



Importancia del apego al tratamiento en el desenlace exitoso de las infecciones de vías respiratorias superiores

INTRODUCCIÓN

El uso adecuado de antibióticos es uno de los temas recurrentes en la investigación de los servicios de salud ¹. Un uso adecuado implica, por una parte, que el diagnóstico y la indicación sean correctos y por otra, que el paciente cumpla las indicaciones sobre dosis, intervalos entre ellas y duración del tratamiento. Los organismos resistentes a los antibióticos incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos de salud ².

El apego al tratamiento o cumplimiento con un régimen terapéutico se define como el grado en que el comportamiento de una persona (en cuanto a tomar una medicación, seguir dietas o introducir cambios en el estilo de vida personal) coincide con los consejos médicos. La palabra "apego" se prefiere por muchos profesionales de la salud, debido a que "cumplimiento" sugiere que el paciente sigue pasivamente las órdenes del doctor y que el plan de tratamiento no está basado en una alianza terapéutica o contrato establecido entre el paciente y el médico ³. Ambos términos son imperfectos y se refieren a descripciones no informativas del comportamiento de toma de un medicamento. Desafortunadamente, aplicar estos términos a pacientes que no consumen cada píldora en el tiempo deseado puede estigmatizarlos en sus relaciones futuras con los profesionales de la salud ⁴. Sin importar la palabra elegida, es claro que el beneficio completo de muchos medicamentos eficaces se alcanzan sólo si los pacientes siguen los regímenes prescritos de manera razonablemente estrecha.

Las tasas de apego de los pacientes usualmente se informan como porcentajes de las dosis del medicamento prescritas que realmente son tomadas por el paciente en un periodo especificado. Algunos investigadores han refinado aún más la definición de apego

para incluir los datos de la toma de dosis (toma del número de pastillas prescrito al día) y el tiempo entre las dosis (tomar las pastillas en un periodo prescrito). Las tasas de apego habitualmente son más elevadas por pacientes con problemas agudos, comparado con los que tienen enfermedades crónicas. Sin embargo, el cumplimiento de los pacientes con problemas crónicos es tristemente más baja; cae más dramáticamente después de los primeros seis meses de tratamiento ^{5,6}.

No existe un consenso estándar de lo que constituye un apego adecuado. Algunos ensayos consideran tasas mayores de 80 por ciento; otros consideran imprescindibles tasas mayores de 95 por ciento. Aunque los datos sobre apego se informan frecuentemente como variables dicotómicas (apego vs. no apego), el apego puede variar a través de un continuo desde 0 a más de 100 por ciento, dado que los pacientes algunas veces toman más de la cantidad prescrita de la medicación ^{7,8}.

El cumplimiento de cualquier tipo de prescripción es básico en medicina. En el hospital, la medicación es administrada por el personal sanitario; de esta forma se asegura el cumplimiento cabal del tratamiento prescrito. No ocurre lo mismo en el ámbito de la atención primaria, donde se prescriben numerosos medicamentos sin que se sepa muchas veces si el paciente cumple o no correctamente el tratamiento. Este hecho tiene gran trascendencia en el tratamiento de enfermedades infectocontagiosas, donde el fármaco prescrito suele ser un antibiótico, ya que el no seguir correctamente las pautas prescritas puede originar resistencias e incluso otras infecciones (por ejemplo, diarrea por *Clostridium difficile*) ⁹. Alrededor de 20% de los pacientes no recuerda la pauta de tratamiento prescrita, incluso cuando se les dan instrucciones escritas. De hecho, las instrucciones por escrito sólo consiguen una pequeña mejoría de la comprensión total ¹⁰.

Otros factores que influyen en el mal cumplimiento son la falta de satisfacción con la información facilitada y con el apoyo emocional recibido por parte del

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

médico; la incapacidad para expresar las dudas, la dificultad para comprender las respuestas a las preguntas y el hecho de que la visita no haya satisfecho sus expectativas. El médico debe animar a los padres de niños a que comenten sus preocupaciones o ideas sobre el diagnóstico y el tratamiento, sus esperanzas y sus quejas.

