

Maria J. Serrano^{1,2}
Margalida Vives^{1,2}
Catalina Mateu^{2,3}
Catalina Vicens^{2,3}
Rosa Molina^{2,4}
Marta Puebla-Guedea^{2,5}
Margalida Gili^{1,2}

Adherencia terapéutica en pacientes depresivos de atención primaria: un estudio longitudinal

¹Universidad de las Islas Baleares. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)

²Red de Investigación en Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (Rediapp)

³Centro de Salud Son Serra-La Vileta. Ib-Salut, Baleares

⁴Hospital de Manacor. Ib-Salut, Baleares

⁵Centro de Salud del Arrabal, Zaragoza

Introducción. La falta de adherencia se asocia a una reducción de la eficacia del tratamiento antidepresivo, incrementando la probabilidad de recurrencias y la persistencia de los síntomas clínicos. Los pacientes con mala adherencia a la medicación presentan más enfermedades médicas concomitantes y más sintomatología somática y generan mayor uso de los servicios de salud.

Método. Estudio observacional y longitudinal del grado de adherencia terapéutica en pacientes con trastorno depresivo atendidos en 3 centros de Atención Primaria (AP). Se realizaron 8 evaluaciones a lo largo de 6 meses a un total de 29 sujetos mayores de 18 años, con diagnóstico DSM-IV-TR de Depresión Mayor. Se pretendía determinar el grado de adherencia al tratamiento, analizar los datos sociodemográficos y perfiles clínicos que intervienen en la adherencia y observar la evolución de la sintomatología depresiva.

Resultados. Un 72.4% de los pacientes mostraron una buena adherencia terapéutica. Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en el *Drug Attitude Inventory* ($U=107.5$; $p=0.036$), instrumento que evalúa el efecto percibido de la medicación, con una mejor percepción en los pacientes con buena adherencia. En estos pacientes se produjo una reducción progresiva en la puntuación de la Escala de Hamilton en cada una de las 6 visitas de seguimiento, alcanzando remisión de síntomas en la evaluación del 4º mes. En el análisis de supervivencia no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos [Log Rank ($\chi^2=1.610$, $p=0.205$)].

Conclusiones. La adherencia encontrada en este estudio longitudinal en AP es elevada y se asocia a una mejoría en el curso de la enfermedad. Un mejor efecto percibido del trata-

miento está significativamente relacionado con una mejoría en la sintomatología depresiva.

Palabras clave: Trastorno depresivo, Adherencia terapéutica, Atención primaria, Tratamiento antidepresivo

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(3):91-8

Therapeutic adherence in primary care depressed patients: a longitudinal study

Introduction. Lack of adherence has been associated to lower efficacy of anti-depressant treatment, increasing the risk of recurrence and persistence of clinical symptoms. Patients with poor medication adherence have more concomitant medical illnesses and somatic symptoms. Furthermore, this increases use of healthcare services.

Method. Longitudinal and observational study on therapeutic adherence level in depressive outpatients treated in 3 Primary Care (PC) centers. Eight evaluations during 6 months were carried out in 29 patients over 18, with DSM-IV-TR major depression diagnosis. The purpose of the present study was to determine adherence level, to analyze socio-demographic factors and clinical profiles involved in adherence, and to observe the evolution of depressive symptoms.

Results. Good therapeutic adherence was observed in 72.4% of patients. Significant differences in the Drug Attitude Inventory ($U=107.5$; $p=0.036$) were found. This tool evaluates the perceived effect of the medication, with a better perception observed in adherent patients. In those patients a progressive reduction on the Hamilton Depression Scale was found over the course of six monthly follow-up visits, with clinical remission observed in month 4. The analysis of survival rate did not reveal any significant difference between the two groups [Log Rank ($\chi^2=1.610$, $p=0.205$)].

