

Cumplimiento terapéutico en asma: ¿un problema de gran magnitud?

Arnaldo Andrés Palomino-Rodríguez¹, Olga Lucía Morales-Múnera²,
Javier Orlando Contreras-Ortiz³, Olga Francisca Salazar-Blanco⁴

RESUMEN

Mundialmente, el asma es la enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores más común en la infancia, y como problema de salud pública afecta a personas de todas las edades. Su control implica no solo el reconocimiento y diagnóstico de la enfermedad, sino también el tratamiento correcto y el cumplimiento terapéutico. Este último es el entendimiento razonable por parte del paciente de la necesidad de tratamiento y de sus diferentes posibilidades, seguido de las acciones apropiadas; incluye también el grado de cooperación y acuerdo entre el médico y el paciente en cuanto al régimen terapéutico, caracterizado por la comprensión y adhesión del paciente a dicho régimen y por una adecuada comunicación médico-paciente. En países desarrollados el cumplimiento terapéutico de pacientes con asma puede ser tan bajo como del 50 %, y en países en vías de desarrollo puede ser aún menor. Los factores que influyen en el cumplimiento terapéutico dependen del paciente, del médico, de la relación entre ambos, del tratamiento prescrito, de las relaciones farmacéutico-paciente y médico-farmacéutico, de la estructura sanitaria y de la comunidad y la familia.

PALABRAS CLAVE

Asma; Cumplimiento Terapéutico; Tratamiento

SUMMARY

Therapeutic compliance in asthma: Is it a problem of great magnitude?

Worldwide, asthma is the most common chronic disease of the lower respiratory tract in children, and, as a public health problem, it may affect people of all ages. Its control involves not only the recognition and diagnosis of the disease, but also the specific treatment and

¹ Residente de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Pediatra Neumóloga, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Pediatra, Magíster en Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Pediatra, Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Grupos de Investigación Edusalud y Padiencia

Correspondencia: Olga Lucía Morales-Múnera; olmunera@yahoo.com

Recibido: julio 14 de 2014

Aceptado: abril 09 de 2015

Cómo citar: Palomino-Rodríguez AA, Morales-Múnera OL, Contreras-Ortiz JO, Salazar-Blanco OF. Cumplimiento terapéutico en asma: ¿un problema de gran magnitud? Iatreia. 2015 Oct-Dic;28(4):(400-409). DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n4a05.

compliance to it. The latter is defined as the reasonable understanding by the patient of the need for treatment and its different possibilities, followed by appropriate actions. It has also been defined as the degree of cooperation and agreement between the physician and the patient concerning the therapeutic regimen, characterized by the patient's understanding of and adherence to the scheme, including adequate medical patient communication. In developed countries adherence to treatment of asthma patients can be as low as 50 %, and in developing countries it may be even lower. Factors that influence therapeutic compliance in asthma depend on the patient, the physician, the relationship between them, the prescribed treatment, the patient-pharmacist, and the physician-pharmacist relationships, the structure of the health system, the community and the family.

KEY WORDS

Asthma; Drug Therapy; Patient Compliance

RESUMO

Cumprimento terapêutico em asma: um problema de grande magnitude?

Mundialmente, o asma é a doença crônica das vias respiratórias inferiores mais comum na infância, e como problema de saúde pública afeta a pessoas de todas as idades. Seu controle implica não só o reconhecimento e diagnóstico da doença, senão também o tratamento correto e o cumprimento terapêutico. Este último é o entendimento razoável por parte do paciente da necessidade de tratamento e de suas diferentes possibilidades, seguido das ações apropriadas; inclui também o grau de cooperação e acordo entre o médico e o paciente quanto ao regime terapêutico, caracterizado pelo entendimento e adesão do paciente a dito regime e por uma adequada comunicação médico-paciente. Em países desenvolvidos o cumprimento terapêutico de pacientes com asma pode ser tão sob como do 50 %, e em países em via de desenvolvimento pode ser ainda menor. Os fatores que influem no cumprimento terapêutico dependem do paciente, do médico, da relação entre ambos, do tratamento prescrito, da relação farmacêutico-paciente e médico-farmacêutico, da estrutura sanitária e da comunidade e a família.