MÉTODOS PARA MEDIR EL APEGO A UN TRATAMIENTO

El apego a los regímenes de tratamiento se ha monitoreado desde antaño. Aún ahora, los "auto-reportes" de los pacientes pueden simplificar y medir eficazmente el apego ¹¹. Los métodos disponibles para medir el apego pueden dividirse en directos e indirectos (Cuadro 1). Cada método tiene sus ventajas y desventajas; ningún método se considera el estándar de oro ¹².

El tratamiento directamente observado, la medición de las concentraciones de un fármaco o su metabolito en sangre u orina y la detección o medición en sangre de un marcador biológico además de la formulación del medicamento, son ejemplos de métodos directos de mediciones de adherencia. Los abordajes directos son costosos, engorrosos para los profesionales de la salud y susceptibles de manipulación por el paciente. Sin embargo, para algunos medicamentos, medir estos niveles es un buen medio que se ha usado comúnmente para evaluar el apego.

Los métodos indirectos de medición del apego incluyen preguntar al paciente qué tan fácil le es tomar la medicación prescrita, evaluando la respuesta clínica, efectuando la cuenta de pastillas, estimando la frecuencia de nueva solicitud de prescripciones, recolectando los cuestionarios de los pacientes, usan-

Cuadro 1. Métodos para medir el apego al tratamiento

<i>Prueba</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
Métodos directos		
Tratamiento directamente observado	Más preciso	Los pacientes pueden esconder las pastillas en la boca y desecharlas posteriormente; impráctico para su uso rutinario
Medición del nivel del medicamento o metabolito en sangre	Objetivo	Las variaciones en el metabolismo y "apego por bata blanca" puede dar la falsa impresión de apego; es caro
Medición del marcador biológico en sangre	Objetivo; en ensayos clínicos, puede usarse también para medir el placebo	Requiere ensayos cuantitativos costosos y recolección de fluidos corporales
Métodos indirectos		
Cuestionarios de pacientes, "auto-reportes" del paciente	Simple; barato; el método más útil en el ámbito clínico	Susceptible de error con aumentos en el tiempo entre visitas; los resultados son fácilmente manipulados por el paciente
Cuantificación de pastillas	Objetivo, cuantificable y fácil de efectuar	Datos alterados fácilmente por el paciente
Frecuencia de nueva solicitud de la prescripción	Objetivo, fácil de obtener datos	Una nueva solicitud de la prescripción no es equivalente a la ingestión del medicamento; requiere un sistema farmacéutico estrechamente vigilado
Evaluación de la respuesta clínica del paciente	Simple; generalmente fácil de efectuar	Otros factores diferentes al apego al tratamiento pueden afectar la respuesta clínica
Monitoreo electrónico del medicamento	Preciso; los resultados son cuantificados fácilmente; patrones de huellas de ingestión del medicamento	Caro; requiere visitas y datos de descarga de los frascos de medicamentos
Medición de marcadores fisiológicos	Frecuentemente fácil de efectuar	Los marcadores pueden estar ausentes por otras razones
Diarios del paciente Cuando el paciente es un niño, cuestionario al cuidador o maestro	Ayuda a corregir un recordatorio pobre Simple; objetivo	Fácilmente alterados por el paciente Susceptible de manipulación

do monitores de medicación electrónicos, midiendo marcadores fisiológicos, solicitando al paciente que mantenga un diario de medicación y evaluando la adherencia de los niños solicitando la ayuda de un cuidador, enfermera, escolar o maestro. Preguntar al paciente (o usar un cuestionario), los diarios que lleva y la evaluación de la respuesta clínica son métodos relativamente fáciles de usar, pero preguntar al paciente puede ser motivo de mala interpretación y tiende a sobre estimar el apego del paciente por el profesional de salud.