Correspondencia:
María J. Serrano
Universidad de las Islas Baleares
Edificio IUNICS
Ctra. Valldemossa km 7.5
07122, Palma de Mallorca (Baleares)
Correo electrónico: mj.serrano@uib.es

Conclusions. The therapeutic adherence observed in this longitudinal PC study is high, and it is associated with an improvement in the illness. A better perceived effect of the treatment showed a significant connection to an improvement in symptoms of depression.

Keywords: Depressive disorder, Therapeutic adherence, Primary care, Antidepressant treatment

INTRODUCCIÓN

La depresión es una de las enfermedades mentales de más alta prevalencia (13.9-29%) en Atención Primaria (AP)¹⁻³. Los médicos de AP atienden de manera creciente a pacientes con estos trastornos afectivos⁴⁻⁶. El coste económico de la depresión resulta muy elevado⁷. Se estima que más de 150 millones de personas padecerán este trastorno mental en algún momento de su ciclo vital⁸. Además, la depresión constituye la principal causa de años vividos con discapacidad, con un 50% mayor de carga para las mujeres⁹. En 2020 se considera que será la segunda causa de discapacidad en el mundo¹⁰.

Los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos forman parte del manejo habitual de la depresión. El cumplimiento farmacológico y la adherencia constituyen uno de los pilares básicos para que los tratamientos actualmente disponibles sean efectivos¹¹. De ahí el progresivo interés por la adherencia y el cumplimiento terapéutico en los pacientes con enfermedades mentales^{12,13}. La mayoría de los estudios publicados utilizan muestras de pacientes diagnosticados de trastornos depresivos o esquizofrénicos en consultas especializadas^{12,14-19}. Los resultados muestran que los pacientes toman un porcentaje bajo o muy bajo de la medicación prescrita^{20,21}. La falta de adherencia se ha asociado a una reducción de la eficacia del tratamiento antidepresivo, incrementando la probabilidad de recurrencias^{22,23} y a la persistencia de los síntomas clínicos²⁴⁻²⁶. Los pacientes con mala adherencia a la medicación presentan más enfermedades médicas concomitantes y mayor prevalencia de síntomas somáticos¹². Además, generan una mayor utilización de los servicios de salud²⁷.

Los estudios existentes en pacientes depresivos de AP son muy heterogéneos y, por tanto, difíciles de comparar²⁸⁻³¹. Se han sugerido varios factores que podrían explicar la falta de adherencia a los tratamientos prescritos: ser menor de 40 años, sentirse poco satisfecho con el trato recibido por su médico^{31,32}, tener un primer episodio de depresión frente a depresión recurrente¹⁸, creencias o actitudes negativas de los pacientes sobre determinados efectos negativos de la medicación^{30,33}, aspectos psicoeducativos²⁸, rasgos de personalidad³⁴, la relación médico-paciente y la frecuencia de las consultas de AP³⁵. Sólo existen 3 estudios longitudinales publicados hasta la fecha que evalúen la adherencia a medicación antidepresiva en AP, en visitas cara a cara^{25,30,32}.

Este trabajo pretende determinar el grado de adherencia terapéutica en pacientes de AP con depresión mayor,

analizar los factores sociodemográficos y perfiles clínicos que intervienen en el proceso de adherencia y observar la evolución de la sintomatología depresiva en los pacientes que presenten o no adherencia al tratamiento.

METODOLOGÍA

Estudio observacional y longitudinal del grado de adherencia terapéutica en pacientes con trastorno depresivo atendidos en 3 centros de salud de AP de Mallorca.

Participaron médicos de familia de los 3 centros. Fueron incluidos los 10 primeros pacientes de cada médico, con diagnóstico principal de primer episodio de Depresión Mayor o Depresión Mayor Recurrente, realizado mediante entrevista abierta según los criterios DSM-IV-TR³⁶, con una puntuación total en la Escala de Hamilton para la Depresión³⁷ igual o superior a 17 y que iniciaran en ese momento tratamiento farmacológico antidepresivo. Se excluyeron aquellos pacientes con alguna alteración médica o psicológica que pudiera limitar su capacidad para entender y/o contestar las preguntas y cumplimentar los cuestionarios y aquellos pacientes que ya estuvieran en tratamiento con fármacos antidepresivos en el momento de su valoración basal.

