



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos

Medication adherence to obeticholic acid: a real-world experience using medication event monitoring systems

Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España.

Autor para correspondencia

Pedro Suárez Artime
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Travesa da Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela. España.

Correo electrónico:
pedro.suarez.artime@sergas.es

Recibido el 16 de agosto de 2021;
aceptado el 23 de diciembre de 2021.
Early Access date (05/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.11824

Cómo citar este trabajo

Suárez-Artime P, Durán-Piñeiro G, Rodríguez-Cobos M, Rojo-Valdés JM, Martínez-Bahamonde FJ, Zarra-Ferro I. Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos. Farm Hosp. 2022;46(4):260-4.

Resumen

Objetivo: Diseñamos un estudio clínico para analizar los patrones de adherencia al ácido obeticólico, los factores que influyen en la adherencia y la posible correlación con la eficacia del tratamiento mediante el uso de MEMS® cap en la práctica clínica diaria.

Método: Estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes con colangitis biliar primaria. La adherencia se medirá mediante MEMS® cap, el recuento de comprimidos y se registrarán los resultados comunicados por el paciente durante 3 meses. La calidad de vida será autoinformada utilizando el Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica, el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida en cinco dimensiones y la Escala de Intensidad del Picor.

Conclusiones: Esperamos identificar si existe una relación entre la adherencia con la efectividad del tratamiento e identificar las causas de la falta de adherencia para poder introducir medidas para reducir su prevalencia.

Abstract

Objective: We designed a clinical study to analyze patterns of adherence to obeticholic acid, factors influencing the adherence and potential correlation with treatment efficacy by using MEMS® cap in practice daily.

Method: A multicenter prospective observational study of patients with primary biliary cholangitis. Adherence will be measured by MEMS® cap, pill count, and patient-reported outcomes during 3 months. The quality of life will be self-reported using the Chronic Liver Disease Questionnaire test, European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire test and Itch Severity Scale.

Conclusions: We expect to clarify if there is correlation between adherence with treatment efficacy and to identify causes for poor compliance and introduce measures to reduce its prevalence.

PALABRAS CLAVE

Adherencia a la medicación; Sistemas de monitorización de medicación electrónicos; Ácido obeticólico; Colangitis biliar primaria; Calidad de vida.

KEYWORDS

Medication adherence; Medication event monitoring systems; Obeticholic acid; Liver Cirrhosis, Biliary; Quality of life.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad rara autoinmune del hígado que tiene una prevalencia de aproximadamente 22,27 casos por 100.000 habitantes en Europa y que afecta predominantemente a las mujeres de mediana edad¹. Esta enfermedad autoinmune crónica se caracteriza por altos niveles de fosfatasa alcalina (FA) y de γ -glutamilttransferasa (GGT) debidos a la presencia de inflamación, la destrucción progresiva no supurativa de los conductos biliares interlobulillares y la acumulación de colágeno en el hígado².

El ácido obeticólico (AOC) es el primer agonista selectivo del receptor farnesoides-X aprobado para el tratamiento de pacientes con CBP que responden inadecuadamente al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC)³.

A pesar de que el tratamiento de la CBP ha experimentado considerables avances en el pasado, y sigue haciéndolo en la actualidad, es preciso tener en cuenta que la efectividad de un tratamiento oral depende en gran medida de la adherencia. Si ésta falla, el éxito del tratamiento puede verse comprometido.

La adherencia al tratamiento se ha definido como el "grado en el que el paciente toma su medicación según se le ha prescrito su médico". Para la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación en Resultados, la adherencia es el grado en el cual un paciente actúa de conformidad con el intervalo y dosificación prescritos de un esquema farmacológico^{4,5}.

Aunque las dos definiciones anteriores presentan sutiles diferencias, ambas se traducen en la práctica como el porcentaje de dosis tomadas de forma correcta durante un período de observación determinado.