Se pueden utilizar instrumentos validados, como la prueba de Morisky-Green¹³, con la que los padres o tutores son evaluados acerca del seguimiento que realizan de la prescripción de antibióticos (variable principal de respuesta). Consiste en preguntas simples como: ¿En alguna ocasión ha olvidado darle alguna de las dosis? ¿Le ha sido imposible darle el antibiótico a las horas indicadas por su pediatra? Cuando su hijo ha curado ¿dejó de darle los antibióticos? ¿Ha dejado de darle antibióticos a su hijo porque le han sentado mal? Una respuesta clínica del paciente como medición, se confunde por muchos factores diferentes al apego al régimen del medicamento que puede ser responsable del efecto clínico.

El método más usado para medir el apego, sin preguntar al paciente, ha sido contar las pastillas. La simplicidad y naturaleza empírica de este método está sujeta a muchos problemas, debido a que los pacientes pueden cambiar las medicinas entre los frascos o pueden desechar las pastillas antes de las visitas para hacer creer que están siguiendo el régimen establecido. Por estas razones, no debe asumirse que la cuenta de pastillas sea una buena medición de apego. Además, este método no proporciona información sobre otros aspectos de la toma de medicamentos, como el tiempo de las dosis y los periodos de vacaciones libre de medicamento, que pueden ser importantes para conocer los resultados clínicos.

Los monitores electrónicos capaces de registrar y grabar el tiempo de apertura de las botellas o dispensar gotas se han usado desde hace unos 30 años¹⁴. Estos dispositivos proporcionan una visión precisa y detallada del comportamiento del paciente para tomar su medicación, pero son métodos indirectos de medición de adherencia; no muestran objetivamente si

el paciente realmente ingiere el medicamento correcto o la dosis correcta. Los pacientes pueden abrir un frasco y no tomar el medicamento, tomar la cantidad errónea del mismo o invalidar los datos colocando el medicamento en otro frasco o tomar dosis múltiples al mismo tiempo¹⁵.

EPIDEMIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO DE LA TOMA DE MEDICAMENTOS

Los dispositivos electrónicos han proporcionado información muy detallada acerca de los patrones de comportamiento para la toma de medicamentos. La mayoría de las desviaciones en la toma son omisiones de las dosis o retrasos en el tiempo de tomar el medicamento. Los pacientes suelen mejorar su comportamiento en la toma de medicamento cinco días antes y cinco días después de una cita con el médico¹⁶.

La dosificación simple (una sola pastilla, una vez al día) ayuda a lograr el máximo apego, particularmente cuando se combina con visitas de refuerzo. A pesar de ello, 10 a 40 por ciento de los pacientes que sigue estos regímenes simples continúa teniendo dosificaciones imperfectas¹⁷.

IDENTIFICACIÓN DEL BAJO APEGO A UN TRATAMIENTO

Los indicadores de pobre apego a un régimen terapéutico son una fuente útil para ayudar a los médicos a identificar los pacientes que requieren intervenciones para mejorar su apego^{18,19}. El Cuadro 2 enlista los principales predictores del pobre apego. En presencia de estos predictores, los médicos deben sospechar apego pobre, pero aún los pacientes en quienes no hay estos indicadores pueden no estar tomando sus medicamentos. Por lo tanto, el apego pobre debe sospecharse cuando el paciente no está respondiendo a la terapia.

La sugerencia más simple y más práctica para los médicos es preguntar al paciente sin que piense que se le está juzgando, qué tan frecuentemente pierde una dosis. Los pacientes generalmente desean complacer a sus médicos y con frecuencia dirán lo que ellos piensan que su doctor desea oír. Se les debe preguntar si están teniendo algún efecto colateral atribuible a

su medicación; si saben por qué están tomando sus medicamentos y cuales son los beneficios de tomarlos, pues las respuestas a estas preguntas pueden revelar ciertos factores de pobre apego a un régimen.

