

Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario

Adherence to antihypertensive treatment: A multidisciplinary challenge

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, María Aurelia Culqui Barrionuevo, MD³ <https://orcid.org/0000-0003-2885-5353>, Gabriela Estefanía Amaguaya Maroto, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-4721-2620>, Ligia Leonor Laura Laura, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-7935-161X>, Pamela Alejandra Rosero Padilla, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2205-3245>, Lissette Estefanía Rodríguez Toapanta, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0001-6253-3548>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁵Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

RESUMEN

En la actualidad, la hipertensión arterial (HTA) representa uno de los más importantes problemas de salud pública a nivel mundial, con mortalidad y morbilidad muy elevada; siendo el principal factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la adherencia terapéutica (AT) al tratamiento antihipertensivo continúa siendo deficiente de manera global. A pesar de la elevada frecuencia de este fenómeno y su gran impacto el bienestar de los pacientes y los sistemas de salud, la AT es aún un aspecto relativamente relegado en la práctica clínica. La evidencia epidemiológica actual sobre la AT en la HTA es heterogénea, y parece mostrar tendencias ampliamente variables en distintos grupos poblacionales. No obstante, ha permitido identificar grupos de riesgo elevado para la falta de AT, facilitando la focalización de los esfuerzos de detección de AT deficiente en la práctica clínica. Se requieren más estudios en el futuro para esclarecer en mayor grado los grupos de riesgo para AT deficiente, y el impacto de cada tipo de intervención, en la promoción de la AT a antihipertensivos. Estas actividades pueden dirigirse a los pacientes, el personal médico y los sistemas de salud. El mejoramiento de la AT demanda la participación de un grupo multidisciplinario de atención en salud constituido por médicos, enfermeras, trabajadores sociales, educadores de salud, farmacéutas, psicólogos y otros componentes.

Palabras clave: hipertensión arterial, adherencia terapéutica, tratamiento antihipertensivo, medicación, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

At present day, hypertension represents one of the most important public health problems worldwide, with very high mortality and morbidity, and representing the main risk factor for cardiovascular disease. Nonetheless, adherence to antihypertensive treatment remains deficient globally, despite the high frequency of non-adherence and its large impact on patients' well-being and health systems, attention to adherence is still a relatively ignored aspect in clinical practice. Currently available epidemiologic evidence on adherence to antihypertensive treatment is heterogeneous, and appears to show widely variable trends across different populations. However, it has allowed the identification of groups at high risk of low adherence, which facilitates the focalization of screening for non-adherence in practice. Further research is required to discern more clearly the relevant risk groups, and the impact of each type of intervention in the promotion of adherence to antihypertensive treatment. These activities may be directed to patients, physicians, and health systems. Improving treatment adherence demands the participation of a multidisciplinary healthcare group, including physicians, nurses, social workers, health educators, pharmacists, psychologist and other components.

Keywords: hypertension, treatment adherence, antihypertensive treatment, medication, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la hipertensión arterial (HTA) representa uno de los más importantes problemas de salud pública a nivel mundial con una prevalencia global de 31,1%¹; y es responsable de 7,6 millones de muertes cada año, correspondiendo a 13,5% de la mortalidad mundial anual². Además, la HTA es la primera causa de discapacidad y años perdidos de trabajo³ y se asocia a una carga económica desmesurada, entre 2-4% del producto interior bruto en la mayoría de las naciones a nivel mundial⁴. Adicionalmente, la HTA y sus complicaciones implican un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes⁵.

Estos datos se tornan especialmente preocupantes al considerar las cifras estimadas de conocimiento, tratamiento y control de la HTA, que oscilan entre 37-67%, 29-55% y 7-28%, respectivamente⁶⁻¹⁰; siendo particularmente insatisfactorias en los países de ingresos económicos bajos e intermedios¹. En efecto, el abordaje de la HTA es complejo en todos los estadios de la atención asistencial, desde la prevención hasta el diagnóstico y tratamiento; y exige el trabajo integrado de un equipo de salud multidisciplinario para reducir del impacto biopsicosocial de esta enfermedad¹¹.

