

Silvia Oller-Canet<sup>1</sup>  
 David Lacasta-Tintorer<sup>2</sup>  
 Jose I. Castro Rodríguez<sup>3</sup>  
 Raquel García-Lecina<sup>4</sup>  
 David Flamarich-Zampalo<sup>5</sup>  
 Teresa Font-Canal<sup>6</sup>  
 Maria I. Fernández-San Martín<sup>7</sup>  
 Luis M. Martín-López<sup>3</sup>

# ¿Toman los pacientes deprimidos el tratamiento prescrito? Estudio descriptivo sobre el cumplimiento del tratamiento antidepresivo

<sup>1</sup>Psiquiatra  
 Institut Català de la Salut  
 Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions  
 ParcSalut Mar  
 Barcelona  
<sup>2</sup>Médico de familia  
 EAP La Salut  
 Institut Català de la Salut  
 Barcelona  
<sup>3</sup>Psiquiatra  
 Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions  
 ParcSalut Mar  
 Barcelona

<sup>4</sup>Médico de familia  
 EAP Encants  
 Institut Català de la Salut  
 Barcelona  
<sup>5</sup>Enfermero  
 Institut Català de la Salut  
 Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions  
 ParcSalut Mar  
 Barcelona  
<sup>6</sup>Enfermera  
 EAP Encants  
 Institut Català de la Salut  
 Barcelona

<sup>7</sup>Médico  
 Técnico de Salud  
 SAP Litoral  
 Institut Català de la Salut  
 Barcelona

**Introducción.** El cumplimiento del tratamiento antidepresivo es un aspecto importante en la evolución de los trastornos depresivos. El mal cumplimiento se ha asociado a una peor evolución, a un mayor número de recaídas y mayor coste económico. El objetivo de este estudio es describir el cumplimiento del tratamiento antidepresivo en una muestra de pacientes de atención primaria (AP) con diagnóstico de depresión durante el año 2007.

**Método.** Se realizó un muestreo aleatorio de pacientes con diagnóstico de depresión y tratamiento con antidepresivos atendidos en dos equipos de (AP) y se revisaron las historias clínicas. En ellas consta el número de recetas prescritas y el número de recetas recogidas en la farmacia. Se calculó la diferencia entre recetas prescritas y recogidas. Una diferencia de  $\pm 2$  se consideró un buen cumplimiento. Se mostraron los resultados en porcentajes y se realizaron comparaciones Ji cuadrado, t-student y ANOVA cuando procedía.

**Resultados.** La muestra estaba compuesta de 212 pacientes. La edad media era de 63,2 años (DE =15,27). El 66,5% estaba en tratamiento con un antidepresivo y el 24,1% con dos. El porcentaje de pacientes no cumplidores era del 33,96% [IC 95% (27,35-40,57)]. Los pacientes cumplidores presentaban un menor porcentaje de tratamiento con otros fármacos crónicos. En los cumplidores el porcentaje de mujeres era superior que en el de no cumplidores ( $p = 0,015$ ). No había diferencias en el cumplimiento en los pacientes atendidos en el centro de salud mental.

**Conclusiones.** Un tercio de los pacientes en tratamiento farmacológico antidepresivo no eran cumplidores puesto que no lo retiraban de forma adecuada de las farmacias. Es necesario desarrollar estrategias de mejora de la adherencia terapéutica de los pacientes.

Palabras clave:  
 Trastorno depresivo, Tratamiento antidepresivo, Cumplimiento, Estudio descriptivo

*Actas Esp Psiquiatr 2011;39(5):288-93*

## Do depressed patients comply with treatments prescribed? A cross-sectional study of adherence to the antidepressant treatment

**Introduction.** Compliance with antidepressant treatment is a very relevant factor in the outcome of depressive disorders. Poor compliance has been associated with worse outcome, increased rate of relapses and greater cost. This study has aimed to describe adherence to antidepressant treatment in a sample of primary care patients with a diagnosis of depression in 2007.