En septiembre de 2010, se introdujo una nueva taxonomía que define la adherencia terapéutica como el proceso por el cual el paciente toma su medicación tal y como se le ha prescrito. Divide este proceso en tres fases: inicio, implementación e interrupción^{6,7}.

Términos relacionados con adherencia son cumplimiento, que se ha definido como el "proceso pasivo por el que el paciente sigue las instrucciones de su médico", y persistencia, que hace referencia al período de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la administración de la última dosis, justo antes de la interrupción⁸.

Dependiendo del fármaco y del método de medición utilizado, las tasas de adherencia oscilan entre el 35% y el 70%. Históricamente, la adherencia se ha evaluado mediante autocuestionarios, recuentos de comprimidos o registros de dispensación farmacéutica, aunque los últimos suelen sobreestimar la adherencia^{8,9}.

Como consecuencia de los avances tecnológicos encaminados a optimizar la medición de la adherencia terapéutica, existe un reconocimiento cada vez mayor del papel de los sistemas electrónicos de control de apertura de envases como el método más objetivo y de mayor impacto para medir la adherencia en la población y en estudios clínicos⁹.

Aunque no existe método perfecto, puesto que todos ellos tienen sus limitaciones^{10,11}, los autocuestionarios y los sistemas de monitorización electrónica utilizados juntos se han erigido en el método más efectivo para medir la adherencia terapéutica¹².

Claxton *et al.*¹³ publicaron una revisión sistemática de 76 estudios en los que se utilizaron sistemas de monitorización electrónica (MEMS) para medir el cumplimiento, observándose que las pautas más complejas eran las que se asociaban con peor cumplimiento. Además, un alto porcentaje de pacientes interrumpieron su tratamiento debido a efectos secundarios y factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y el estrés, que les impedían mantener una adherencia adecuada.

Sería deseable identificar factores de riesgo de mala adherencia para actuar sobre ellos y aplicar estrategias de intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico.

El presente estudio ha sido diseñado para analizar patrones de adherencia al AOC en pacientes con CBP, así como factores determinantes y la posible correlación entre adherencia y eficacia utilizando un sistema de monitorización electrónica denominado MEMS@cap en la práctica clínica diaria.

Métodos

Objetivos

Primarios:

- Utilizar un sistema electrónico de control de apertura de envases para evaluar la adherencia al tratamiento con AOC en pacientes externos con CBP con respuesta insuficiente o que no pueden recibir AUDC.

- Identificar las causas de mal cumplimiento e introducir medidas para reducir su prevalencia.

Secundarios:

- Evaluar la adherencia a AOC 5 mg en comparación con AOC 10 mg en casos de escalado de dosis basados en evaluaciones de seguridad y tolerabilidad realizadas durante el tratamiento.
- Evaluar el impacto de la adherencia a AOC en el cambio absoluto de los valores de biomarcadores (FA, bilirrubina, alanina transaminasa [ALT]) a los 12 meses, en la proporción de sujetos que, en el mes 12, exhibían niveles de FA < 1,67 el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total \leq LSN, y en la disminución de FA en \geq 15% desde el inicio hasta el mes 12.
- Evaluar el impacto de la adherencia a AOC en el cambio absoluto registrado en pruebas no invasivas de fibrosis hepática: Fibrosis-4 (FIB-4), índice aspartato aminotransferasa (AST)/plaquetas y los valores de la elastografía transitoria desde el inicio hasta el mes 12.
- Comparar la adherencia al AOC con la gravedad de la fibrosis hepática.
- Comparar la adherencia al AOC de sujetos de distintos estratos socio-económicos.
- Evaluar el impacto de la adherencia al AOC en el cambio en calidad de vida desde el inicio hasta el mes 3 en sujetos no tratados previamente y, durante el tratamiento, en los pacientes que ya lo reciben.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del AOC desde el inicio al mes 12 (5-10 mg).