Se realizó una evaluación de *screening*, una evaluación basal y una evaluación mensual de seguimiento a lo largo de 6 meses (8 evaluaciones).

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares.

Instrumentos

- Cuestionario sociodemográfico y de variables clínicas que recogió las siguientes variables sociodemográficas y clínicas: edad, género, nivel educativo, nivel socioeconómico, estado civil, tipo de convivencia, situación laboral, diagnóstico DSM-IV-TR principal y código, comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (DSM-IV-TR), edad de inicio de la enfermedad, número de episodios depresivos previos, tratamientos farmacológicos y psicológicos actuales y previos incluyendo el tratamiento antidepresivo que se inició en ese momento, número total de ingresos hospitalarios y número de tentativas de suicidio.
- Escala de Hamilton para la Depresión (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS)³⁷. Versión española de 17 ítems³⁸, evalúa la gravedad del cuadro depresivo (criterio de inclusión) y el perfil sintomatológico del paciente. El criterio de inclusión: puntuación total igual o superior a 17 puntos. Se definió remisión de la sintomatología depresiva al obtener una puntuación menor o igual a 7 en la escala HDRS^{39,40}.

- Cuestionario de Adherencia a la Medicación Simplificado (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*, SMAQ) (validación española de Knobel et al⁴¹). Está basado en la Escala Morisky⁴² y presenta altos índices de sensibilidad (72%) y especificidad (91%), consta de 6 preguntas formuladas directamente al paciente respecto a sus hábitos de tomar la medicación. Incluye una pregunta semicuantitativa que indica el porcentaje de cumplimiento terapéutico. En el presente estudio se definió como paciente adherente al que obtuvo en las visitas 1 a 6 una puntuación superior al 85% de cumplimiento recogido con el cuestionario SMAQ.
- Inventario de Actitudes hacia la Medicación (*Drug Attitude Inventory*, DAI)⁴³: evalúa de manera autoaplicada el efecto percibido de la medicación. Existen dos versiones: una de 30 ítems de respuesta dicotómica (verdadero-falso) y una versión corta de 10 ítems⁴⁴, que es la utilizada en este estudio. Puntuaciones más altas indican una actitud más positiva respecto a la medicación.
- Cuestionario de Creencias sobre el Tratamiento (*Beliefs about Medicines Questionnaire*, BMQ)⁴⁵, versión española⁴⁶; diseñado para evaluar las creencias sobre la medicación. Consta de un BMQ-General para evaluar las creencias sobre la medicación en general (8 ítems) y que comprende 2 subescalas (*Abuso y Daño*) y de un BMQ-Específico (10 ítems) que valora las opiniones del paciente sobre su tratamiento específico, también comprende 2 subescalas (*Necesidad* percibida de la medicación y *Preocupación* sobre sus consecuencias).
- Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO PI-R)⁴⁷: evalúa la personalidad en población general. Se obtienen cinco dimensiones o factores (Apertura, Responsabilidad, Extraversión, Neuroticismo y Amabilidad); cada factor se compone de seis escalas o facetas, medidas por ocho ítems cada una, lo que hace un total de 240 cuestiones a responder. Adaptación española de Cordero et al.⁴⁸.

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron invitados por sus médicos de familia a participar en el estudio, firmaron la hoja de consentimiento informado y se recogieron los datos sociodemográficos de interés así como toda la información relevante de la historia clínica del paciente. También se cumplimentaron los inventarios y cuestionarios HDRS, DAI, NEO PI-R y BMQ. Los pacientes fueron evaluados longitudinalmente en ocho ocasiones a lo largo de seis meses: *screening*, evaluación basal y seis visitas de seguimiento con periodicidad mensual en las que se administraron el HDRS y el SMAQ.