La consecución de una adherencia terapéutica (AT) apropiada constituye uno de los obstáculos más significativos en este sentido. Aunque la AT se ha reconocido como un problema común a todas las enfermedades crónicas no transmisibles, parece revestir mayor magnitud en relación a la HTA¹². Se ha estimado que hasta 50% de los pacientes a quienes se les prescriben fármacos antihipertensivos abandonan el tratamiento durante el primer año¹³. A pesar de la elevada frecuencia de este fenómeno y su severo impacto en el bienestar de los pacientes y los sistemas de salud, la AT continúa siendo un aspecto relativamente relegado en la práctica clínica. En esta revisión se presenta el panorama actual de la AT al tratamiento antihipertensivo, y se exponen las recomendaciones actuales para alcanzarla en el ejercicio profesional.

Adherencia terapéutica: conceptos básicos y evaluación

En la actualidad, la AT se define como el proceso mediante el cual cada paciente toma su medicación como ha sido prescrita por su médico tratante. Es un concepto amplio y dinámico que engloba el engranaje armonioso entre la iniciación, implementación y continuación del tratamiento¹⁴. Los motivos de la AT deficiente pueden agruparse en tres categorías: efectos adversos de la medicación, dificultades con los aspectos prácticos del consumo de la medicación y preocupaciones relacionadas con la necesidad de tomar la medicación. Estos motivos pueden ocurrir en cualquiera de las fases de la AT, y varían significativamente entre distintas poblaciones¹⁵. Sin embargo, las consecuencias de la AT deficiente cambian según la fase en la que ocurre la falla. Mientras que la falta de iniciación o continuación inevitablemente llevan al fracaso terapéutico, las fallas en la implementación tales como retrasos, omisiones o modificaciones de la dosis por exceso o defecto pueden causar efectos adversos, mejorías parciales o resistencia farmacológica aparente¹⁶.

Esto es determinado por la severidad de la falla en la AT y el concepto denominado “benevolencia farmacológica” de cada molécula, definido como la duración de la acción de un fármaco posterior a su consumo menos la frecuencia real de las dosis. Lo antes expuesto permite una aproximación a la severidad de la falla en la AT en los resultados terapéuticos con base en las propiedades farmacocinéticas de cada molécula¹⁷.

Existen numerosos métodos para la evaluación de la AT, en un espectro gradual de invasividad y exactitud. En el extremo de menor magnitud de este espectro se encuentran alternativas subjetivas, como la percepción de los médicos de la AT y los formularios de auto-reporte para pacientes¹⁸. La percepción del médico de la AT parece ser particularmente ineficaz, coincidiendo con medidas con objetivas en menos de 40% de los casos. Asimismo, en aproximadamente 40% de los casos, la percepción médica subjetiva de AT deficiente a medicación antihipertensiva se acompaña de prescripción de medicación adicional, lo cual complica aún más la AT¹⁹. Por su parte, las herramientas para el auto-reporte de los pacientes incluyen el Cuestionario de Adherencia de Morisky—el más utilizado debido a la sencillez y rapidez de su aplicación—, la Escala de Adherencia de Hill-Bone y la Escala de Auto-Eficacia y Adherencia a Medicación, entre otras²⁰. Las ventajas de estas alternativas son su accesibilidad y bajo costo. No obstante, su validez interna tiende a variar significativamente entre poblaciones, mostrando especificidad usualmente por debajo de 75% y encontrando falsos positivos para AT satisfactoria en hasta 20% de los casos²¹. Este sesgo parece ser principalmente dictado por factores dependientes de los pacientes, especialmente la búsqueda de complacer al médico con una AT aparente²².

A pesar de que los métodos objetivos evaden estos sesgos, no están exentos de problemas. Por ejemplo, la revisión retrospectiva de bases de datos de farmacias permite cuantificar el número de días de medicación provistos a cada paciente, pero no detecta la implementación certera de la misma. Además, su validez está sujeta a la robustez de los sistemas de monitoreo de cada proveedor y la integración de los datos entre cada uno de los mismos²³. En consecuencia, la concordancia en las estimaciones de AT entre esta alternativa y otras más estrictas, como los dispositivos de monitoreo electrónico (DME), también suele ser pobre²⁴. Por otro lado, el conteo de píldoras sólo tiende a discrepar de los DME en un 8%, pero es relativamente impráctico, puesto que el proceso de conteo es tedioso y consume tiempo durante la consulta; y es altamente vulnerable a fallas por manipulación, olvido o mala implementación de la medicación¹⁸. Los DME son aparatos que registran aspectos de la AT y ofrecen retroalimentación a los pacientes y clínicos e incluyen un amplio grupo de dispositivos como alarmas, registros digitales y dispensadores digitales de píldoras²⁵. A pesar de que los DME tienen alta precisión y pueden proveer gran variedad y calidad de información, muestran desventajas como el riesgo de falla mecánica, posible complejidad de uso y alto costo; además, no solucionan el problema de los pacientes que no ingieren las píldoras posteriores a la dispensación²⁵. No obstante, los DME parecen inducir un

aumento en la AT, especialmente al inicio de su uso, y parecen ser el método de monitoreo indirecto más beneficioso²⁶.