**Methods.** Randomized sampling was made of patients with depression and antidepressant treatment attended in two primary care teams. Their medical records were reviewed to obtain the total number of prescriptions given to patients and the total number of prescriptions dispensed in the pharmacies. The difference between prescriptions written and collected was calculated. A difference of  $\pm 2$  was considered as good compliance. Results are shown as percentages. Comparisons were made with the chi-square, Student's T and ANOVA tests, where appropriate.

Correspondencia:  
 Silvia Oller-Canet  
 CAP Maragall  
 Passeig Maragall 53-54  
 08041 Barcelona  
 Correo electrónico: Soller.bcn.ics@gencat.cat

**Results.** The sample was made up of 212 patients. Mean age was 63.2 years (SD 15.27). In the sample, 66.5% were treated with only one antidepressant and 24.1% with two. The percentage of non-compliance was 33.96% (95% CI: 25.35–40.57). Treatment-adherent patients have a lower percentage of long-term treatment with other drugs. The percentage of treatment-adherent women was higher than non-adherent ( $p=0.015$ ). No differences were found in compliance among patients treated in the mental health center.

**Conclusions.** One third of patients on antidepressant drug treatment were non-compliers because the drugs were not picked up properly from the pharmacies. We need to develop strategies to improve the therapeutic adherence of patients.

**Key Words:**  
Depressive disorder, Antidepressant treatment, Compliance, Descriptive study

## INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es una enfermedad frecuente y con un impacto psicosocial muy importante. En el estudio epidemiológico ESEMeD realizado en España<sup>1</sup>, se estimaba una prevalencia de la depresión a lo largo de la vida del 10,6% y del 4% al año. Afecta prácticamente al doble de mujeres que varones, con una prevalencia en mujeres del 14,4% y en varones del 4,3%<sup>2</sup>. En las consultas de atención primaria de Catalunya, el 20% de pacientes atendidos presentaba un trastorno depresivo mayor o un trastorno distímico<sup>3</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 calculó el impacto de la depresión, determinando que era la primera causa de pérdida de años de salud por enfermedad en el mundo<sup>4</sup>. Los pacientes con depresión suelen tener menos cuidado de su salud<sup>5</sup> y cumplen hasta tres veces menos las recomendaciones médicas en comparación con los pacientes no deprimidos<sup>6</sup>.

Las tasas de recurrencia de la depresión se han estimado de ser al menos del 50% después de un primer episodio depresivo mayor, y del 80 al 90% si el paciente ha tenido dos o más episodios depresivos<sup>7,8</sup>. La evidencia a favor de realizar tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas ha ido aumentando los últimos años con la aparición de diversos meta análisis que confirman su eficacia<sup>9,10</sup> indistintamente de la edad del paciente o severidad del episodio depresivo<sup>11,12</sup>. Éstos son los motivos por los cuales la mayoría de guías de tratamiento del trastorno depresivo mayor recomiendan realizar tratamiento durante 6 meses después de un episodio depresivo mayor y hasta 2 años si el riesgo de recurrencia es elevado<sup>13,14</sup>. El incumplimiento del tratamiento representaría un importante obstáculo para mantener la remisión de síntomas.

La falta de cumplimiento del tratamiento antidepressivo se ha asociado a una disminución de la eficacia y a un aumento en la persistencia de los síntomas depresivos<sup>15,16</sup>

así como aumento del gasto en tratamientos y gastos indirectos<sup>17</sup>.

La falta de adherencia puede aumentar las recidivas de la enfermedad<sup>15,16,18</sup> y es un obstáculo para trasladar la eficacia obtenida en los ensayos clínicos a la práctica habitual<sup>19,20</sup>. La investigación realizada en esta área de interés adolece de serias dificultades como son la propia definición del término y los métodos para medirla. La adherencia englobaría dos conceptos: el cumplimiento de la dosis y la forma de administración y la persistencia en la duración del tratamiento prescrito<sup>20,21</sup>. En cuanto a los procedimientos para evaluar la adherencia existen métodos subjetivos y objetivos<sup>22</sup>. Los primeros son los auto informes o entrevistas de los pacientes, el juicio clínico del profesional que los atiende<sup>20,21</sup>; y objetivos, como el conteo de pastillas en los envases, la monitorización de niveles séricos del fármaco, los sistemas electrónicos de dispensación o las bases de datos de farmacia<sup>20,22</sup>.