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo observacional multicéntrico sobre la adherencia en pacientes con CBP que reciben tratamiento con AOC debido a su insuficiente respuesta al AUDC o a su incapacidad de tolerar el AUDC (no administración de AUDC durante \geq 3 meses). El objetivo es identificar casos de no cumplimiento y caracterizarlos más eficazmente con el fin de introducir medidas encaminadas a reducir su prevalencia. El estudio dará comienzo en el último trimestre de 2021 y tendrá una duración de 12 meses. Los datos de adherencia se recogerán de forma prospectiva durante 3 meses en la fase de implementación de la adherencia terapéutica para cuantificar las siguientes variables: la proporción del fármaco prescrito que ha sido tomada por el paciente, la proporción de días durante los que se tomó el número correcto de dosis, la proporción de dosis tomadas a tiempo en relación con el intervalo de 24 horas entre dosis sucesivas, la distribución de los intervalos entre dosis y el intervalo más largo observado entre dos dosis.

Población

Criterios de elegibilidad

Los principales criterios de inclusión serán:

- Pacientes con edad \geq 18 años.
- Pacientes con CBP:
 - Diagnóstico de CBP definitivo o probable (según las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado) evidenciado por la presencia de dos o más de los siguientes factores diagnósticos:
 1. Antecedentes de altos niveles de FA durante al menos 6 meses.
 2. Anticuerpos antimitocondriales (AAM) positivos o, si el sujeto es negativo en AAM o si los niveles de AAM son bajos (< 1:80), anticuerpos CBP específicos (anti-GP210 y/o anti-SPI100 y/o anticuerpos contra los principales componentes M2 [complejo PDC-E2, complejo ácido 2-oxoglutarico deshidrogenasa]).
 3. Biopsia hepática compatible con CBP.
- Pacientes en tratamiento con AOC debido a respuesta insuficiente al AUDC (FA \geq 1,67 LSN o bilirrubina > LSN, pero < 2 LSN tratados con AUDC durante \geq 12 meses) o incapaces de tolerar el AUDC (sin administración de AUDC durante \geq 3 meses).
- Capacidad de comprender y seguir las instrucciones relacionadas con el estudio.
- Capacidad de firmar el conocimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Otras causas de enfermedades hepáticas, incluidos antecedentes de alcoholismo durante el año anterior (definido como > 40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres).
- Presencia de complicaciones clínicas de la CBP o descompensación hepática clínicamente significativa.
- Antecedentes de trasplante de hígado, haber sido incluido en una lista de espera para un trasplante de hígado, o una puntuación ≥ 15 en la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).
- Hipertensión portal con complicaciones, incluidas varices gástricas o esofágicas conocidas de gran tamaño, ascitis mal controlada o resistente a los diuréticos, antecedentes de sangrados varicosos o intervenciones terapéuticas o profilácticas relacionadas, o encefalopatía hepática.
- Cirrosis con complicaciones, incluidos antecedentes o presencia actual de peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, bilirrubina > 2 LSN.
- Síndrome hepatorenal (tipo I o II) o niveles de creatinina sérica > 2 mg/dl (178 $\mu\text{mol/l}$).
- Pacientes con carcinoma hepatocelular (actualmente o en el pasado).
- Sujetos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que hayan desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Pacientes con prurito severo o que requiera tratamiento sistémico.
- Sujetos con discapacidad neurológica, problemas de expresión, insuficiente apoyo social o cualquier otro factor que, a criterio del investigador, impida al paciente comprender las instrucciones del estudio o cooperar en la realización del mismo.
- Antecedentes de malignidad, incluidos los tumores sólidos y los trastornos hematológicos.
- Sujetos con patologías extrahepáticas significativas que pudieran perjudicar el pronóstico a corto plazo, así como el resultado del CLDQ (cuestionario de las enfermedades crónicas del hígado), tales como la insuficiencia cardíaca congestiva (grado 4 según la New York Heart Association), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (grado > 3 según la clasificación GOLD), o enfermedad renal crónica (creatinina sérica > 3 mg/dl o pacientes con tratamiento tras trasplante renal).
- Patologías que puedan dar lugar a incrementos no hepáticos de la FA o que disminuyan la esperanza de vida a < 2 años, incluidos los tipos conocidos de cáncer.