Análisis estadístico

La distribución de los datos de nuestro estudio no cumplía las condiciones necesarias de normalidad estadística,

por lo que se optó por un análisis de los datos por la vía no paramétrica.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico informatizado SPSS 19.0. Se hicieron análisis univariantes de las diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes utilizando χ^2 y U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para valorar el tiempo que transcurría desde la inclusión en el estudio hasta la remisión de la depresión en los pacientes.

RESULTADOS

Un total de 29 pacientes completaron el estudio. La muestra estuvo formada predominantemente por mujeres (82.8%), casadas (55.2%), con estudios de bachiller o superiores (44.8%) que convivían con la familia propia (69%). La edad media de los participantes fue de 47.5 años (DE=13.6).

En la tabla 1 se pueden observar las características sociodemográficas de la muestra. No existieron diferencias significativas en ninguna de las variables sociodemográficas estudiadas entre pacientes adherentes y no adherentes.

Un 72.4% de los pacientes mostraron buena adherencia terapéutica y un 27.6% eran pacientes no adherentes. En la figura 1 puede observarse la evolución de los porcentajes de adherencia a lo largo de los 6 meses de duración del estudio longitudinal, recogidos con el SMAQ.

Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en el *Drug Attitude Inventory* (U=107.5; p=0.036), instrumento que evalúa el efecto percibido de la medicación, con una mejor percepción de su efecto en los pacientes adherentes (tabla 2).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el Inventario de Personalidad (NEO-PI) ni en el *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) entre ambos grupos de pacientes en ninguna de las 4 subescalas (*abuso* p=0.283, *daño* p=0.383, *necesidad* p=0.219, *preocupación* p=0.096).

Del mismo modo, tampoco aparecieron diferencias significativas respecto a la adherencia en pacientes con primer episodio de depresión (69%) o con más de un episodio (31%) (U=77.0; p=0.670).

En la Escala de Hamilton para la gravedad de la depresión (HDRS), si bien inicialmente todos los pacientes tenían una puntuación mayor o igual a 17 (depresión mayor), se pudo observar que en los pacientes con buena adherencia se produjo una reducción progresiva en la puntuación en esta escala en cada una de las 6 visitas de seguimiento (figura 2), patrón diferente al de los pacientes no adherentes, cuyas puntuaciones en dicha escala presentaron un curso más os-

Tabla 1		Características sociodemográficas de la muestra		
		TOTAL n=29 media (DE)	Adherentes n=21 (72.4%) media (DE)	No adherentes n=8 (27.6%) media (DE)
Sexo	hombre	17.2	23.8	0
	mujer	82.8	76.2	100
Edad		47.5 (13.6)	47.9 (14.6)	46.5 (11.4)
Estado Civil	soltero	20.7	28.6	0
	casado	55.2	47.6	75
	separado	13.8	14.3	12.5
	viudo	10.3	9.5	12.5
Nivel de estudios	sin estudios/primarios	31	28.6	37.5
	secundarios	24.1	13.8	37.5
	bachiller/superiores	44.8	37.9	25
Situación laboral	trabaja	48.3	47.6	50
	no trabaja	51.7	52.4	50
Convivencia	familia origen	10.3	14.3	0
	familia propia	69	61.9	87.5
	solo	17.2	23.8	0
	otros	3.4	0	12.5
Ingresos mes	0-1200	41.4	38.1	50
	>1200	58.6	61.9	50

cilante. Dentro de esta reducción progresiva se observó una mejora estadísticamente significativa en los pacientes adherentes en las visitas del 2º y 5º mes ($p=0.035$, $p=0.028$). Además, cabe destacar que los pacientes adherentes presentaron remisión de los síntomas depresivos ($HDRS \leq 7$) dos meses antes que los no adherentes, en la visita 4 de seguimiento. Para analizar este dato con más profundidad, se realizó un análisis de supervivencia (método Kaplan-Meier), aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos [Log Rank ($\chi^2=1.610$, $p=0.205$)].