La literatura acerca de la adherencia al tratamiento antidepressivo arroja resultados dispares en función de los instrumentos utilizados para su medida y de las poblaciones estudiadas. El incumplimiento del tratamiento antidepressivo varía entre el 10 y el 60%<sup>23,24</sup> y no ha cambiado significativamente con la introducción de los nuevos antidepressivos. Los factores predictores más potentes no tienen que ver con variables clínicas o sociodemográficas, sino con las actitudes del paciente hacia la enfermedad y el tratamiento, así como con su sistema de creencias sobre la salud<sup>19,20,22</sup>. El status socioeconómico y el sexo parecen influir en la adherencia al tratamiento, siendo mejor en mujeres y en personas con nivel educacional y económico más altos<sup>24-26</sup>. Así mismo, se ha hipotetizado que la prescripción de múltiples fármacos puede hacer más difícil el cumplimiento terapéutico<sup>27</sup>, en un estudio donde se evalúa el cumplimiento terapéutico con un cuestionario parece indicar que es peor en aquellos pacientes que recibían otro tratamiento para enfermedades orgánicas<sup>26</sup>.

El objetivo de este estudio es estimar la adherencia al tratamiento antidepressivo de un modo indirecto, mediante el recuento de recetas retiradas en la farmacia, en pacientes con diagnóstico de depresión y atendidos en dos equipos de atención primaria y analizar su relación con la presencia de otras patologías crónicas y otros tratamientos crónicos. La hipótesis del estudio es que se encontrará un peor cumplimiento del tratamiento en aquellos pacientes con más tratamientos farmacológicos crónicos.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo transversal de datos retrospectivos realizado en dos equipos de atención primaria (EAP): Encants y Camp de l'Arpa, ubicados en Barcelona ciudad. Los sujetos a estudio eran la población asignada a los dos EAP (45.000

asignados) mayores de 17 años que tenían registrado en la historia clínica informatizada: diagnóstico de depresión (F32 -episodios depresivos-, F33 -trastorno depresivo recurrente-, F34.1 -distimia-, F41.2 -trastorno mixto ansioso-depresivo-, F43 -trastorno adaptativo- de la CIE10) y estaban con tratamiento antidepresivo activo durante el 2007. Se excluyeron los pacientes que se trasladaron de centro o fallecieron en ese periodo, o a los que se prescribió el tratamiento menos de 3 meses durante el 2007. En total fueron 1.734 pacientes.

La selección de pacientes se realizó de forma aleatoria simple de la lista de los que cumplían los criterios de selección. Se calculó el tamaño muestral para detectar una prevalencia del 63% (mediana de cumplimiento según diferentes métodos de medición de la adherencia<sup>24</sup>), con un error alfa de 0,06 y un nivel de confianza del 95%. La muestra resultante fue de 212 pacientes.

Se recogieron las siguientes variables de la historia clínica: edad, sexo, fármaco antidepresivo (principio activo, número de principios activos, número de recetas prescritas durante el año 2007, número de recetas dispensadas en farmacia durante el año 2007), número de fármacos crónicos activos prescritos (al menos 3 meses de prescripción), prescripción de ansiolíticos en el 2007 (sí/no), presencia de patología crónica (hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoporosis y dislipemias). Se revisó además el número de visitas realizadas al EAP (médico de familia y enfermera) y al centro de salud mental de referencia.

El cumplimiento farmacológico se determinó mediante la información recogida en la historia clínica informatizada (HCI) sobre prescripción y dispensación. La HCI permite acceder a la información sobre la dispensación de recetas en las oficinas de farmacia, mensualmente y según especialidad del fármaco. Se calculó la fórmula: nº recetas prescritas - nº recetas dispensadas en farmacia, clasificándose en cumplidor el paciente que presentaba una diferencia menor a 2 recetas en valor absoluto, y no cumplidor cuando la diferencia era mayor. Se consideró válida esta diferencia por ajustar aquellas recetas prescritas en los dos últimos meses 2006 o dispensadas en los dos primeros meses 2008. Considerando que la media de prescripción es una receta al mes por ser los envases de tratamiento antidepresivo de 28 comprimidos habitualmente y que las recetas de medicación crónica se administran cada dos meses, se aceptó el margen de 2 recetas para considerar a un paciente como cumplidor. Se analizó el porcentaje de cumplimiento farmacológico con su intervalo de confianza al 95%, en global y por grupos de principios activos. Se comparó la relación entre ser cumplidor y el resto de variables mediante Ji al cuadrado y t de student o Mann-Whitney dependiendo de la normalidad de las variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística cuya variable dependiente fue el cumplimiento de tratamiento antidepresivo (sí/no). Como varia-