Intervención

Variables

- Recogida de datos demográficos: sexo, edad, etnia, nivel de estudios (primarios, secundarios, superiores o universitarios), situación laboral (estudiante, desempleado, jubilado o pensionista).
- Adherencia: el control del número de comprimidos ingeridos y de la hora de cada toma se realizará mediante un contenedor que registra electrónicamente y en tiempo real cada vez que se abre la tapa. Se trata del dispositivo MEMS® cap (Aardex, Ltd., Zug, Suiza), que registra las aperturas y cierres de la tapa del frasco que contiene el medicamento en un software llamado *medAmigo* (Aardex, Ltd.). En cada visita se dispensará a cada paciente la cantidad de medicación exacta para cada ciclo. El farmacéutico validará los datos electrónicos recogidos. Calculará el índice recuento de comprimidos/adherencia y evaluará la adherencia percibida por los pacientes formulando alguna de las siguientes preguntas: ¿Piensa Ud. que se ha saltado alguna toma desde su última visita? ¿Cuándo toma su medicación diaria?
- Evaluación de parámetros bioquímicos y de función hepática: AST, ALT, FA, bilirrubina, GGT, albúmina, tiempo de protrombina, índice internacional normalizado, creatinina y otros.
- Marcadores de seguridad cardiovascular: lipoproteínas (LDL, HDL, VLDL, ApoB, ApoA-1, ApoE, Lp[a]), colesterol total, triglicéridos.
- Pruebas inmunológicas (AAM, anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente al antígeno soluble hepático y el antígeno hígado-páncreas, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM).
- Evaluaciones no invasivas de patología hepática evaluada mediante marcadores séricos y pruebas de imagen para calcular el grado de

fibrosis hepática de forma no invasiva: se utilizará un panel de marcadores no invasivos de fibrosis circulante como APRI o FIB-4.

- Medición de la rigidez hepática mediante el dispositivo FibroScan® tras ayuno nocturno y un examen ecográfico completo del abdomen. Deberán realizarse al menos 10 mediciones con un rango intercuartilico/mediana $\leq 30\%$ para garantizar la fiabilidad del resultado.
- Resultados clínicos: incidencia de cualquiera de los siguientes eventos: *exitus* (por cualquier causa), trasplante de hígado, hepatitis C crónica confirmada por dos estudios de imagen complementarios, a menos que se haya realizado una biopsia. Puntuación en la escala MELD ≥ 15 , empeoramiento de la puntuación en la escala Child-Pugh de al menos 2 puntos, hospitalización (definida como un ingreso durante ≥ 24 horas) por sangrado procedente de venas varicosas, encefalopatía hepática (definida por una puntuación ≥ 2 en la escala West Haven) o encefalopatía hepática (confirmada por paracentesis diagnóstica), ascitis secundaria a cirrosis y que requiera intervención (por ejemplo, diuréticos o paracentesis).
- Número de medicamentos crónicos tomados de forma concomitante.
- Medición del estado de salud: hospitalización (motivo, duración, procedimientos médicos importantes realizados), visitas a urgencias, visitas a consultas externas.
- Seguridad y tolerabilidad de los efectos adversos: efectos adversos relacionados con el tratamiento aplicado, efectos adversos de interés (incluidos el prurito y la enfermedad hepática), electrocardiograma, signos vitales, prurito y evaluaciones clínicas de laboratorio (incluidos los cambios en el perfil lipídico).
- Cuestionarios de calidad de vida y prurito: cuestionario CLDQ, cuestionario de calidad de vida "European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire" (EQ-5D) y escala de intensidad del prurito (Itch Severity Scale).