PALAVRAS CHAVES

Asma; Cumprimento Terapêutico; Tratamento

INTRODUCCIÓN

Mundialmente, el asma es la enfermedad crónica más común de las vías respiratorias inferiores en la infancia (1). Es de carácter multifactorial, con una base genética sobre la que influyen diversos factores ambientales, emocionales, económicos y sociales, entre otros (2-4). Su prevalencia global varía de 2 % a 30 %, según la población estudiada, y parece estar en aumento en los países en vías de desarrollo (5,6). Se estima en 300 millones el número de individuos afectados en el mundo por asma (7,8) y se ha considerado que es una de las condiciones médicas crónicas más comunes en los países desarrollados.

Es un problema grave de salud pública, dado que afecta a personas de todos los grupos de edad, con mayor frecuencia a los preescolares. Genera inmensos costos tangibles e intangibles en lo personal, familiar y social, afecta la calidad de vida e incluso, en algunos casos, puede ser fatal (8-10).

Hoy está bien reconocido que no es posible la prevención primaria del asma, pero que se puede lograr su control exitoso con el diagnóstico oportuno, la educación de los pacientes y sus familias, el tratamiento dirigido conforme a las características y gravedad de cada paciente, el control de los factores de riesgo y desencadenantes y el seguimiento médico (11,12). El cumplimiento terapéutico constituye un elemento fundamental del proceso clínico, tan importante como el propio acierto diagnóstico o la elección de los medicamentos y recomendaciones no farmacológicas (13).

La falta de cumplimiento terapéutico es muy frecuente y es una causa del inadecuado control del asma (3), situación que se acompaña de consecuencias graves, como las siguientes: aumento de los síntomas, deterioro de la capacidad funcional pulmonar, mayor consumo de recursos sanitarios y alteración de la calidad de vida (14). En la figura 1 se ilustran las condiciones indispensables para el control del asma y su relación con el cumplimiento terapéutico.

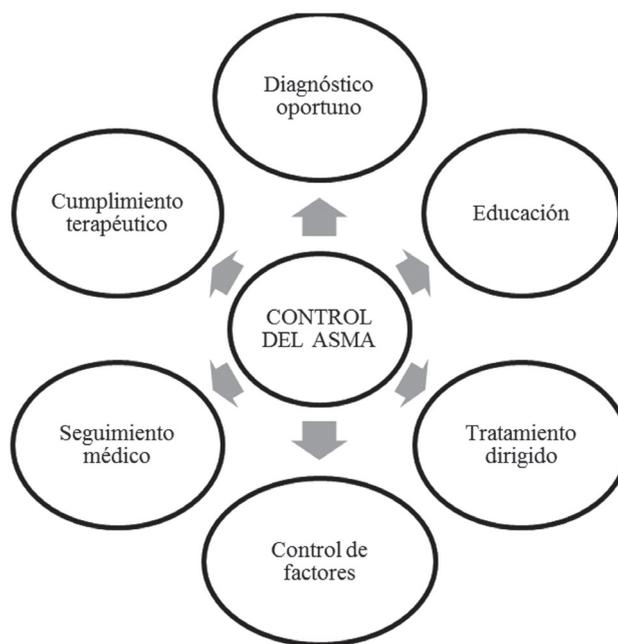


Figura 1. Condiciones indispensables para el control del asma a largo plazo

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura actualizada sobre la definición y epidemiología del cumplimiento terapéutico en pacientes con asma, los factores asociados y las consecuencias del incumplimiento terapéutico en esta enfermedad.

Se hizo una búsqueda de la literatura pertinente en las bases de datos *PubMed*, *Embase* y *Cochrane*, incluyendo artículos de investigación y revisiones de revistas científicas indexadas. Se seleccionó la información con base en su calidad y aportes al conocimiento. Se utilizaron como palabras clave: *Asthma*, *Child*, *Children*, *Infant*, *Toddler*, *Teenager*, *Adolescent*, *Adherence*, *Compliance*.