Tabla 1	Características demográficas y clínicas de los pacientes	
	Frecuencia (N=212)	%
Mujeres	162	76,4
Menor de 65 años	112	52,8
Grupos terapéuticos		
ISRS	181	85,4
Duales (duloxetina/venlafaxina)	30	14,15
Tricíclicos	18	8,5
Mirtazapina/mianserina	14	6,6
Otros	14	6,6
Patología crónica registrada	143	67,5
En tratamiento con otros fármacos crónicos	179	84,4
Tomaban ansiolíticos	150	71,1
Visitado en el centro de salud mental	37	17,5

Tabla 2	Distribución diagnóstica de los trastornos depresivos. Algunos pacientes presentaban más de un diagnóstico	
	N	%
F32 Episodios depresivos	185	80
F33 Trastorno depresivo recurrente	17	7,4
F34.1 Distimia	7	3
F41.2 Trastorno mixto ansioso depresivo	18	7,8
F43 Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación	4	1,7

bles independientes se incluyeron edad, sexo y las variables clínicas que fueron significativas en el análisis bivariante.

## RESULTADOS

Los 212 pacientes que se incluyeron en el estudio provenían de dos equipos de atención primaria de Barcelona. La edad media era de 63,2 años (DE=15,27). Las características demográficas y clínicas están descritas en la Tabla 1. Todos los pacientes presentaban el diagnóstico de trastorno depresivo (ver Tabla 2 para la distribución por diagnósticos). El 66,5% estaban en tratamiento con un único antidepresivo, el 24,1% con dos antidepresivos y el 8,1% con tres o más antidepresivos. Los antidepresivos más utilizados fueron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ver Tabla 2. El 71,1% de sujetos tomaron ansiolíticos (benzodiazepinas o hipnóticos) como tratamiento concomitante a los antidepresivos a lo largo del tratamiento (no se evaluó la dura-

ción del tratamiento ansiolítico). El porcentaje de pacientes con patología crónica registrada fue: 50,5% hipertensión, 38,7% dislipemia, 11,8% diabetes, 6,1% osteoporosis, 5,2% enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 2,4% cardiopatía isquémica. El 68,5% de los pacientes presentaban una o más patologías crónicas. El 84,4% de pacientes estaba en tratamiento con uno o más fármacos crónicos. Los pacientes fueron atendidos en los equipos de atención primaria una media anual de 11,48 visitas (DE =10,6). El 50% de los pacientes realizaron 9 o más visitas. El 17,5% de los pacientes realizaban seguimiento en el centro de salud mental, el resto únicamente eran atendidos por el equipo de atención primaria. Los pacientes que se visitaron en salud mental lo hicieron con una media de 5,47 visitas anuales (DE =7,20). El 50% se visitaron 3 o más veces. El porcentaje de pacientes no cumplidores fue del 34% [IC 95% (27,3-40,5)]. Los pacientes no cumplidores presentaban un mayor porcentaje de tratamiento farmacológico crónico ( $p=0,013$ ). No se encontró relación entre el cumplimiento y el resto de variables estudiadas (ver Tabla 3). El análisis multivariante confirmó que el tener prescrito algún otro tratamiento crónico aumenta la probabilidad de ser mal cumplidor del tratamiento antidepresivo, independientemente de la edad y sexo del paciente (OR: 3,35; IC 95%: 1,18- 9,54). No se encontraron diferencias en el cumplimiento según el tipo de antidepresivo prescrito o si recibían tratamiento concomitante con ansiolíticos. Tampoco se encontró relación entre el cumplimiento y el resto de variables estudiadas. Se analizaron las tasas de cumplimiento en el grupo de pacientes tratados con ISRS (ver Tabla 4). Entre los pacientes cumplidores el 82,2% eran mujeres frente al 65,4% entre los no cumplidores ( $p = 0,015$ ). En este grupo, los no cumplidores también presentaban un mayor porcentaje de tratamiento con otros fármacos de prescripción crónica ( $p = 0,006$ ). Ajustando las variables entre sí mediante el análisis multivariante, se confirmó la relación entre ser varón y un menor cumplimiento (OR: 2,39; IC 95%: 1,12- 5,09) y tener al menos un fármaco crónico prescrito y ser mal cumplidor (OR: 6,28; IC 95%: 1,37- 28,85).