Finalmente, los métodos objetivos directos se caracterizan por su alta precisión, en contraposición con sus elevados costos y logística compleja, e incluyen la terapia supervisada, las píldoras digitales y la detección bioquímica de la medicación en fluidos corporales. La primera de estas opciones involucra la observación directa del acto de la toma de la medicación por parte de personal de enfermería en una institución de salud. Esta alternativa es poco implementada y tiende a ser inaceptable para la rutina de los pacientes²⁷. Las píldoras digitales emiten señales biofísicas que son detectadas por sensores llevados por los pacientes. Aunque este método ha demostrado aumentar la AT en ciclos de tratamiento autolimitados, su utilidad en el contexto de tratamientos crónicos o indefinidos no ha sido explorada²⁸. Por último, la cromatografía de líquidos de alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem, que es frecuentemente usada en toxicología forense, puede extrapolarse al contexto de la vigilancia de la AT, ofreciendo la mayor precisión disponible. Sin embargo, es un método invasivo y costoso, y es vulnerable a la “adherencia de bata blanca”, donde la AT sólo mejora en los días inmediatamente precedentes a la toma de muestras²⁹.

Adherencia al tratamiento antihipertensivo: situación actual

La evidencia epidemiológica actual sobre la AT en la HTA es heterogénea y tiende a mostrar tendencias ampliamente variables en distintos grupos poblacionales; aunque en general, la incidencia de la no adherencia al tratamiento antihipertensivo se estima en 50-80% a nivel mundial³⁰. Esta falta de AT parece ser significativamente mayor en los países con bajos ingresos económicos¹. El sexo masculino y la etnicidad africana o asiática también se han identificado consistentemente como factores de riesgo poderosos para la no AT a antihipertensivos³¹. En una revisión sistemática por Leslie y cols.³², los factores de riesgo para la no AT a antihipertensivos se clasificaron como: a) Factores relacionados con enfermedad, como el momento de inicio del tratamiento y la presencia de comorbilidades; b) Factores relacionados con la terapia, como los efectos adversos, el esquema de dosificación, las clases de medicación y el uso de píldoras combinadas; c) Factores asistenciales, como la relación médico-paciente, la capacidad de auto-eficacia, los costos asociados al cuidado y las desviaciones de las guías de tratamiento; d) Factores inherentes al paciente, como el sexo, edades avanzadas, presencia de estrés y los conocimientos y actitudes hacia la medicación; y e) Factores sociales, como el estatus socioeconómico, grupo étnico y nivel de educación.

La alta AT a antihipertensivos ha sido asociada con riesgo cardiovascular significativamente menor³³, decrementos tan bajos como 2-3 mmHg y 1-2 mmHg en los valores de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente, se ha vinculado con menor incidencia de ECV³³. La no AT a antihipertensivos y la HTA no controlada parecen mostrar un vínculo especialmente estrecho para la incidencia de eventos

cerebrovasculares³¹. Asimismo, la baja AT a antihipertensivos se ha correlacionado con progresión acelerada de la enfermedad renal crónica³⁴, al igual que a mayor prevalencia de deterioro cognitivo, independientemente de la edad de los pacientes³⁵. Además, la HTA es frecuentemente comórbida con diabetes mellitus tipo 2, y la AT deficiente parece tender a extenderse a esta enfermedad también, potenciando las consecuencias deletéreas de ambos problemas (36). Más allá de esto, la carga económica de la no AT a antihipertensivos podría exceder los \$300 millones por año a nivel mundial¹⁵.