DEFINICIÓN DE CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

En la actualidad no existe un consenso general acerca de la definición de *cumplimiento terapéutico*. En la literatura se encuentran diversas definiciones; quizá el concepto más extendido es el del término inglés *compliance*, traducido al español como *cumplimiento* y definido de forma simplificada como el grado en el que la conducta de un paciente coincide con la

prescripción del médico en relación con la toma de los medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación del estilo de vida (15,16). Lo contrario es la *falta de cumplimiento*, es decir, el grado en el que el paciente no ejecuta la prescripción médica, ya sea un tratamiento farmacológico, regímenes dietéticos, recomendaciones para modificar hábitos de vida no saludables o asistencia a visitas programadas. Vale la pena resaltar que dicho planteamiento refleja una relación médico-paciente tradicional, o paternalista, en la cual el médico es el sujeto activo que conoce del asunto y toma las decisiones, y el paciente, el sujeto pasivo que acata las órdenes independientemente de su opinión (13,17).

El significado de la palabra *cumplimiento* es 'acción de cumplir; hacer lo que determina un precepto, una orden', un cierto carácter coactivo que refleja una conducta de obediencia y sumisión del paciente al régimen terapéutico planeado por el médico (18).

Un poco más acorde con la relación médico-paciente actual, se ha introducido como definición de *cumplimiento* 'el entendimiento razonable por parte del paciente acerca de la necesidad de tratamiento y de sus

diferentes posibilidades, seguido de la acción apropiada' (14), o 'el grado de cooperación y acuerdo entre el médico y el paciente en cuanto al régimen terapéutico, caracterizado por la comprensión y adhesión del paciente a este régimen, incluyendo una adecuada comunicación con el médico' (14,19,20). Dado el problema semántico del término cumplimiento, y con la finalidad de enlazar la relación médico-paciente en la definición, se ha propuesto el término *alianza terapéutica* (12,14,17) que refleja una relación más interactiva entre médico y paciente en un marco de actuación más participativo, al mismo tiempo que implica no solo la responsabilidad del paciente en seguir las instrucciones del médico, sino también la responsabilidad de este en conocer cómo y cuándo toma el paciente sus medicamentos. El término *alianza* expresa un concepto más en consonancia con las exigencias actuales de modificar la relación médico-paciente, de forma que este último tenga un papel más activo en la elaboración de una estrategia terapéutica que debe ser compartida. *Alianza* es la acción de aliarse, es decir, unirse una persona con otra para defender intereses comunes o con un fin determinado que, en el caso que nos ocupa, no es otra cosa que alcanzar los objetivos terapéuticos planteados; *alianza* significa 'ayuda recíproca, acuerdo, coalición, asociación o armonía' (17). *Alianza terapéutica* es de mayor expresividad y está muy entroncada en el modelo de responsabilidad compartida en la relación médico-paciente.

En la práctica clínica la medición del cumplimiento presenta dificultades, y no es fácil ni exacta. Existen diversos métodos para medir el cumplimiento, los cuales se pueden dividir de una manera sistemática en directos e indirectos, cada uno con sus ventajas y desventajas.

Los métodos directos (13,17,20) cuantifican en algún fluido orgánico el fármaco, alguno de sus metabolitos, o marcadores incorporados a ellos. Son bastante objetivos, específicos y fiables, pero también, costosos, sofisticados y complejos, por lo que no suelen utilizarse habitualmente en la práctica clínica diaria; su uso se reduce a los ensayos clínicos. Estos métodos no están exentos de molestias para el enfermo y tienen diversas limitaciones: la frecuencia de falsos positivos y negativos, la distorsión que pueden producir las grandes variaciones farmacocinéticas individuales, la influencia de las interacciones medicamentosas; por último, no informan sobre los distintos tipos de

conductas de los pacientes que incumplen las diferentes medidas del tratamiento acordado.

Los métodos indirectos (17,20) tratan de cuantificar el grado de cumplimiento mediante encuestas u otros sistemas, como el conteo de las dosis utilizadas de un medicamento. Son sencillos, baratos, reflejan la conducta del enfermo y son útiles en atención primaria; por todo lo anterior, son los más utilizados. Como limitación, pueden sobreestimar el cumplimiento.