Procedimientos del estudio

Tamaño de la muestra y reclutamiento de sujetos

Cada participante recibirá un dispositivo MEMS® cap que registrará la fecha y la hora de apertura. Los sujetos del estudio se reclutarán en el Servicio de Farmacia. El Servicio de Farmacia se ocupará de garantizar la continuidad de los pacientes en el estudio y su adherencia al tratamiento.

Para una población estimada de 100 pacientes durante el período del estudio, y teniendo en cuenta los siguientes aspectos: i) el tiempo de reclutamiento propuesto por el equipo investigador; ii) el reclutamiento realizado en todos los hospitales de Galicia, y iii) el número de pacientes a quienes se prescribe el fármaco cada año, tomando en consideración una tasa de adherencia estimada del 90%, y asumiendo un error alfa del 5% y un margen de error de $\pm 5\%$, se obtendría una muestra de al menos 58 pacientes según las tablas de cálculo para tamaños de muestras. Suponiendo una pérdida del 15%, es preciso que el estudio cuente con una población mínima de 69 pacientes.

El análisis de datos se realizará una vez recogidos los datos relativos a toda la muestra. Se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics® v. 20.0. El nivel de significación estadística se establecerá en un valor de p de 0,05, mientras que los límites del intervalo de confianza quedarán fijados en el 95%. Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la muestra. El objetivo principal será comparar la adherencia (porcentaje de comprimidos tomados del total prescrito) de los respondedores (FA $\leq 1,67$ LSN y bilirrubina \leq LSN y reducción de la FA en un 15%) con la de los no respondedores. En caso de confirmarse la hipótesis de normalidad, se testaría este extremo mediante una prueba t independiente. En caso de distribución asimétrica, se utilizaría en su lugar la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney. También se utilizará un modelo de regresión logística para identificar posibles factores que pudieran distorsionar el resultado de adherencia obtenido. Sólo se testarán los predictores más potentes como variables de confusión. Las variables de confusión se añadirán al modelo como variables independientes relacionando la respuesta (variable dependiente) con la adherencia (variable independiente).

Aspectos éticos y legales

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (2019/600). También se obtuvo la aproba-

ción del Comité de Ética para la participación en un estudio multicéntrico (abril de 2021). Este estudio se llevará a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas. Todos los participantes deberán prestar su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio observacional multicéntrico en estudiar la adherencia a la medicación en la vida real mediante un dispositivo MEMS® cap en pacientes ambulatorios con una enfermedad rara. Otra fortaleza del estudio es que evaluará la adherencia a la medicación a través de diferentes métodos.

El registro de la adherencia mediante un microchip, como el que incorpora el dispositivo MEMS® cap, es una opción atractiva y brinda al profesional sanitario información objetiva sobre el cumplimiento terapéutico.

Existen otros dispositivos similares en el mercado, que también son considerados de referencia para la medida de la adherencia¹⁴. Entre ellos, cabe destacar el Med-eMonitor (InforMedix, Rockville, MD, EE. UU.), el eCaps (Information Mediary Corporation, Ottawa, ON, Canadá) y el Medsignals (MedSignals Corporation, Lexington, EE. UU.). Para este estudio se ha seleccionado el dispositivo MEMS® cap debido a que los investigadores ya lo habían utilizado en otros estudios¹⁵.

El dispositivo MEMS® cap ofrece una recopilación automática de todas las tomas que ha realizado el paciente (historial de tomas), brindando al profesional sanitario una completa caracterización del grado de adherencia de dicho paciente. Estas estadísticas proporcionan información acerca de qué desviaciones de la pauta terapéutica prescrita son de magnitud suficiente para menoscabar el efecto perseguido por el esquema terapéutico prescrito.

Múltiples estudios han utilizado dispositivos MEMS para demostrar que la adherencia terapéutica está estrechamente relacionada con los resultados clínicos. Por ejemplo, una mala adherencia al tratamiento con imatinib demostró estar significativamente asociada con una respuesta molecular insuficiente y con una supresión viral menos efectiva en pacientes en tratamiento antirretroviral^{16,17}. Por otro lado, en un reciente estudio se observó que la no adherencia a nilotinib o una concentración mínima insuficiente parecían no ser un obstáculo clínicamente relevante para la consecución de una respuesta óptima¹⁸.

