OR persistence:ti OR persistence:ab)))

AND

AND 'systematic review'/de AND (1990:py OR 1991:py OR 1992:py OR 1993:py OR 1994:py OR 1995:py OR 1996:py OR 1997:py OR 1998:py OR 1999:py OR 2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py)

Annexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

Las preguntas que plantea el instrumento AMSTAR son las siguientes:

1. ¿Fue un diseño "a priori"?

Criterio: la pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes de iniciar la revisión.

2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de

Criterio: deben existir al menos dos extractores independientes de los datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos.

- 3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? Criterio: la búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe señalar los años que abarcó la búsqueda y las bases de datos utilizadas (ej. EMBASE, MEDLINE, etc). Las palabras clave y términos MeSH deben estar explicitados y cuando sea posible, debe estar disponible la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben ser complementadas con consulta a registros especializados o expertos en el campo de estudio, y por la revisión de las listas de referencias en los estudios encontrados.
- ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?
 Criterio: los autores debieran declarar que ellos buscaron trabajos sin fijarse en el estado de publicación, el idioma del artículo, etc.
- 5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? Criterio: debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos. Considere la correspondencia de los estudios seleccionados con el tema investigado, teniendo presente nuevamente las poblaciones, la exposición o intervención y los desenlaces.
- 6. ¿Se describen las características de los estudios? Criterio: debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales, tal como el tipo de participantes, las intervenciones y los desenlaces evaluados en cada estudio.
- 7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? Criterio: se deben describir los métodos de evaluación a priori.
- 8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?

Criterio: los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían

considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declararse explícitamente en la formulación de recomendaciones.

9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?

Criterio: para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad (ejemplo: prueba de Chi cuadrado para homogeneidad, I^2), para asegurar que los estudios son combinables.

- **Se**ن. 10 probabilidad evaluó la de sesgo de publicación? Criterio: una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos (tales como "funnel plot") y/o pruebas estadísticas (ejemplo: de regresión de test Egger). Si bien esto es lo óptimo, sobre todo si uno sospecha que podría haber un cúmulo importante de estudios no publicados en el tema, a los que no se pudo acceder con la búsqueda; en la práctica son pocas las revisiones que lo evalúan formalmente.
- 11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?

 Criterio: las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas, tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos en ella.

Anexo 3. Tabla de solapamiento entre los diferentes meta-análisis que evalúan intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica

			Estudio 1		Estudio 2			
Problema de salud	Intervención	Medida de adherencia	Métrica meta- análisis	Tamaño del efecto (IC95%)	Métrica meta- análisis	Tamaño del efecto	Concordante dirección	Concordancia en el nivel de significación
Enfermedades crónicas (Peterson et al. 2003b)(Takiya, L. N, Peterson Andrew M 2004)	Conductual	Indirectas	Tamaño del efecto (IC95%)	0,07 (0,04, 0,09)	Tamaño del efecto (IC95%)	0,04 (- 0,01, 0,09)	Sí	No
HIV (de Bruin et al. 2010)(Simoni et al. 2006)	Conductual	Indirectas	Tamaño del efecto (IC95%)	0,48 (0,59, 0,37)	Odds ratio (IC95%)	1,34 (1,03, 1,75)	Sí	Sí
HIV (de Bruin et al. 2010)(Simoni et al. 2006)	Conductual	Carga viral indetectable	Tamaño del efecto (IC95%)	0,16 (0,01, 0,32)	Odds ratio (IC95%)	1,28 (0,98, 1,68)	Sí	Sí
HIV (Mbuagbaw et al. 2015)(Finitsis et al. 2014)	Recordatorios SMS	Indirectas	Odds Ratio (IC95%)	1,38 (1,08, 1,78)	Odds Ratio (IC95%)	1,39 (1,18, 1, 64	Sí	Sí
HIV (Tim Mathes et al. 2014)(Finitsis et al. 2014)	Recordatorios SMS	Indirectas	Diferencia de riesgos (IC95%)	-0,10; (- 0,17, - 0,03)	Odds Ratio (IC95%)	1,39 (1,18, 1, 64	Sí	Sí
Enfermedades crónicas (Peterson et al. 2003b)(Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015)	Intervenciones en el envasado	Indirectas	Tamaño del efecto (IC95%)	0,14 (0,22, 0,06)	Tamaño del efecto (IC95%)	0,59 (0,42, 0,76)	Sí	Sí
Enfermedades crónicas (Mahtani et al. 2011)(Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015)	Intervenciones en el envasado	Presión arterial sistólica	Diferencia de medias	-1,01 (- 2,22, 0,20)	Tamaño del efecto (IC95%)	0,42 (- 0,07, 0,90)	Sí	Sí
Enfermedades crónicas (Mahtani et al. 2011)(Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015)	Intervenciones en el envasado	Presión arterial diastólica	Diferencia de medias	5,89 (- 6,70, - 5,09)	Tamaño del efecto (IC95%)	0,32 (- 0,12, 0,76)	Sí	No
Enfermedades crónicas (Mahtani et al. 2011) (Vicki S Conn, Ruppar, Chan, et al. 2015)	Intervenciones en el envasado	Indirectas	Diferencia de medias	0,11 (0,06, 0,17)	Tamaño del efecto (IC95%)	0,59 (0,42, 0,76)	Sí	Sí
Salud mental (Srivastava et al. 2013)(Medic et al. 2012)	Reducción del número de dosis	Indirectas	Odds ratio (IC95%)	3,10 (2,15, 4,47)	Odds ratio (IC95%)	1,89 (1,71, 2,09)	Sí	Sí
Pacientes HIV (Srivastava et al. 2013)(Nachega et al. 2014)	Reducción del número de dosis	Indirectas	Odds ratio (IC95%)	3, 48 (1,36, 8,90)	Diferencia de medias	2,55 (1,23, 3,87)	Sí	Sí
Pacientes HIV (Parienti et al. 2009) (Nachega et al. 2014)	Reducción del número de dosis	Indirectas	Porcentaje (IC95%)	2,9 (1,00, 4,77)	Diferencia de medias	2,55 (1,23, 3,87)	Sí	Sí
Pacientes HIV (Parienti et al. 2009) (Nachega et al. 2014)	Reducción del número de dosis	Carga viral no detectable	Porcentaje (IC95%)	0.02 (- 0,02, 0,05)	Riesgo relativo	1,01 (0,99, 1,03)	Sí	Sí