Para el asma se ha validado la "Escala informativa de cumplimiento de la medicación" (MARS, *The Medication Adherence Report Scale*) (21-23). El cuestionario original consta de 30 preguntas que comprenden ítems sobre creencias en salud, experiencias y comportamiento; el cuestionario modificado para asma cuenta con 10 preguntas (MARS-10) (18,21,23-25). Permite identificar los predictores de cumplimiento de la medicación en los pacientes y contrastarlos con el buen cumplimiento autorreferido; esta escala ha sido validada en diversos estudios frente al monitoreo electrónico (25-28). El cuestionario incluye variables genéricas para adherencia y variables específicas para evaluar el uso de medicamentos como los corticoides inhalados. Se enmarca en preguntas negativas para minimizar el sesgo de conveniencia social estableciendo un tono de falta de cumplimiento como "normal". Los ítems se califican en una escala de 5 puntos: 1 significa siempre y 5 indica nunca. El resultado se reporta como el promedio de los 10 ítems; se considera que el cumplimiento es alto cuando el promedio es de 4,5 o mayor (24).

EPIDEMIOLOGÍA DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN ASMA

En la actualidad, el incumplimiento constituye un grave problema de salud pública (13,19,26,27), por ser un fenómeno ampliamente extendido, que priva a los pacientes del beneficio del tratamiento y los expone a las exacerbaciones y riesgos que estos conllevan, al tiempo que supone para el sistema sanitario una carga adicional de "costos prevenibles", porque el incumplimiento se asocia a un incremento en las visitas a los servicios de urgencias y a un aumento de las hospitalizaciones, así como a un riesgo más elevado de recaídas con la consiguiente necesidad de nuevas pruebas diagnósticas y de tratamientos adicionales (13,27). El incumplimiento terapéutico compromete de raíz la calidad de

los tratamientos al no poder conseguir el fin curativo o preventivo perseguido, al margen de inducir al médico a hacer juicios erróneos sobre el diagnóstico y la terapéutica, así como a crear insatisfacción con el tratamiento tanto para el médico como para el paciente, cuestionándose la utilidad de fármacos que usualmente proporcionan beneficios terapéuticos (28). En este orden de ideas el incumplimiento tiene implicaciones directas en la morbilidad. Bauman y colaboradores (29) encontraron que los pacientes asmáticos con mal cumplimiento terapéutico tenían el doble de morbilidad grave en comparación con los que tenían buena adherencia; en dicho estudio, el puntaje global de gravedad de morbilidad fue de 4,5 en los pacientes con bajo cumplimiento en comparación con 2,8 en aquellos con alto cumplimiento ($p < 0,001$); se tuvieron en cuenta los días de sibilancia sobre 14 días, los días de limitación de la actividad sobre 14 días, los síntomas nocturnos o despertares, el ausentismo escolar sobre 100 días, el número de hospitalizaciones y consultas a urgencias en nueve meses de seguimiento (29). El número de pacientes con al menos una hospitalización, en el grupo de bajo cumplimiento fue de 17,2 en

comparación con 7,3 en el grupo de alto cumplimiento ($p < 0,001$) (29).

En revisiones de la literatura se ha encontrado que en los países desarrollados el cumplimiento entre los pacientes que sufren enfermedades crónicas es, en promedio, del 50 % (15,30-32). Por ejemplo, en Australia, 43 % de los pacientes con asma toman sus medicamentos según lo prescrito y solo 28 % utilizan los medicamentos controladores (33). Se estima que en los países en vías de desarrollo, como Colombia, la magnitud y el impacto del incumplimiento son aún mayores dadas la escasez de recursos y las desigualdades en el acceso a la atención sanitaria (30).

Mundialmente, las tasas de cumplimiento entre los pacientes con asma varían entre 30 % y 70 % (34,35) (figura 2) y la tasa de cumplimiento para los medicamentos controladores es tan baja como del 28 % en países desarrollados (33,36). El problema del incumplimiento terapéutico es preocupante en poblaciones especiales como las de niños y adolescentes, en quienes la tasa de cumplimiento terapéutico es de alrededor del 30 % (30,37).