DISCUSIÓN

En el presente estudio un 72.4% de los pacientes tomaba su medicación correctamente, cifra superior a la de la mayoría de los trabajos publicados sobre adherencia a medicación antidepresiva en AP que hemos encontrado hasta la fecha^{28,30,32,49-52}, a excepción del estudio de Tamburrino et

al³¹ con un 86% de pacientes adherentes a las 4 semanas de tratamiento antidepresivo.

Los resultados publicados sobre adherencia en Atención Primaria se sitúan en un rango de valores muy amplio como consecuencia de los diferentes métodos para definir, operativizar y evaluar la adherencia terapéutica, por lo que es difícil realizar una comparación más detallada de nuestros resultados con los previamente obtenidos en otros trabajos^{25,30,32}, ya que nuestro estudio tiene un diseño longitudinal con evaluaciones cara a cara a lo largo de 6 meses. Por ejemplo, algunos estudios han analizado de manera retrospectiva, basándose en datos de prescripción, la adherencia terapéutica: sólo uno de cada cinco pacientes cumplieron según estos datos el tratamiento antidepresivo durante los cuatro meses de duración del estudio. Los pacientes crónicos polimedcados presentaron un mejor cumplimiento⁵².

Los estudios de adherencia terapéutica se resienten de un problema de evaluación muy relevante. Ninguna estra-

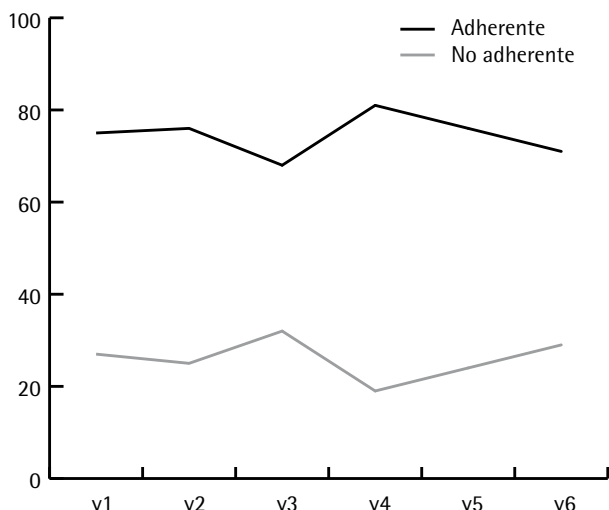


Figura 1 Evolución de la adherencia en ambos grupos (%). Cuestionario de Adherencia a la Medicación Simplificado (SMAQ). Autor: Maria J Serrano

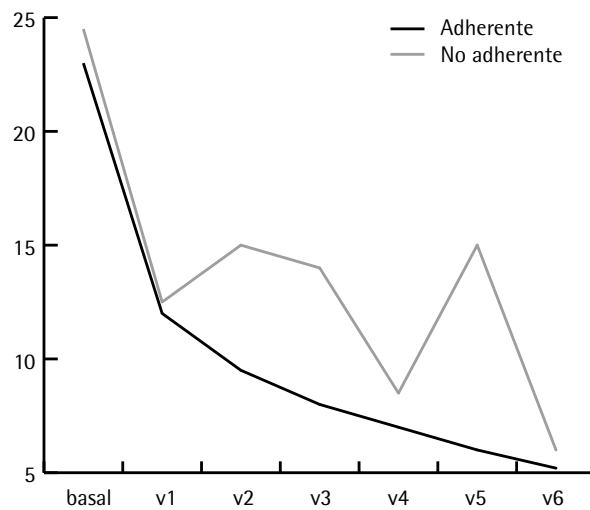


Figura 2 Evolución de la gravedad de la sintomatología depresiva. Puntuaciones en la escala de Hamilton para la Depresión (HDRS). Autor: Maria J Serrano