Enfermedades crónicas (Claxton et al. 2001) (Caldeira et al. 2014)	Reducción del número de dosis	Indirectas	Media dosis tomadas	1 dosis/día: 79 (35, 97) 2 dosis/día: 69 (38, 90) 3 dosis/día: 65 (40, 91)	Porcentaje de adherencia	93 (91,2- 94,7) 85,6 (82,5 - 88,8) 80.1 (72.0 - 88.2 84.4 (78.5 - 90.3)	Sí	En el estudio de Claxton se observaron diferencias significativas entre 1 dosis/día vs tres dosis/día y vs 4 dosis día.
Enfermedades crónicas (Claxton et al. 2001) (Coleman, Limone, et al. 2012a)								
Colitis ulcerosa (Ford et al. 2011) (Feagan & MacDonald 2012)	Reducción del número de dosis	Recaída colitis ulcerosa	Riesgo relativo	0,94 (0,82, 1,08)	Riesgo relativo	0,92 (0,83, 1,03)	Sí	Sí
Colitis ulcerosa (Ford et al. 2011) (Tong et al. 2012)	Reducción del número de dosis	Recaída colitis ulcerosa	Riesgo relativo	0,94 (0,82, 1,08)	Riesgo relativo	0,80 (0,64, 0,99)	Sí	No
Colitis ulcerosa (Ford et al. 2011) (Tong et al. 2012)	Reducción del número de dosis	Efectos adversos	Riesgo relativo	1,08 (0,97, 1,20)	Riesgo relativo	0,99 (0,89, 1,10)	No	Sí
Enfermedades cardiovasculares (Caldeira et al. 2014) (Coleman, Roberts, et al. 2012)	Reducción del número de dosis	Combinado no- adherencia	Riesgo relativo	0,44 (0,35, 0,54)	Diferencia de medias	-13,7 (- 20,4, - 7)	Sí	Sí
Hipertensión arterial (Machado et al. 2007b)(Santschi et al. 2011)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Presión arterial sistólica	Diferencia de medias	-7,5 (- 8,5, -6,5)	Diferencia de medias	-8,1 (- 10,2, - 5,9)	Sí	Sí
Hipertensión arterial (Machado et al. 2007b)(Santschi et al. 2011)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Presión arterial diastólica	Diferencia de medias	3,4 (-3,7, -3,1)	Diferencia de medias	-3,8 (- 5,3, - 2,3)	Sí	Sí
Hipertensión arterial (Santschi et al. 2011) (Santschi et al. 2014)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Presión arterial sistólica	Diferencia de medias	-8,1 (- 10,2, - 5,9)	Diferencia de medias	-7,6 (- 8,9, - 6,3)	Sí	Sí
Hipertensión arterial (Santschi et al. 2011) (Santschi et al. 2014)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Presión arterial diastólica	Diferencia de medias	-3,8 (- 5,3, -2,3)	Diferencia de medias	-3,9 (- 5,1, - 2,8)	Sí	Sí
Hipertensión arterial (Iskedjian et al. 2002) (Srivastava et al. 2013)	Reducción de la complejidad del tratamiento	Medida indirecta adherencia	Diferencias entre las proporciones de adherencia	Q1: 8,2 (4,6, 11,8) Q2: 5,7 (0,7, 10,7) Q3: 3,2 (-0,3, 6,7)	Odds ratio (IC95%)	2,4 (1,3, 4,4)	Sí	Sí

Diabetes Mellitus (Machado et al. 2007a) (Collins et al. 2011)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Hb1Ac	Diferencia de medias	-0,70 (- 0,72, - 0,68)	Diferencia de medias	-0,76 - 1,06, - 0,47)	Sí	Sí
Dislipemia (Machado et al. 2008)(Santschi et al. 2011)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	Colesterol total	Diferencia de medias	-20,5 (- 21,4, - 19,6)	Diferencia de medias	-17,36 (-25,5, - 9,22)	Sí	Sí
Dislipemia (Machado et al. 2008)(Santschi et al. 2011)	Intervención multicomponente realizada por farmacéuticos	LDL- colesterol	Diferencia de medias	-17,3 (- 18,1, - 16,5)	Diferencia de medias	-13,4 (- 23,0, - 3,8)	Sí	Sí