Cuadro 2. Principales predictores del pobre apego al tratamiento

- Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión
- Presencia de alteración cognitiva
- Tratamiento de enfermedad asintomática
- Seguimiento o planeación del alta inadecuados
- Efectos colaterales del medicamento
- El paciente no cree en el beneficio del tratamiento
- El paciente desconoce su enfermedad
- Relación pobre médico-paciente
- Presencia de barreras para el cuidado o medicaciones
- Falla en acudir a las citas médicas
- Complejidad del tratamiento
- Costo del medicamento

OBSTÁCULOS PARA EL APEGO

La investigación sobre el apego a un tratamiento se ha enfocado comúnmente a los obstáculos que enfrentan los pacientes para tomar sus medicamentos. Los más comunes para el apego están bajo control del paciente, de tal forma que es necesario prestarles atención y es un paso importante para mejorar el apego. En respuesta a un cuestionario, las razones citadas por los pacientes para no tomar sus medicamentos incluyen olvidos (30%), otras prioridades (16%), decisión de omitir dosis (11%), falta de información (9%) y factores emocionales (7%); 27% de los encuestados no proporciona una razón del pobre apego a un régimen. Los médicos contribuyen al pobre apego de los pacientes prescribiendo regímenes complejos; no dando una explicación de los beneficios y efectos colaterales de una medicación adecuada; no tomando en cuenta el estilo de vida del paciente o el costo de los medicamentos y no estableciendo buenas relaciones con sus pacientes²⁰.

Más ampliamente, los sistemas de salud crean obstáculos para el apego, al limitar el acceso a los cuidados primarios de salud; usando un formulario restringido; cambiando a diferentes formularios; ofreciendo medicamentos con costos muy elevados. Para mejorar la capacidad del paciente de seguir su régimen terapéutico, deben considerarse todos los obstáculos potenciales para el apego. Un punto de vista

más amplio toma en cuenta factores bajo el control del paciente, así como interacciones entre el paciente y el profesional de salud y entre el paciente y el sistema de salud que tendrá el mayor efecto en mejorar el apego al tratamiento (Figura 1).

Las interacciones entre el paciente, el médico y el sistema de salud descritos son aquellas que tienen un efecto negativo significativo en la capacidad del paciente para seguir un régimen terapéutico.

APEGO AL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cualquiera que haya visto a un niño con los dientes apretados y su cuidador intentando desesperadamente administrar la siguiente dosis de una medicación entiende el reto del apego al régimen terapéutico en el tratamiento de los niños. Alcanzar el apego completo en niños requiere no sólo la cooperación del niño sino también la de un padre o cuidador devoto, persistente y con deseos de cumplir con el tratamiento. Los pacientes adolescentes representan un mayor reto, debido a los aspectos de desarrollo psicosocial y de estilo de vida durante la adolescencia²¹⁻²³. Aunque los factores que contribuyen al pobre apego en niños y adolescentes son similares a los de los adultos, se añade un factor que es la participación de los familiares^{24,25}. Los niños y adolescentes necesitan sentir que controlan su enfermedad y el tratamiento, sobre todo cuando padecen enfermedades crónicas. Hay que animarles a comunicarse libremente y asuman la responsabilidad (con supervisión familiar) del cumplimiento. Las tasas de apego a los regímenes terapéuticos de niños con enfermedades crónicas son similares a las de adultos con patologías de larga evolución, en promedio cerca de 50 por ciento, con decrementos en el apego que ocurren con el tiempo^{26,27}.

Algunos estudios sobre tratamiento antimicrobiano en niños sitúan el cumplimiento entre 25 y 82 por ciento²⁸. Tomando en cuenta que algunos padres admiten olvidar administrar medicación a sus hijos, como sucede para los intervalos nocturnos, se estima que sólo 10 % de los niños cumple el apego correcto al tratamiento²⁹.