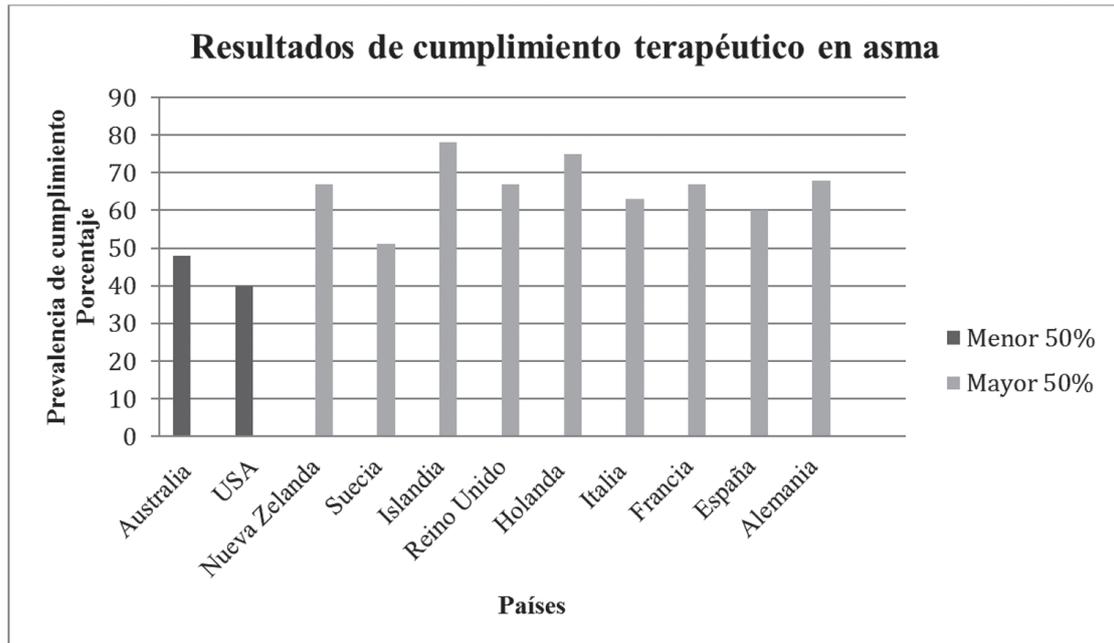


Figura 2. Variación del cumplimiento terapéutico en asma, en países desarrollados. Diseñada con base en la información de Cerveri, I., Locatelli, F., Zoia, M. C., Corsico, A., Accordini, S., & De Marco, R. (1999). International variations in asthma treatment compliance The results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *European Respiratory Journal*, 14(2), 288-294

FACTORES RELACIONADOS CON EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Se han identificado más de 200 variables y se han estudiado e implicado diversos factores relacionados con el cumplimiento terapéutico (15), entre los que se encuentran las siguientes categorías: dependientes

del paciente, dependientes del médico, dependientes de la relación médico-paciente, relacionados con la enfermedad y con el tratamiento, con la relación farmacéutico-paciente, dependientes de la relación médico-farmacéutico, relacionados con la estructura sanitaria, con la comunidad y con la familia (figura 3) (13,17).