Una serie de metaanálisis recientes investigaron la efectividad de los controles electrónicos para mejorar la adherencia terapéutica y los resultados clínicos^{17,19,20}. No obstante, la mayoría de estos estudios abarcaban

una gran variedad de áreas terapéuticas (VIH, insuficiencia cardiaca, hipertensión o esquizofrenia), fijaban diferentes puntos de corte para determinar la adherencia (los umbrales oscilaban entre el 67% y el 95%, siendo del 80% en la mitad de los estudios), faltaban criterios de evaluación, y analizaban períodos tiempo demasiado cortos, lo que dificultaba el análisis.

Para hacerse una idea más completa de los factores relacionados con la eficacia del tratamiento, este estudio analizará la calidad de vida y los efectos secundarios de forma exploratoria. Concretamente, los efectos secundarios podrían afectar a la adherencia, obligando a realizar ajustes de dosis y, a la postre, desembocar en una menor respuesta.

Puesto que la disminución en la calidad de vida y sus causas podrían constituir un obstáculo para la adherencia, el examen de estos factores brindará una amplia perspectiva del uso del AOC desde la "mirada" del paciente. Puesto que no existe un método ideal para evaluar la adherencia, hacerlo a través de múltiples métodos podría arrojar resultados más cercanos a la realidad. Sin embargo, el tamaño pequeño de la muestra de pacientes, el hecho de ser un estudio observacional, el corto período de seguimiento, la inclusión de adultos de mediana edad y el efecto Hawthorne podrían limitar la validez de este análisis. Aun así, no debe olvidarse la complejidad de analizar e interpretar los resultados cuando se utiliza un enfoque de múltiples mediciones.

En conclusión, esperamos que los resultados de este estudio aporten datos que permitan a los profesionales sanitarios identificar estrategias para incrementar la adherencia en su práctica habitual.

Financiación

Este estudio está financiado por Intercept Pharmaceuticals, Inc., a través de un programa dirigido a promover la adherencia. Los autores son responsables del contenido y diseño del protocolo.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a Luis Margusino Framiñán, Lola Haro Martín, María Anido García, Carlos Crespo Diz, Antonia Casás Martínez, Lara González Freire, Alba María Fernández Varela, Mónica Gayoso Rey e Iría Varela Rey por su participación en este estudio.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:9151525. DOI: 10.1155/2021/9151525
2. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014;147:1338-49. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029
3. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2003 [consultado 25/11/2021]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
5. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
7. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30-5. DOI: 10.7326/M18-0543
8. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(9):728-40. DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728
9. Ailinger RL, Black PL, Lima-García N. Use of electronic monitoring in clinical nursing research. *Clin Nurs Res.* 2008;17(2):89-97. DOI: 10.1177/1054773808316941
10. McGrady ME, Ramsey RR. Using Electronic Monitoring Devices to Assess Medication Adherence: A Research Methods Framework. *J Gen Intern Med.* 2020;35(9):2707-14. DOI: 10.1007/s11606-020-05905-z
11. Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Ferrández J. Estimación de la adherencia. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: EuromediceVivactis; 2017. p.1 3-29.
12. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:99. DOI: 10.1186/1477-7525-8-99
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0
14. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
15. Bernárd Ferrán B, Martínez Callejo V. Adherencia en oncohematología. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: Euromedice Vivactis; 2017. p. 60-74.

16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-8.
17. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol*. 2018;9:1290. DOI: 10.3389/fphar.2018.01290
18. Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM, et al. Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(9):1213-26. DOI: 10.1007/s00228-020-02910-3
19. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(1):1-5. DOI: 10.1111/jcpt.12757
20. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hilgsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):268-79. DOI: 10.1111/bcp.12942