Ciertos factores como la asistencia a la escuela influyen con el cumplimiento de la terapia antibiótica, indepen-

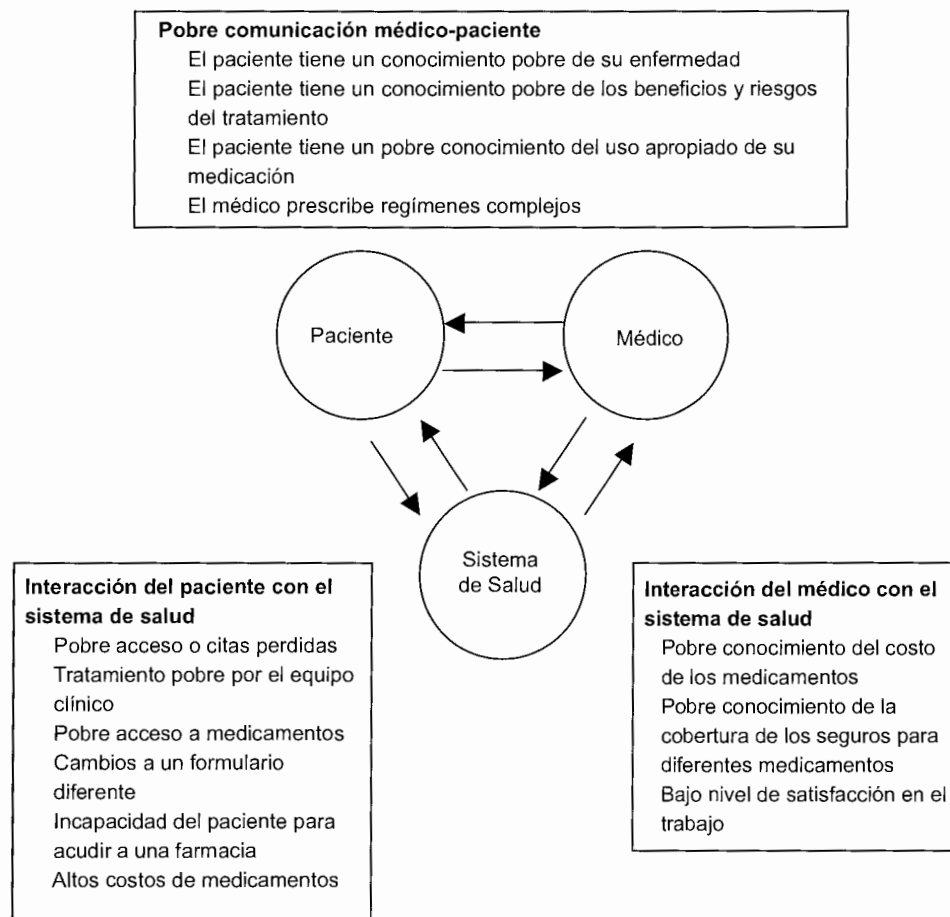


Figura 1. Obstáculos para el apego al tratamiento.

dientemente de la edad del niño. La edad del cuidador también influye con el apego al tratamiento. La menor duración del tratamiento y el menor número de dosis al día ayudan a mejorar el apego al tratamiento, factores que deben tenerse en cuenta por el médico³⁰.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL APEGO AL TRATAMIENTO

Los métodos para mejorar el apego pueden ser de cuatro categorías generales: educación del paciente; mejoría de los horarios de dosificación; incremento del horario de atención en las clínicas (incluyendo horarios nocturnos), y por ende acortamiento de los tiempos de espera; y mejoría de la comunicación entre médicos y pacientes. Las intervenciones educativas que involucran a los pacientes, sus familiares o ambos, pueden mejorar