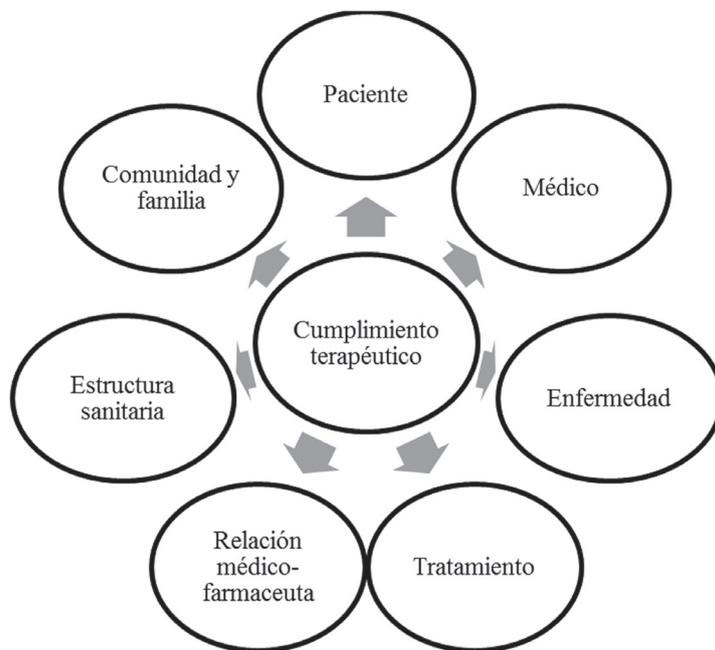


Figura 3. Factores relacionados con el cumplimiento terapéutico

Los factores más relevantes asociados al incumplimiento terapéutico en pacientes con asma han sido la inadecuada integración entre las conductas del médico y las del paciente con errores en la interpretación de las instrucciones, y la complejidad del régimen terapéutico que lleva a fallos en la ejecución del tratamiento (15,16,26,38). Sin embargo, muchas veces el problema del incumplimiento no es solo que los pacientes no entiendan bien las explicaciones o no recuerden las instrucciones del médico, sino que las interpretan a la luz de sus creencias, expectativas y limitaciones impuestas por su propia vida y por el contexto.

Entre las variables propias del paciente asociadas al cumplimiento terapéutico se han considerado importantes el conocimiento de base y la percepción sobre la enfermedad (39). En Holanda, Menckenberg y colaboradores (40) aplicaron un cuestionario de creencia en medicamentos a una cohorte de 238 pacientes con asma que requerían esteroides inhalados, para clasificarlos en cuatro perfiles: escépticos, indiferentes, ambivalentes y quienes aceptan su medicación. Encontraron que los pacientes escépticos e indiferentes tenían un menor cumplimiento de uso de dichos esteroides tanto por la escala de autorreporte (MARS-10), como por los registros de suministro en las farmacias.

Entre los factores relacionados con la medicación, reportados como de riesgo para el no cumplimiento terapéutico en niños con asma están: tener más de un medicamento prescrito para el asma o la combinación de tratamientos para el asma y otras entidades y/o preocupaciones de los cuidadores por los efectos secundarios de los medicamentos (29). En los pacientes con bajo cumplimiento Bauman y colaboradores (29) encontraron que 60,8 % tenían prescrito más de un medicamento para el asma; 54,6 % tomaban más de un medicamento al día; 48,5 % de los padres referían preocupación sobre los efectos adversos del medicamento; 40,8 % de los niños estaban a cargo de tres o más cuidadores; 37,1 % tomaban medicamentos por otra condición y 32 % presentaban problemas para conseguir una cita de control.

Otros factores implicados en el incumplimiento terapéutico son los problemas de salud mental tanto de los cuidadores como de los niños (29). En algunos estudios se ha encontrado que hay predominio del sexo masculino en los no cumplidores (29,41).

Estudios previos sugieren que los niños y adolescentes con asma, en familias de minorías étnicas, bajo nivel socioeconómico o menor nivel educativo tienen tasas altas de no cumplimiento, lo que los lleva a que su enfermedad sea más grave: más síntomas, mayor ausentismo escolar, aumento de las consultas a urgencias, hospitalizaciones y muertes por la enfermedad (42-45).

La disminución de los síntomas con el tiempo en los niños y adolescentes se ha correlacionado con la creencia de menor necesidad de medicamentos controladores en asma (19). A su vez, la calidad de la relación médico-paciente ha sido implicada en el cumplimiento en los pacientes con esta enfermedad crónica; en efecto: la desconfianza entre el paciente y el profesional sanitario se ha correlacionado con bajo cumplimiento terapéutico; ella está relacionada con los siguientes factores por parte del profesional: actitudes negativas para presentar la información, falta de empatía, desmotivación, ausencia de instrucciones por escrito y lenguaje demasiado técnico (17,19).

La estructura sanitaria de un país también está relacionada con el cumplimiento o incumplimiento terapéutico. Así, varios factores disminuyen la motivación de los pacientes y sus familias para la continuidad de

los tratamientos; ellos son: la burocracia administrativa, el acceso difícil a las consultas de control y a los medicamentos, los tiempos de espera prolongados, las largas distancias y el problema de desplazamiento a los centros sanitarios (14).