En Latinoamérica, la AT a antihipertensivos muestra características epidemiológicas distintivas en cada localidad. La AT parece ser especialmente baja en Ecuador, oscilando entre 11-37,9%, atribuida a bajos niveles de eficacia para el auto-cuidado y conocimiento sobre la enfermedad³⁷. En una población cubana, Martín Alfonso y cols.³⁸ atribuyeron estos mismos factores al hallazgo de AT de 50%. La buena calidad de la relación médico-paciente reportada en este estudio podría explicar la cifra de AT comparativamente superior. En Paraguay, la AT se ha estimado en 39,7%, favorecida por factores como el corto tiempo desde el diagnóstico, mayor conocimiento de la enfermedad, mayor nivel educativo, menor número de comorbilidades y menor polifarmacia³⁹. La incidencia de AT parece ser similar en Colombia, con 42%, asociada predominante a factores como el costo de la medicación y la relación médico-paciente⁴⁰. La mayor AT parece encontrarse en pacientes brasileños, con 57,35%, siendo menor en los individuos con menor nivel educativo, mayor polifarmacia, y sin acceso a servicios de salud privados⁴¹. La exploración epidemiológica de la AT a antihipertensivos requiere refinamiento a futuro, con énfasis en la homogeneización de las poblaciones y covariables estudiadas y los métodos de evaluación, todo esto con el objetivo de ofrecer un mejor panorama actual de la AT en este escenario.

Estrategias para la promoción de la adherencia al tratamiento antihipertensivo

Las intervenciones para la optimización de la AT a antihipertensivos pueden dirigirse a los pacientes, el personal médico y los sistemas de salud. En la primera categoría, la educación para la salud es esencial, la transmisión de información a los pacientes por parte de sus proveedores de salud debe ser individualizada y ejecutada de manera eficiente, en función de las necesidades y deseos específicos de cada paciente⁴². En particular, debe enfatizarse el empoderamiento de los pacientes y su involucramiento en la toma de decisiones clínicas, especialmente en relación a la integración de la toma de la medicación en su rutina cotidiana⁴³. Es importante promover un ambiente de tolerancia y aceptación para los distintos grados de conocimiento de los pacientes sobre la enfermedad, al igual que para las actitudes y percepciones de los individuos en relación a la patología y la medicación⁴⁴. También debe tomarse en cuenta la situación económica de cada paciente y dirigirlo a los servicios de soporte social que puedan facilitar su acceso a la medicación⁴⁵.

En relación a los factores inherentes al médico, es primordial la calidad del estilo de comunicación, en aras de fortalecer la relación médico paciente. Por ende, es clave individuali-

zar el modo de comunicación para cada paciente según sus rasgos socioculturales⁴⁶. En relación a las prácticas de prescripción, parecen favorecer la AT la reducción del número de píldoras por día al igual que la reducción de tomas por día, por ejemplo, indicando la toma de varios medicamentos a la misma hora del día⁴⁷. La AT también tiende a incrementar cuando los pacientes están conscientes del propósito de la medicación, la justificación para su uso, por cuánto tiempo deben tomarla y los posibles efectos adversos; de nuevo enfatizando la importancia de la educación efectiva del paciente⁴⁸. En este sentido, la implementación de los métodos de “enseñanza de vuelta”—donde el paciente repite la información importante al médico durante la consulta— y la entrevista motivacional parece ser especialmente útiles⁴⁹.

Por último, en relación a los sistemas de salud, es esencial proveer el tiempo suficiente y las circunstancias necesarias para llevar a cabo consultas médicas efectivas, enfatizando los recursos para ejecutar una educación eficaz para los pacientes⁵⁰. El inicio de la medicación de largo plazo durante hospitalizaciones agudas también se ha asociado con mayor AT⁵¹. Igualmente se ha propuesto la participación de otras herramientas y miembros del equipo de salud en la promoción de la AT, incorporando recordatorios por teléfono, correo electrónico y otros medios digitales; y el involucramiento de personal de enfermería, gestores de caso clínico, entre otros⁵².

En un meta-análisis y revisión sistemática por Conn y cols.⁵³, las intervenciones con mayor impacto para la promoción de la AT en pacientes con HTA fueron aquellas que vincularon la toma de la medicación con los hábitos diarios de los pacientes, la retroalimentación, el automonitoreo de la presión arterial, el uso de DME, y la entrevista motivacional; con mayor influencia sobre las mujeres, pacientes de mayor edad y con mayor nivel educativo. Sin embargo, en general, las intervenciones para la promoción de la AT en las enfermedades crónicas parecen ser deficientes, especialmente debido a falta de seguimiento a largo plazo y falta de apoyo social⁵⁴.