eficazmente el apego al tratamiento. Las estrategias para mejorar los esquemas de dosificación incluyen el uso de cajas de pastillas para organizar las dosis diarias, simplificar el régimen de dosificación diaria, y señales para recordar a los pacientes que deben tomar sus medicamentos. Los pacientes que pierden sus citas médicas son los que requieren mayor ayuda para apearse mejor a un régimen terapéutico; se beneficiarán de la asistencia en un horario clínico que se denomina "entrenamiento de indicación de dosis" para optimar el apego. Las estrategias de horarios clínicos para mejorar el apego incluyen hacer visitas de seguimiento convenientes y eficientes para el paciente. Los retrasos en ver a los pacientes y los problemas con el transporte y estacionamiento pueden desalentar la voluntad del paciente para cumplir con el régimen de tratamiento y mantener sus citas de

seguimiento. Las intervenciones que enlistan a los profesionales de salud auxiliares como farmacéuticos, especialistas del comportamiento y equipo de enfermería pueden mejorar la situación. Finalmente, incrementar la comunicación entre el médico y el paciente es una estrategia clave y efectiva en reforzar la capacidad del paciente para seguir su régimen de tratamiento ³¹.

La mayoría de los métodos que mejora el apego se basan en combinaciones de intervenciones de comportamiento y reforzamientos; además, aumentan la conveniencia del cuidado, proporcionan información educacional acerca de la condición del paciente y el tratamiento y otras formas de supervisión o atención ³². Los métodos que tienen éxito son complejos y laboriosos y las estrategias innovadoras necesitarán desarrollarse de forma práctica para el uso clínico rutinario. Debido a los múltiples factores que contribuyen al pobre apego a la medicación, se requiere un abordaje multifactorial; un solo abordaje no será eficaz para todos los pacientes. El Cuadro 3 enlistan algunas estrategias simples para optimar la capacidad del paciente de seguir un régimen terapéutico.

Cuadro 3. Estrategias para mejorar el apego al régimen terapéutico*

Identificar el pobre apego
Buscar marcadores de falta de apego: citas perdidas, falta de respuesta a la medicación, nueva solicitud de recetas perdidas
Preguntar sobre los obstáculos al apego sin causar confrontación
Hacer énfasis en el valor del régimen y el efecto del apego
Estimular los sentimientos del paciente sobre su capacidad para seguir el régimen y si es necesario, diseñar apoyos que promuevan su apego
Proporcionar instrucciones simples, claras y simplificar el régimen lo más posible
Alentar sobre el uso de un sistema de toma de medicamentos
Escuchar al paciente, y adecuar el régimen de acuerdo con los deseos del paciente
Obtener ayuda de familiares, amigos y servicios comunitarios cuando se requiera
Reforzar el comportamiento deseable y los resultados cuando sea apropiado
Considerar más medicamentos de "dispensa" cuando el apego parezca poco probable [†]
Medicamentos con vidas medias prolongadas
Medicamentos de depósito (liberación prolongada)
Medicamentos transdérmicos

*La información en este cuadro se adaptó de Osterberg y Rudd ³³.

[†] Los medicamentos de "dispensa" son aquellos cuya eficacia no se verá afectada o retrasada por dosis perdidas.

Se han intentado muchas intervenciones para mejorar el apego al tratamiento en niños, pero con éxito limitado. La mayoría de las intervenciones con éxito en niños con enfermedades crónicas se ha basado en el comportamiento. La intervención más común es el sistema de refuerzo por puntuación ^{34,35}, que estimula el apego al otorgar puntos u otros premios por tomar sus medicamentos adecuadamente. Estos puntos pueden usarse para obtener privilegios, realizar ciertas actividades u otros premios. Las estrategias de comportamiento frecuentemente requieren recursos y equipo entrenado, aún cuando existen sistemas de refuerzo simples, prácticos para uso por padres u otros cuidadores. Los medicamentos con mejor sabor de los inicialmente prescritos han alcanzado cierto éxito para mejorar el apego al tratamiento ^{36,37}. La participación de miembros de la familia, escuelas y otros apoyos sociales son estrategias valiosas para incrementar al máximo la capacidad de los niños para apearse al régimen terapéutico.