## DISCUSIÓN

Existen variedad de métodos que permiten analizar el grado de cumplimiento<sup>21</sup>, el que se utiliza en este estudio se basa en el registro de las recetas dispensadas al paciente en la farmacia. Este registro es fiable, de fácil y rápido acceso desde el programa de gestión de la historia clínica e-CAP en la práctica clínica habitual en la consulta. Se trata de un novedoso método de medición<sup>28</sup> indirecto, objetivo, barato, con nula posibilidad de manipulación por parte del paciente y de interpretación fácil y clara por parte del profesional, cuestiones todas ellas diferenciales respecto a otros métodos de medición del cumplimiento. Por otro lado no es posible asegurar que la medicación retirada de la farmacia sea finalmente administrada, constituyendo este hecho la principal

Tabla 3		Comparación entre pacientes cumplidores y no cumplidores		
		Cumplidores (total=140)	No cumplidores (total=72)	p
Sexo	Mujeres	78,6%	72,2%	0,302
	Varones	21,4%	27,8%	
Edad (años)	Menor de 65	54,3%	50,0%	0,554
	65 y más	45,7%	50,0%	
Patología crónica registrada	Ninguna	35,0%	27,8%	0,228
	Una o más	65,0%	72,2%	
En tratamiento crónico con otros fármacos	No	20,0%	6,9%	0,013
	Sí	80,0%	93,1%	
Tomaban ansiolíticos	No	27,1%	32,4%	0,427
	Sí	72,9%	67,6%	
Visitado en el centro de salud mental	No	85,0%	77,8%	0,190
	Sí	15,0%	22,2%	

limitación del método. Tampoco es posible tener en cuenta los fármacos retirados en farmacias fuera de Catalunya, por no compartir el sistema informático de registro de recetas. En este estudio, se considera cumplidor aquel paciente que retiraba de la farmacia el 100% de las recetas prescritas a lo largo de un año, admitiéndose una variación de  $\pm 2$  recetas debido al método de medición.

En este estudio un tercio de los pacientes fueron catalogados como no cumplidores. Este dato es ligeramente inferior que en otros estudios que han evaluado el cumplimiento del tratamiento antidepresivo con otros métodos, aunque los resultados han sido muy variables y varían entre el 10 y el 60%<sup>23, 29, 30</sup>. Es muy probable que se haya sobreestimado el cumplimiento debido a no poder asegurar la toma de la medicación una vez retirada de la farmacia. Existen multitud de métodos directos e indirectos de medición del cumplimiento, pero la mayoría de ellos son de difícil aplicación en la práctica clínica diaria. Este novedoso método, a pesar de sus limitaciones, ofrece información real, fiable y de rápido acceso desde la consulta.

A pesar de estas limitaciones, según la literatura existente, este método se ha mostrado como válido para analizar la adherencia terapéutica, dado que valora de forma similar a otros métodos el grado de cumplimiento y se relaciona adecuadamente con los resultados clínicos<sup>31</sup>.