CONSECUENCIAS DEL INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN ASMA

El incumplimiento del tratamiento médico prescrito ha sido implicado en las tasas altas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con asma (46) y tiene consecuencias sociales y clínicas: fracasos terapéuticos, que pueden traducirse en agravamiento de la enfermedad, falta de prevención, retraso en la curación y presencia de recaídas; propicia la valoración errónea por parte del médico acerca de la efectividad del fármaco, lo que puede dar lugar en ocasiones a aumentos innecesarios de las dosis con el consiguiente riesgo iatrogénico; favorece la automedicación por almacenamiento de los fármacos no utilizados; cuestiona la validez de los resultados obtenidos en ensayos clínicos; hace perder la confianza del médico en un agente terapéutico que es seguro y efectivo cuando se dosifica y administra correctamente; permite la aparición de efectos secundarios; disminuye la confianza del paciente en la actuación terapéutica del médico; induce la solicitud de pruebas diagnósticas innecesarias; incrementa el número de consultas y de prescripciones por cambio de terapia y aumenta el número de hospitalizaciones y de atenciones por urgencias (42,47-49). En una cohorte de 298 pacientes afrodescendientes con asma moderada a grave, Williams y colaboradores (48) encontraron una reducción estadísticamente significativa de las exacerbaciones (incluían: uso de esteroides orales, consultar por urgencias y hospitalizaciones por asma) en los pacientes con adherencia mayor del 75 % a la dosis prescrita de esteroides inhalados, en comparación con aquellos cuya adherencia era menor del 25 %.

En el 2002, Bauman y colaboradores (29) hicieron un estudio multicéntrico, prospectivo y longitudinal en los Estados Unidos, que incluyó 1.199 niños entre 4 y 9 años con diagnóstico de asma moderada a grave, seguidos durante 9 meses; encontraron que los niños con bajo cumplimiento terapéutico tenían más síntomas relacionados con el asma, una tasa de

hospitalización dos veces mayor, el doble de ausentismo escolar, mayor deterioro funcional, más días con sibilancias y más días con actividad restringida. En un estudio retrospectivo (20) que incluyó 11.407 pacientes menores de 4 años se encontró que aquellos con mayor cumplimiento de los medicamentos controladores para el asma (corticoides inhalados) tuvieron menor número de exacerbaciones, menos consultas al servicio de urgencias y menor tasa de hospitalización (50).

En 1996, Milgrom y colaboradores (3) estudiaron niños entre 8 y 12 años seguidos por 13 semanas; evidenciaron que la mediana de cumplimiento terapéutico de los corticoides inhalados fue 13,7 % en los pacientes que experimentaban exacerbaciones (uso de corticoides orales), en contraste con 68,2 % en quienes no las sufrieron. A su vez, Williams y colaboradores (48), en 2011, encontraron una reducción estadísticamente significativa de las exacerbaciones (necesidad de corticoides orales, consultas al servicio de urgencias y hospitalizaciones por asma) cuando el cumplimiento era mayor del 75 % en la dosis prescrita de corticoides inhalados, en comparación con pacientes cuyo cumplimiento terapéutico era del 25 % o menos (OR: 0,61; IC 95 %: 0,41-0,99).

CONCLUSIÓN

El fenómeno del cumplimiento terapéutico en enfermedades crónicas como el asma es multifactorial. El incumplimiento del tratamiento del asma es prevalente y reconocido como una posible causa de fracaso terapéutico (3), lo cual tiene consecuencias sociales y clínicas graves, que incluyen el aumento de los síntomas relacionados con el asma, el deterioro de la capacidad funcional y el mayor uso de recursos sanitarios (13). Se deben hacer estudios que muestren en nuestra comunidad cómo se comporta el cumplimiento terapéutico en pacientes con asma y las implicaciones que esto puede tener.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):976-97.
2. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Sep;79(3):177-85.
3. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1051-7.
4. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1810-7.
5. Balkissoon R. Asthma overview. *Prim Care*. 2008 Mar;35(1):41-60.
6. Yu IT, Wong TW, Li W. Using child reported respiratory symptoms to diagnose asthma in the community. *Arch Dis Child*. 2004 Jun;89(6):544-8.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2012 [Internet]. [cited 2015 Ene 12]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13_1.pdf
9. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):415-9.
10. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía Completa 2013 [Internet]. [consultado 2014 Dic 2]. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comp_Asma.pdf
11. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Szeffler SJ, Adkinson NF Jr, Zeiger RS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jan;129(1):112-8.
12. Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respir Care*. 2008 Jun;53(6):751-67.