Algunos niños muy pequeños no siempre entienden cómo actúa un medicamento. Es importante que los padres o tutores indiquen de manera simple que la medicina le ayudará a sentirse mejor, de tal forma que podrá regresar a jugar muy pronto. En ocasiones es posible, con permiso del médico, poner el medicamento en jugo o añadir algún saborizante. Los padres podrían diseñar un esquema con el horario de la toma de medicamento y colocarlo en el refrigerador o en la puerta de la recámara del niño, de tal forma que el niño pueda verificar y colocar una marca sobre una lista cuando haya recibido su dosis. Es importante que el niño comprenda que la toma de su medicamento no es negociable, pero que otras cosas sí; por lo tanto se le deben ofrecer algunas alternativas simples, como tomar el medicamento antes o después de vestirse, tomarlo con el jugo de su preferencia, etc. Los niños que aún después de todas estas maniobras rehúsan tomar su medicamento, puede tomarse un breve descanso y permitirle recuperarse física y emocionalmente, para intentar posteriormente. En los casos realmente difíciles puede dividirse la responsabilidad de la administración del medicamento, de tal forma que el niño se percate que ambos padres están a cargo de esta situación.

Las medicinas líquidas pueden dosificarse con jeringas, goteros, cucharillas medidoras cilíndricas o

vasitos medidores. No es recomendable usar cucharas y cucharillas ya que su tamaño varía en cada hogar.

1) **Jeringas:** Permiten una medición exacta del medicamento; son recomendables para niños que no pueden tomar o rechazan su medicina. En estos casos la madre retirará la aguja y podrá verter el medicamento directamente en la boca del niño. Las jeringas tienen una ventaja adicional: permiten almacenar una dosis medida previamente, para que la persona que cuide al niño se la suministre, cuando los padres no se encuentren en el hogar.

2) **Goteros:** Son seguros y fáciles de usar en lactantes pequeños. El medicamento se deberá suministrar rápidamente, para que no se derrame.

3) **Cucharillas medidoras cilíndricas:** Son convenientes para niños que ya pueden beber de un vaso, pero que derraman gran parte del líquido. Estas cucharillas se parecen a tubos de ensayo con una cucharilla en la punta y una escala numérica a los lados. Los niños pequeños pueden sostenerla en sus manos y cabe fácilmente en sus bocas.

4) **Vasitos medidores:** Son apropiados para niños que ya pueden beber de un vaso sin derramar los líquidos. Las escalas numéricas que muestran con frecuencia son pequeñas y difíciles de leer por lo que debe asegurarse su utilización apropiada.

Actualmente sólo algunos de los productos farmacéuticos imprimen las dosis en sus etiquetas, pero el médico debe calcular las dosis pediátricas, basándose en el peso corporal del niño, multiplicado por constantes numéricas de la literatura médica; en esta forma se asegura que el niño reciba la cantidad adecuada de su medicina, sin que se presenten efectos indeseables.

CONCLUSIONES

Es común el apego pobre a los regímenes terapéuticos, lo que contribuye a empeorar el curso de la enfermedad, al aumento en los costos del cuidado de la salud e incluso a la muerte. El bajo cumplimiento de los tratamientos antibióticos se conoce desde los años setenta del siglo XX. Sin embargo, la situación persiste hasta la actualidad. Los médicos siempre deben tener en cuenta el pobre apego. Pueden mejorar este aspecto haciendo énfasis en el valor del régimen terapéutico

para la curación. También tiene valor adoptar el régimen al estilo de vida del paciente. Una estrategia práctica para identificar el pobre apego es preguntar a los pacientes sin juzgar acerca del comportamiento para tomar sus medicamentos. Un abordaje de común acuerdo entre el médico y el paciente aumenta el apego. Los pacientes que tienen dificultad para mantener un apego adecuado requieren estrategias más intensivas que los pacientes con menor dificultad para el apego. Los métodos innovadores del manejo de enfermedades crónicas han tenido cierto éxito en mejorar la adherencia cuando el régimen ha sido difícil de seguir^{38, 39}. Nuevas tecnologías como recordatorios a través de llamadas telefónicas y asistentes personales digitales y cajas de pastillas con sistemas de separación pueden ser necesarias para ayudar a los pacientes con más dificultad para alcanzar las metas de un régimen.