Tabla 4		Comparación entre pacientes cumplidores y no cumplidores, en los que tomaban ISRS		
		Cumplidores (total=129)	No cumplidores (total=52)	p
Sexo	Mujeres	82,2%	65,4%	0,015
	Varones	17,8%	34,6%	
Edad (años)	Menor de 65	53,5%	48,1%	0,510
	65 y más	46,5%	51,9%	
Patología crónica registrada	Ninguna	32,6%	30,8%	0,862
	Una o más	67,4%	69,2%	
En tratamiento crónico con otros fármacos	No	20,2%	3,8%	0,006
	Sí	79,8%	96,2%	
Tomaban ansiolíticos	No	29,7%	25,0%	0,527
	Sí	70,3%	75,0%	
Visitado en el centro de salud mental	No	87,6%	80,8%	0,236
	Sí	12,4%	19,2%	

La adherencia al tratamiento en este estudio parece ser también ligeramente superior al de otras enfermedades médicas crónicas que varían entre el 30 y el 50%<sup>32-34</sup>. Numerosos estudios han intentado determinar las causas del bajo cumplimiento en los pacientes con depresión. Uno de los factores que se ha postulado como determinante a la hora de mejorar el cumplimiento es el perfil de efectos secundarios del fármaco<sup>35</sup>. En este estudio no se ha encontrado un mejor cumplimiento del tratamiento con ISRS respecto al tratamiento con otros antidepresivos, posiblemente debido al escaso número de pacientes en tratamiento con otros antidepresivos (tricíclicos, etc.) que no ha permitido encontrar diferencias.

Como era de esperar, no se hallaron diferencias en cuanto al cumplimiento farmacológico entre los diferentes ISRS, así como tampoco en pacientes que recibían tratamiento ansiolítico concomitante. La polifarmacia con otros fármacos crónicos se ha encontrado como un factor que determinaba la adherencia, siendo el único factor clínico que se relaciona con el cumplimiento en este estudio. Estos resultados están en consonancia con otros estudios publicados<sup>27,36</sup>. No se analizó el número de tomas diarias de fármaco antidepresivo, cuestión que ha demostrado ser importante a la hora de mejorar el cumplimiento<sup>37</sup> aunque la mayoría de ISRS son administrados en forma de dosis única diaria.

Tampoco se pudo observar ninguna diferencia en cuanto al cumplimiento entre los pacientes que recibían seguimiento por parte de Atención Primaria o también por parte del Centro de Salud Mental, de forma contraria a otros estudios<sup>29</sup>. Por otra parte, la adherencia fue similar independientemente del número de visitas realizadas al CSM, por lo que observamos que un seguimiento más frecuente no asegura un mejor cumplimiento, ni tampoco un cumplimiento bajo parece generar más visitas.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el hecho que se clasificó a los pacientes en dos categorías, sin tener en cuenta los diferentes grados de cumplimiento. Esto facilitó la interpretación de los resultados, pero no permitió diferenciar entre el paciente que no retiró ninguna receta de aquél que retiró el 75%. Por otra parte, tampoco se analizó en qué momento del tratamiento se produjo el abandono o no cumplimiento, ni la gravedad de la depresión. Al recoger datos de pacientes con un mínimo de 3 meses de tratamiento, se descartaron abandonos tempranos.

Los resultados de este estudio muestran que la polifarmacia es un factor que influye en la adherencia al tratamiento antidepresivo en atención primaria, de similar manera que en otros estudios<sup>26</sup>. La polifarmacia es habitual en pacientes de mayor edad como esta muestra (media de edad de 63 años), esto indica la necesidad de desarrollar estrategias que mejoren el cumplimiento del tratamiento antidepresivo especialmente en este segmento de población para así mejorar la evolución clínica de estos pacientes.

Por este motivo, es necesario tanto en atención primaria como en la atención especializada intensificar ciertas estrategias dirigidas a mejorar el cumplimiento, como es la educación al paciente sobre su enfermedad, informar de los efectos adversos más frecuentes sobre los cuales desarrollará tolerancia, implicar a los cuidadores y familiares, sobre todo en pacientes ancianos, utilizar calendarios, uso de recordatorios de dosis para las tabletas, y otras estrategias que han demostrado eficacia en algunos estudios<sup>38,39</sup>.