CONCLUSIONES

La falta de AT a antihipertensivos tiene implicaciones severas para la salud cardiovascular y general de los pacientes, al igual que para su calidad de vida, asociada grandes costos financieros. Esto justifica su abordaje prioritario de parte de los sistemas de salud, el mejoramiento de la AT demanda la participación de un grupo multidisciplinario de atención en salud constituido por médicos, enfermeras, trabajadores sociales, educadores de salud, farmacéutas, psicólogos y otros componentes.

La evidencia epidemiológica actual ha permitido identificar grupos de riesgo elevado para la falta de AT que permiten focalizar los esfuerzos de detección de AT deficiente en la práctica clínica. No obstante, se requiere mayor investigación en el futuro para esclarecer en mayor grado los grupos de riesgo, y el impacto de cada tipo de intervención, en la promoción de la AT a antihipertensivos.

REFERENCIAS

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries. *Circulation*. 9 de agosto de 2016;134(6):441-50.
2. Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens*. Diciembre de 2011;29:S3-7.
3. Gheorge A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. Diciembre de 2018;18(1):975.
4. Frieden TR, Jaffe MG. Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens*. 2018;20(2):208-11.
5. Katsi V, Kallistratos MS, Kontoangelos K, Sakkas P, Souliotis K, Tsioufis C, et al. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Front Psychiatry*. 4 de diciembre de 2017;8:270.
6. Ortiz R, Torres M, Sigüencia W, et al. Factores de riesgo para hipertensión arterial en población adulta de una región urbana de Ecuador. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016;33(2):248-55.
7. Ortiz R, Bermúdez V, Guzmán Lozada JA, Silva Palacios JS, Torres Ordoñez MG, Carvajal Guzmán JS, et al. Hipertensión arterial y su comportamiento epidemiológico en la población rural de Cumbe, Ecuador. *Latinoam Hipertens*. 2017;12(5):109-18.
8. Ortiz R, Torres M, Peña Cordero S, Quinde G, Durazno GC, Palacios N, et al. Características sociodemográficas de la población adulta de la parroquia Cumbe, Cuenca-Ecuador. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2017;36(2):57-64.
9. Peña S, Espinosa H, Torres C, Mora Dominguez G, Vélez V. P, Vásquez G. Hipertensión arterial en la población urbana de Cuenca-Ecuador, 2016. Prevalencia y factores asociados. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(2):73-7.
10. Ortiz R, Torres M, Peña Cordero S, Narváez V, Reinoso Calle N, Ávila León S, et al. Inequidades sociales, educativas y económicas en la población rural de Quingeo, Ecuador. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2017;36(2):49-56.
11. Nieuwlaet R, Schwalm JD, Khatib R, Yusuf S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *European heart journal*. 2013;34(17):1262-9.
12. World Health Organization [WHO] (2003). Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
13. Vrijens B., Urquhart J., White D. (2014). Electronically monitored dosing histories can be used to develop a medication-taking habit and manage patient adherence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 7 633-644.
14. Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A., Przemyslaw K., Demonceau J., Ruppert T., et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2012; 73 691-705.
15. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 1 de marzo de 2017;8:100.
16. Blaschke T. F., Osterberg L., Vrijens B., Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2012; 52 275-301.
17. Osterberg L. G., Urquhart J., Blaschke T. F. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2010; 88 457-459.
18. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rep*. diciembre de 2016;18(12):89.

19. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:6963-12-270.
20. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:427-445.
21. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hiligsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:268-279.
22. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-2948.
23. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 18 de diciembre de 2018;320(23):2461.
24. Torres-Robles A, Wiecek E, Cutler R, Drake B, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, et al. Using Dispensing Data to Evaluate Adherence Implementation Rates in Community Pharmacy. *Front Pharmacol*. 26 de febrero de 2019;10:130.
25. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic Medication Packaging Devices and Medication Adherence: A Systematic Review. *JAMA*. 24 de septiembre de 2014;312(12):1237.
26. Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS) – a new technology for measuring adherence. *Front Pharmacol [Internet]*. 2013 [citado 14 de mayo de 2019];4. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2013.00026/full>
27. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-12.
28. Vallejos X, Wu C. Digital Medicine: Innovative Drug-Device Combination as New Measure of Medication Adherence. *J Pharm Technol*. agosto de 2017;33(4):137-9.
29. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. noviembre de 2017;70(5):1042-8.
30. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 1 de abril de 2011;86(4):304-14.
31. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2017;96(4):e5641.
32. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health*. 1 de marzo de 2019;41(1):e84-94.
33. Chobanian Aram V. Impact of Nonadherence to Antihypertensive Therapy. *Circulation*. 20 de octubre de 2009;120(16):1558-60.
34. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, et al. Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. *Kidney Int Rep*. mayo de 2018;3(3):645-51.
35. Cho MH, Shin DW, Chang S-A, Lee JE, Jeong S-M, Kim SH, et al. Association between cognitive impairment and poor antihypertensive medication adherence in elderly hypertensive patients without dementia. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):11688.
36. Li YT, Wang HHX, Liu KQL, Lee GKY, Chan WM, Griffiths SM, et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control Among Hypertensive Patients With Coexisting Long-Term Conditions in Primary Care Settings: A Cross-Sectional Analysis. *Medicine (Baltimore)*. Mayo de 2016;95(20):e3572.
37. Herrera-Añazco P, Pacheco-Mendoza J, Valenzuela-Rodríguez G, Málaga G. Autoconocimiento, adherencia al tratamiento y control de la hipertensión arterial en el Perú: una revisión narrativa. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. Julio de 2017;34(3):497-504.
38. Martín Alfonso L, Bayarre Vea H, Corugedo Rodríguez MC, Vento Iznaga F, Matos Y, Orbay Araña M. Adherencia al tratamiento en hipertensos atendidos en áreas de salud de tres provincias cubanas. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2015;41 (1): 33-45.
39. Aid Kunert J. Antihypertension treatment adherence in ambulatory patients of an urban hospital. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. Septiembre de 2015;2(2):43-51.
40. Guerra EH. Adherence to Treatment of People with Arterial Hypertension. *Av En Enfermería*. 2012;9.
41. Barreto M da S, Cremonese IZ, Janeiro V, Matsuda LM, Marcon SS, Barreto M da S, et al. Prevalence of non-adherence to antihypertensive pharmacotherapy and associated factors. *Rev Bras Enferm*. Febrero de 2015;68(1):60-7.
42. Marcus C. Strategies for improving the quality of verbal patient and family education: a review of the literature and creation of the EDUCATE model. *Health Psychol Behav Med*. enero de 2014;2(1):482-95.
43. Paterick TE, Patel N, Tajik AJ, Chandrasekaran K. Improving health outcomes through patient education and partnerships with patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(1):112-113.
44. Farahani MA, Mohammadi E, Ahmadi F, Mohammadi N. Factors influencing the patient education: A qualitative research. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2013;18(2):133-139.
45. Hensley C, Heaton PC, Kahn RS, Luder HR, Frede SM, Beck AF. Poverty, Transportation Access, and Medication Nonadherence. *Pediatrics*. abril de 2018;141(4):e20173402.
46. Hölzel LP, Ries Z, Kriston L, Dirmaier J, Zill JM, Rummel-Kluge C, et al. Effects of culture-sensitive adaptation of patient information material on usefulness in migrants: a multicentre, blinded randomised controlled trial. *BMJ Open*. 1 de noviembre de 2016;6(11):e012008.
47. Farrell B, French Merkle V, Ingar N. Reducing pill burden and helping with medication awareness to improve adherence. *Can Pharm J Rev Pharm Can*. septiembre de 2013;146(5):262-9.
48. Allison K. Adherence through education: A call to clinicians to educate all patients on medication use. *Ment Health Clin*. 1 de octubre de 2012;2(4):83-5.
49. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):929-940. doi:10.1007/s11606-016-3685-3.
50. Rodríguez Torres A, Jarillo Soto EC, Casas Patiño D. Medical consultation, time and duration. *Medwave*. 28 de septiembre de 2018;18(05):e7264-e7264.
51. Eng JA, Steinman MA. Changing chronic medications in hospitalized patients-bridging the inpatient-outpatient divide. *J Hosp Med*. 2014;9(5):332-333.
52. Ahmed I, Ahmad NS, Ali S, Ali S, George A, Saleem Danish H, et al. Medication Adherence Apps: Review and Content Analysis. *JMIR MHealth UHealth*. 16 de marzo de 2018;6(3):e62.
53. Conn VS, Ruppert TM, Chase J-AD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. diciembre de 2015;17(12):94.
54. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Consumers and Communication Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de noviembre de 2014;11:CD000011.