tegia de medición única se ha considerado óptima, siendo la combinación de métodos la mejor aproximación a la medición del comportamiento de adherencia⁵³. Algunos trabajos usan criterios clínicos. Otros se basan sólo en preguntas directas al propio paciente. Los cuestionarios constituyen uno de los procedimientos más utilizados debido a la sencillez con la que reflejan la conducta del enfermo, a partir de preguntas directas de fácil aplicación. El principal inconveniente que presentan es que tienden a sobreestimar el cumplimiento. La observación de la toma de medicación a cargo de personal entrenado es probablemente uno de los métodos más fiables, en ámbitos hospitalarios. La presencia del medicamento en la sangre o la orina es un método caro y complejo, dado que requiere análisis de laboratorio. Los dispositivos electrónicos de medición del cumplimiento o de control de uso, como el *Medication Event Monitoring System* (MEMS) se consideran menos intrusivos y más factibles que la observación directa pero su alto coste excluye su uso generalizado en consulta diaria. Por otro lado, la apertura del frasco a unas horas determinadas por parte del paciente no garantiza de modo absoluto la toma del fármaco. Así, las escalas utilizadas para evaluar el cumplimiento del tratamiento en salud mental atienden, en términos generales,

a tres ámbitos: conciencia de enfermedad o *insight*, actitud hacia los fármacos y tolerabilidad (especialmente a los efectos adversos de la medicación). Hay que considerar que la mayoría de estos instrumentos se han generado para evaluar específicamente la adherencia en la Esquizofrenia⁵⁴.

Las primeras investigaciones sobre los factores relacionados a la adherencia se centraban más en los aspectos demográficos y otras características del paciente y del tratamiento prescrito, dejando al margen factores relacionados con la actitud del paciente y expectativas o las relaciones médico-paciente^{35,55}. En el presente trabajo, los pacientes adherentes tienen una actitud más positiva y una mejor percepción del efecto positivo de la medicación que los no adherentes. Sin embargo, en cuanto a las creencias sobre la medicación, los resultados están en línea con los de Rusell y Kazantzis⁵¹, que evaluaron dicha relación también en el ámbito de la AP y no encontraron asociación con la adherencia, excepto en la subescala de *preocupación*, que es la única que en el presente estudio también tiende a la significación, aunque en otros estudios en AP sí se observan diferencias en cuanto a adherencia³⁰.

La muestra estuvo compuesta por pacientes que iniciaban en el momento de la inclusión el tratamiento antidepresivo y se observó que los pacientes adherentes presentaron remisión de los síntomas depresivos (HDRS≤7) dos meses antes que los no adherentes, en la visita 4 de seguimiento, lo que supone una remisión más temprana a la de otros estudios longitudinales en AP^{25,56,57}. En cambio, los factores de personalidad estudiados en el presente trabajo, a diferencia de otros estudios que hallan relación entre la adherencia y

Tabla 2	Puntuaciones en el <i>Drug Attitude Inventory</i>		
	media	DE	U Mann-Whitney
No adherente	14.57	2.99	U=107.5
Adherente	17	1.72	p=0.036
Total	16.37	2.32	

los trastornos de personalidad del cluster B³⁴, no parecían predecir la adherencia en ningún sentido.

Se ha demostrado que existe una mayor probabilidad de que los pacientes continúen tomando la medicación durante el primer mes cuando han recibido mensajes educativos específicos: la importancia del cumplimiento, la posibilidad de la ausencia de mejoría perceptible en la sintomatología durante las primeras dos a cuatro semanas, la importancia de persistir en la toma aún cuando no noten esta esperada mejoría y la importancia de la retirada gradual de la medicación, siempre bajo supervisión médica⁴⁹.

Dado que los servicios de AP son un ámbito cada vez más frecuente de atención de los pacientes depresivos, surge la necesidad de mejorar el manejo de la depresión al inicio del tratamiento para que la respuesta terapéutica se obtenga en un corto plazo de tiempo y así generar una percepción de dicho tratamiento más positiva en el paciente. Del mismo modo, aprovechar la relación del médico de AP con el paciente para proporcionar información de forma individualizada sobre la medicación y sus efectos y la respuesta terapéutica.

