



Protocolo

[Artículo traducido] Adherencia y persistencia a medicamentos en insuficiencia cardíaca: protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis

Nerea Baéz-Gutiérrez^{a,b}, Héctor Rodríguez-Ramallo^{a,*} y Susana Sánchez-Fidalgo^b

^a Departamento de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2024

Aceptado el 8 de julio de 2024

On-line el xxxx

Palabras claves:

Adherencia a la medicación

Medidas de adherencia

Insuficiencia cardíaca

Umbral de adherencia

Registros electrónicos de salud

R E S U M E N

Objetivo: estudiar la adherencia y persistencia a la medicación en pacientes con insuficiencia cardíaca, evaluar los métodos utilizados para estimar la adherencia a la medicación e identificar umbrales de adherencia óptimos y su impacto en los resultados clínicos.

Métodos: se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science y Scopus. Se incluirán estudios observacionales que evalúen la adherencia o persistencia de la medicación en pacientes con insuficiencia cardíaca a través de bases de datos sanitarias electrónicas. Se describirá la adherencia y persistencia recogida en los estudios y la metodología empleada para ello mediante síntesis narrativa. Si es factible, se realizará un metaanálisis para evaluar el impacto de la adherencia secundaria a la medicación (múltiple y por grupo terapéutico) en resultados clínicos, incluyendo hospitalización, episodios de urgencias y mortalidad. Se emplearán el estadístico I para estudiar la heterogeneidad y el marco GRADE para evaluar la certeza de la evidencia. Este protocolo sigue las recomendaciones de las guías PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*) y está registrado en PROSPERO (*Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*) CRD42024509542.

Discusión: este estudio tiene como objetivo dilucidar las complejidades que rodean el cumplimiento del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. Determinar el nivel actual de adherencia a la medicación y los umbrales óptimos nos permitirá definir la situación actual y los objetivos de adherencia necesarios para mejorar los resultados clínicos. Además, comprender las limitaciones de los métodos de medición de adherencia actuales guiará futuras mejoras en la investigación. Se espera que los hallazgos contribuyan a mejorar la atención al paciente mediante la implementación de estrategias específicas de mejora de la adherencia y perfeccionar las metodologías de investigación en este campo.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Medication adherence and persistence in heart failure: A protocol for a systematic review and meta-analysis

A B S T R A C T

Objective: To study medication adherence and persistence among heart failure patients, assess the methods utilized for estimating medication adherence, and identify optimal adherence thresholds and their impact on clinical outcomes.

Methods: A systematic search will be conducted in PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, and Scopus databases. Observational studies assessing medication adherence or persistence among heart failure patients via electronic healthcare databases will be included. A narrative synthesis will describe medication adherence and persistence reported and methods used to measure it. A meta-analysis will be attempted to evaluate the impact of secondary medication adherence (multiple and by drug class) on clinical outcomes, including hospitalization, emergency visits, and mortality. The I statistic will be employed to study heterogeneity and the GRADE

Keywords:

Medication adherence

Adherence measures

Heart failure

Adherence thresholds

Electronic health records

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.07.003>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hector.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es (H. Rodríguez-Ramallo).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.013>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Baéz-Gutiérrez N, et al. [Artículo traducido] Adherencia y persistencia a medicamentos en insuficiencia cardíaca: protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis. Farmacia Hospitalaria. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.013>

framework to evaluate evidence certainty. This protocol follows the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) guidelines and is registered with the Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) CRD42024509542.

Discussion: This study aims to evaluate medication adherence and persistence in heart failure management through electronic health databases, intending to explore widely used measurement methods and their limitations, and to identify adherence thresholds associated with improved clinical outcomes. By examining these aspects, we anticipate proposing enhancements for future research and establishing desired adherence goals. This approach highlights the expected significance of our findings in advancing patient care and research methodologies.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La mejora del desenlace terapéutico en la insuficiencia cardíaca (IC) (reducción de las hospitalizaciones, disminución de la mortalidad cardiovascular y mejora de la gestión de la enfermedad) a través del tratamiento médico requiere que se cumpla el régimen terapéutico de medicación prescrito. Si bien el umbral exacto de adherencia necesario para optimizar la respuesta al tratamiento en los pacientes con IC no está definido¹, las tasas de no adherencia documentadas varían entre el 20 y el 50%^{2,3} y se asocian de forma significativa con un desenlace deficiente para la salud, así como con un aumento en la mortalidad y los reingresos hospitalarios⁴⁻⁶. Los datos sugieren que mejorar la adherencia puede reducir significativamente estos riesgos⁷⁻⁹. Esto subraya la necesidad crítica de caracterizar con exactitud la adherencia farmacológica de los pacientes e implementar intervenciones específicas para mejorarla.