## CONCLUSIONES

Un tercio de los pacientes en tratamiento antidepresivo no cumplen de forma adecuada el tratamiento farmacológico, según el recuento de recetas retiradas en la farmacia. Es necesario desarrollar estrategias para mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico, especialmente en la población con polifarmacia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernandez A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode

- in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord.* 2010;120(1-3):76-85.
2. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc).* 2006;126(12):445-51.
  3. Aragonès E, Piñol JL, Labad A, Masdéu RM, Pino M, Cervera J. Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. In *J Psychiatry Med.* 2004;34(1):21-35.
  4. World Health Organization. (2008). *The Global Burden of Disease: 2004 Update.* In W. H. Organization (Eds.)
  5. Sobel R, Markov D. The impact of anxiety and mood disorders on physical disease: The worried not-so-well. *Current Psychiatry Reports.* 2005;7(3):206-12.
  6. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 200;160(14):2101-7.
  7. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(suppl5):28-34.
  8. Nutt DJ. Rationale for, barriers to, and appropriate medication for the long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2010;71Suppl E1:e02.
  9. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653-61.
  10. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008;22(4):343-96.
  11. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, et al. Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Can J Psychiatry.* 2007;52(9):545-52.
  12. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(3):249-55.
  13. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression: the treatment and management of depression in adults (update).* 2009. (Clinical guideline 90.) [www.nice.org.uk/CG90](http://www.nice.org.uk/CG90)
  14. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto.* Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalía-t 2008; No2006/06.
  15. Sherbourne CD, Schoenbaum M, Wells KB, Croghan T. Characteristics, treatment patterns, and outcomes of persistent depression despite treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26(2):106-14.
  16. 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.
  17. Wade AG, Häring J. A review of the costs associated with depression and treatment noncompliance: the potential benefits of online support. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;Sep;25(5):288-96.
  18. Akerblad AC. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Mar;21(2):117-24.
  19. The expert consensus Guideline Series: Adherence problems in patients with serious and persistent Mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):1-48.
  20. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:164-72.
  21. Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna (Madrid)* 2007;24:138-41.
  22. Montejo AL, Menchón JM, Carrasco JL, Franco M, Martín Carrasco M, Moriñigo A. Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del trastorno depresivo mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(Suppl. 2):1-27.
  23. Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, et al. Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and suicide risk. *Expert Rev Neurother.* 2009 Jul;9(7):985-1004.
  24. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry.* 2002 Feb;180:104-9.
  25. Olfson M, Marcus S, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of Antidepressant Treatment for Adults With Depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;63:101-8.
  26. 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.
  27. Zivin K, Kales HC. Adherence to depression treatment in older adults: a narrative review. *Drugs Aging.* 2008;25(7):559-71.
  28. Bambauer KZ, Adams AS, Zhang F, Minkoff N, Grande A, Weisblatt R, et al. Physician alerts to increase antidepressant adherence: Fax or fiction? *Arch Intern Med.* 2006;166(5):498-504.
  29. Stein MB, Cantrell CR, Sokol MC, Eaddy MT, Shah MB. Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders. *Psychiatr Serv.* 2006;57(5):673-80.
  30. Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care.* 2006;44(4):300-3.
  31. Baena-Díez JM, Gómez-Fernández C, Vilató-García M, Vázquez-Lazo EJ, Byram AO, Vidal-Solsona M. [A prescription register incorporated into computerized medical records for patients with hypertension: a new instrument to evaluate medication adherence.]. *Aten Primaria.* 2011 Jul;43(7):336-342
  32. Coca A. Control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España: Resultados del estudio CONTROLPRES 2003. *Hipertensión.* 2005;22:5-14.
  33. García-Reyes M, López-Torre J, Ramos E, Alcarria A, Fernández C, López MA. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc).* 2002;118:371-5.
  34. Clark LT. Improving compliance and increasing control of hypertension: needs of special hypertensive populations. *Am Heart J.* 1991;121(2):664-9.
  35. Tai-Seale M, Croghan TW, Obenchain R. Determinants of antidepressant treatment compliance: implications for policy. *Med Care Res Rev.* 2000;57(4):491-512.
  36. Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Søndergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract.* 2004;21(6):623-9.
  37. Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl.18):25-30.
  38. Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(10):924-32.
  39. Vergouwen AC, Bakker A, Katon WJ, Verheij TJ, Koerselman F. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(12):1415-20.