Finalmente destacar que los resultados obtenidos indican que los pacientes con una mayor adherencia terapéutica son aquellos que presentan una mejor percepción del efecto de la medicación, con una remisión más precoz que aquellos pacientes que no cumplen con el tratamiento prescrito.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal y más importante fortaleza del trabajo es su diseño longitudinal con 8 evaluaciones realizadas cara a cara por un investigador entrenado, en consultas de Atención Primaria. Además, los pacientes iniciaban en el momento de la inclusión el tratamiento antidepressivo.

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral, que condiciona la extrapolación de los datos y la generalización de los resultados. No se han recogido medidas objetivas (biológicas, como concentraciones plasmáticas) de evaluación de la adherencia terapéutica. No se ha analizado el número de tomas diarias del fármaco antidepressivo, aunque la mayoría de dosis eficaces para el tratamiento de los trastornos depresivos permiten una única dosis diaria con las presentaciones comercializadas.

CONCLUSIONES

Al tratarse de un estudio longitudinal podemos considerar que la adherencia en nuestro estudio es elevada y se asocia a una mejoría sustancial del curso de la enfermedad. En cambio, el análisis de los factores asociados a una mayor adherencia al tratamiento antidepressivo indica que los

factores de personalidad y las creencias relacionadas con la medicación no influyen en el cumplimiento terapéutico. Un mejor efecto percibido del tratamiento sí está significativamente relacionado con la adherencia terapéutica y de esta forma los pacientes experimentan una mejora de la sintomatología depresiva.

Dado que los servicios de AP son un ámbito frecuente de atención de los pacientes depresivos, surge la necesidad de mejorar el manejo de la depresión al inicio del tratamiento para que la respuesta terapéutica se obtenga en un corto plazo de tiempo y así generar una percepción de dicho tratamiento más positiva en el paciente. Del mismo modo, aprovechar la relación del médico de familia con el paciente para proporcionar información de forma individualizada sobre la medicación y sus efectos y la respuesta terapéutica.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por la Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears (DGAVAL-PI-013/09).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
2. Ansseau M, Dierick M, Buntinx F, Cnockaert P, De Smedt J, Van Den Haute M, et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. 2004;78,49-55.
3. Roca M, Gili M, Garcia-Garcia M, Salva J, Vives M, Garcia Campayo J, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. 2009;119(1-3):52-8.
4. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and Organizational Interventions to Improve the Management of Depression in Primary Care. A Systematic Review. *JAMA*. 2003;289:3145-51.
5. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):47-54.
6. Cebrià A, Portella MJ, Puigdemont D, Tejedor C, Vegué J, Fàbregas J, et al. Alianza Europea Contra la Depresión. *JANO*. 2007;1674:49-53.
7. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the Brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(S1):1-27.
8. OMS (2002), Programa Mundial de Acción en Salud Mental. OMS, 2002. Organización Mundial de la Salud.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global