REFERENCIAS

1. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
4. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132:926-30.
5. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003;6: 566-73.
6. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288: 2880-3.
7. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:163-8.
8. Spilker B. Methods of assessing and improving compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York. Raven Press, 1991;pp37-56.
9. López-Brea M, Domingo D. Ventajas e inconvenientes de una política de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:353-5.
10. López-Díaz J, Lázaro A, Redondo de Pedro S, et al. ¿Comprenden los pacientes el tratamiento antibiótico prescrito? *Aten Prim* 2001;28:386-90.
11. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002;16:269-77.
12. Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, et al. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir:

- role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:253-8.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
 14. Kass MA, Meltzer DW, Gordon M. A miniature compliance monitor for eyedrop medication. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1550-4.
 15. Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:345-56.
 16. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1377-8.
 17. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
 18. DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol* 1993;12:93-102.
 19. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York. Raven Press, 1991;pp387-92.
 20. Stuart B, Zacker C. Who bears the burden of medicaid drug copayment policies? *Health Aff (Millwood)* 1999;18(2):201-12.
 21. Friedman IM, Litt IF. Adolescents' compliance with therapeutic regimens: psychological and social aspects and intervention. *J Adolesc Health Care* 1987;8:52-67.
 22. Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004; 89:943-9.
 23. Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer* 1993;71:(Suppl 10):3441-9.
 24. Loghman-Adham M. Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9:155-71.
 25. Brackis-Cott E, Mellins CA, Abrams E, Reval T, Dolezal C. Pediatric HIV medication adherence: the views of medical providers from two primary care programs. *J Pediatr Health Care* 2003;17:252-60.
 26. Rapoff MA. Compliance with treatment regimens for pediatric rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1989;2:S40-S47.
 27. Festa RS, Tamaroff MH, Chasalow F, Lanzkowsky P. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. I. Laboratory assessment. *J Pediatr* 1992;120:807-11.
 28. Dawson A, Newel R. The extent of administration of their children's antibiotics. *J Adv Nurs* 1994;20:483-90.
 29. Ras Vidal E, Vila Noguera I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de atención primaria. *Aten Primaria* 2005;35:114.
 30. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, et al. Interventions used in disease management programs for patients with chronic illness — which ones work? Metaanalysis of published reports. *BMJ* 2002; 325:925-8.
 31. Ross FM. Patient compliance — whose responsibility? *Soc Sci Med* 1991;32:89-94.
 32. Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology* 1995;45:Suppl 1:S25-S28.
 33. Osterberg LG, Rudd P. Medication adherence for antihypertensive therapy. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. 2nd ed. Philadelphia. Elsevier Mosby, 2005;pp848.
 34. Magrab PR, Papadopoulou ZL. The effect of a token economy on dietary compliance for children on hemodialysis. *J Appl Behav Anal* 1977;10:573-8.
 35. Tucker CM, Fennell RS, Pedersen T, Higley BP, Wallack CE, Peterson S. Associations with medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2002;17:251-6.
 36. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. *Clin Ther* 2004;26: 1876-89.
 37. Sclar DA, Tartaglione TA, Fine MJ. Overview issues related to medical compliance with implications for the outpatient management of infectious disease. *Infect Agents Dis* 1994;3:266-73.
 38. Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med* 2004;117:182-92.
 39. Farris KB, Cote I, Feeny D, et al. Enhancing primary care for complex patients: demonstration project using multidisciplinary teams. *Can Fam Physician* 2004;50:998-1003.