13. Orero González A. Incumplimiento terapéutico en la enfermedad asmática. Barcelona: Grupo Ars XXI; 2005.
14. Bender BG, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;4(3):191-5.
15. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
16. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000 Feb;117(2):542-50.
17. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatments beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health* 2002;17(1):17-32.
18. Mahler C, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE, Szecsenyi J, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract*. 2010 Jun;16(3):574-9.
19. López Viña A. Actitudes para fomentar el cumplimiento terapéutico en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jun;41(6):334-40.
20. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother*. 1993 Sep;27(9 Suppl):S1-24.
21. Márquez Contreras E. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico. *Cumplimiento terapéutico en la HTA. Actualizaciones*. 2004 Abr;1(1):5-6.
22. Mora PA, Berkowitz A, Contrada RJ, Wisnivesky J, Horne R, Leventhal H, et al. Factor structure and longitudinal invariance of the Medical Adherence Report Scale-Asthma. *Psychol Health*. 2011 Jun;26(6):713-27.
23. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med*. 1999 Nov;93(11):763-9.
24. Horne R. Adherence to medication: a review of existing research. In: Midence K, Myers L, editors. *Adherence to treatment in medical conditions*. London: Harwood Academic; 1998. p. 285-310.
25. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Oct;103(4):325-31.
26. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb;149(2 Pt 2):S69-76.
27. Martín Alfonso L. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. *RCSP* 2006 Jul-Sep;32(3).
28. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción [Internet]. [consultado 2014 Nov 6]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
29. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, Crain E, Kruszon-Moran D, Wade SL, et al. Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):e6.
30. World Health Organization. How does poor adherence affect policy-makers and health managers? Sabate E, editor. In: *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 38-42.
31. Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Seireika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nurs Res*. 2000;18:48-90.
32. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54 Suppl 1:S57-60.
33. Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology*. 2000 Sep;5(3):281-7.
34. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):288-94.
35. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Sep;79(3):177-85.

36. Duncan K. Asthma measure indices: utility, collectability and applicability to practice. In: Pearson MG, Bucknall CE. Measuring clinical outcomes in asthma. London: Royal College of Physicians; 1999. p. 23-6.
37. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J*. 1993 Jun;6(6):886-90.
38. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*. 1996 Aug;348(9024):383-6. Erratum in: *Lancet* 1997 Apr 19;349(9059):1180.
39. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med*. 1999 Feb;93(2):88-94.
40. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leuffkens HG, Raaijmakers JA, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res*. 2008 Jan;64(1):47-54.
41. Bender BG, Iklé DN, DuHamel T, Tinkelman D. Retention of asthmatic patients in a longitudinal clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):197-203.
42. Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma*. 2005 Jun;42(5):373-8.
43. Grant EN, Lyttle CS, Weiss KB. The relation of socioeconomic factors and racial/ethnic differences in US asthma mortality. *Am J Public Health*. 2000 Dec;90(12):1923-5.
44. Kruse LK, Deshpande S, Vezina M. Disparities in asthma hospitalizations among children seen in the emergency department. *J Asthma*. 2007 Dec;44(10):833-7.
45. Lieu TA, Lozano P, Finkelstein JA, Chi FW, Jensvold NG, Capra AM, et al. Racial/ethnic variation in asthma status and management practices among children in managed Medicaid. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):857-65.
46. Rohan J, Drotar D, McNally K, Schluchter M, Riekert K, Vavrek P, et al. Adherence to pediatric asthma treatment in economically disadvantaged African-American children and adolescents: an application of growth curve analysis. *J Pediatr Psychol*. 2010 May;35(4):394-404.
47. Wahl C, Gregoire JP, Teo K, Beaulieu M, Labelle S, Leduc B, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q*. 2005;8(1):65-70.
48. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1185-1191.e2.
49. MacCochrane, G. "Compliance and outcomes in patients with asthma." *Drugs* 52.6 (1996): 12-19.
50. Bukstein DA, Murphy KR, Katz LM, Ramachandran S, Doyle JJ, Stern LS. Outcomes among a young population of pediatric asthma patients using controller therapies: Results from a retrospective database analysis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2007 Dec;20(4):211-22.