- and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
10. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498–1504.
 11. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Rushden: The British Psychological Society and Gaskell; 2007. Internet. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG90/NICEGuidance/pdf/English>
 12. Roca M, Armengol S, Salvador-Carulla L, Monzón S, Salva J, Gili M. Adherence to Medication in Depressive Patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):541-3.
 13. García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Serrano MJ, Vives M, Monzón S, et al. Adherencia a las recomendaciones sobre estilo de vida en pacientes con depresión. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;05:236-40.
 14. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2002;180:104-9.
 15. Vergouwen AC, Bakker A, Katon WJ, Verheij TJ, Koerselman F. Improving adherence on antidepressants: a systematic review of interventions. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1415-20.
 16. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:55.
 17. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database*. 2008;(2):CD000011.
 18. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Walthere D, Katrien de B, Michele S. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(1):36-42.
 19. Martín MJ, García-Toro M, Campoamor F, Pareja A, Aguirre I, Salvá J, et al. Use of antidepressant treatment. Patients' perception. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(5):276-81.
 20. Roca M, Cañas F, Olivares JM, Rodríguez A, Giner J. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1):1-6.
 21. Burton C, Anderson N, Wilde K, Simpson CR. Factors associated with duration of new antidepressant treatment: analysis of a large care database. *Br J Gen Pract*. 2012;62(595):104-12.
 22. Claxton AJ, Li Z, Mc Kendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the IK: risk of relapse or recurrence in depression. *Br J Psychiatr*. 2000;177:163-8.
 23. Nutt DJ. Rationale for, Barriers to, and Appropriate Medication for the Long-Term Treatment of Depression. *J Clin Psychiatr*. 2010;71(Suppl E1):e02.
 24. Sherbourne C, Schoenbaum M, Wells KB, Croghan TW. Characteristics, treatment patterns, and outcomes of persistent depression despite treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatr*. 2004;26(2):106-14.
 25. Åkerblad AC, Bengtsson F, Knorrning L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:117-24.
 26. Bosworth HB, Voils CI, Potter GG, Steffens DC. The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(2):129-34.
 27. Sicras-Mainar A, Mauriño J, Cordero L, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Costs and associated factors with optimal and suboptimal responses to the treatment of major depressive disorder. *Aten Primaria*. 2012;44(11):667-75.
 28. Åkerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L, Knorrning L. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:347-54.
 29. Lin EH, Katon WJ, Simon GE, Von Korff M, Bush TM, Walker EA, et al. Low-intensity treatment of depression in primary care: is it problematic? *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22(2):78-83.
 30. Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):91-9.
 31. Tamburrino MB, Nagel RW, Chahal MK, Lynch DJ. Antidepressant medication adherence: a study of primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):205-11.
 32. Brown C, Battista DR, Sereika SM, Bruehlman RD, Dunbar-Jacob J, Thase ME. How can you improve antidepressant adherence? *J Fam Pract*. 2007;56(5):356-63.
 33. Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med*. 2005 Jan-Feb;3(1):23-30. Erratum in: *Ann Fam Med*. 2005 Nov-Dec;3(6):558.
 34. Holma IA, Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):102-12.
 35. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:164-72.
 36. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistics Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC: APA, 2005.
 37. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurol Psychiatr*. 1960;23:56-62.
 38. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986;14:324-34.
 39. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.
 40. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al; ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841-53.
 41. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al; GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-13.
 42. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-report measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
 43. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity. *Psychol Med*. 1983;13:177-83.
 44. Robles García R, Salazar Alvarado V, Páez Agraz F, Ramírez Barreto F. Evaluación de actitudes AL medicamento en pacientes con esquizofrenia: propiedades psicométricas de la versión en español del DAI. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:138-42.
 45. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47(6):555-67.
 46. Beléndez M, Hernández A, Horne R, Weinman J. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la

- versión Española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int J Clin Health Psychol.* 2007;7(3):767-79.
47. Costa PT, Mc Crae RR. NEO PI-R, Revised Neo Personality Inventory. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.
 48. Cordero A, Pamos A, Seisdedos N. NEO PI-r Manual. Adaptación Española. Madrid: TEA Ediciones, 1999.
 49. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* 1995;33(1):67-74.
 50. Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;319(7210):612-5.
 51. Russell J, Kazantzis N. Medication beliefs and adherence to antidepressants in primary care. *N Z Med J.* 2008;121(1286):14-20.
 52. Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatr.* 2010;25: 206-13.
 53. Roca M, Monzón S. Adherencia terapéutica en la esquizofrenia. Barcelona: Ediciones Mayo, 2009.
 54. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese R, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005;133:129-33.
 55. Ellis P. The doctor, the pills, the patient, and the actor-spectator paradox. *N Z Med J.* 2008;121(1286):7-8.
 56. Favré P. Clinical efficacy and achievement of a complete remission in depression: increasing interest in treatment with escitalopram. *Encephale.* 2012;38(1):86-96.
 57. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:133-41.