Se han establecido múltiples enfoques para cuantificar la adherencia farmacológica, como la utilización de registros de prescripción para la evaluación indirecta de la adherencia, que está ganando relevancia gracias a un mejor acceso a los registros sanitarios electrónicos y los datos administrativos^{10,11}. La evaluación precisa de la adherencia farmacológica en poblaciones amplias a través de datos administrativos exhaustivos requiere registros de todos los medicamentos prescritos y sus historiales de reposición¹². Estos datos son muy importantes para determinar la efectividad de la medicación, identificar los factores asociados a una adherencia deficiente e implementar intervenciones para mejorarla¹³. Por lo tanto, la evaluación de la adherencia a través de estas bases de datos puede aportar información sobre el uso de medicamentos para la IC por parte de pacientes en el vida real, lo que proporciona información valiosa para la práctica clínica.

Hasta donde sabemos, los esfuerzos por evaluar y sintetizar sistemáticamente las pruebas sobre la adherencia farmacológica en pacientes con IC han sido limitados. Además, existe un vacío significativo en la investigación relativa a la identificación de los umbrales óptimos de adherencia y la exploración de su impacto en los desenlaces clínicos. Por lo tanto, esta revisión sistemática tiene como objetivo examinar la bibliografía existente para: en primer lugar, investigar la adherencia y la persistencia farmacológica entre los pacientes con IC y evaluar los métodos utilizados para estimar el cumplimiento terapéutico a través de bases de datos electrónicas de asistencia sanitaria, y en segundo lugar, identificar los umbrales óptimos

de adherencia para esta población y examinar su asociación con los desenlaces clínicos.

Métodos

Resumen del diseño del estudio

Esta revisión sistemática y metaanálisis están diseñados para responder a las preguntas PICOS: Población: pacientes con IC; Intervención: tratamiento farmacológico de la IC; Comparador: no aplicable; resultado (Outcome): adherencia y persistencia a la medicación medidos mediante bases de datos electrónicas de salud; diseño del estudio (Study design): estudios observacionales.

Este protocolo se ha inscrito en el Registro Prospectivo de Revisiones Sistemáticas en curso bajo el registro CRD42024509542 y se adhiere a las recomendaciones PRISMA-P 2015 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols*)¹⁴.

La adherencia farmacológica se define como el grado en que los pacientes toman sus medicamentos según lo prescrito por los profesionales de atención médica¹⁵. Este principio puede dividirse en adherencia primaria y secundaria y se complementa con la persistencia. En la [tabla 1](#) se recogen las definiciones de los conceptos que se utilizarán para esta revisión.

Las definiciones de las bases de datos electrónicas de asistencia sanitaria y una lista de los medicamentos considerados para el manejo de la IC se pueden consultar en el material suplementario 1 y la [tabla S1](#), respectivamente.

Criterios de selección

Para ser incluidos, los estudios deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

- Población: pacientes con IC. El estudio incluirá únicamente poblaciones formadas exclusivamente por pacientes diagnosticados de IC.
- Mediciones: el estudio deberá realizar al menos una estimación de la adherencia o persistencia ([tabla 1](#)) de los medicamentos considerados

Tabla 1

Definiciones de adherencia farmacológica

Término	Definición
Adherencia farmacológica	<i>Adherencia primaria:</i> acción inicial de dispensar un medicamento dentro de un plazo especificado tras una primera prescripción <i>Adherencia secundaria:</i> consistencia con la que los pacientes continúan su régimen de medicación prescrita después de que se haya dispensado la receta inicial. Esta medida tiene en cuenta el tiempo que un paciente tiene acceso a su medicación en relación con el tiempo total considerado en el plazo designado
Persistencia	El tiempo transcurrido desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento. Los análisis de persistencia deben incluir un límite preespecificado del número de días permitidos entre reposiciones, considerado el «intervalo permisible»

Adaptado de Raebel et al.¹⁶

para el tratamiento de la IC (tabla S1) utilizando como fuentes de datos las bases electrónicas de asistencia sanitaria.

- Diseño del estudio: estudios observacionales.
- Periodo de publicación: estudios publicados entre 1990 y 2024.

Criterios de exclusión

- Estudios centrados en la adherencia a intervenciones no farmacológicas, incluyendo consejos sobre actividad física, consumo de líquidos o sodio y pautas dietéticas, así como estudios que evaluaran la adherencia a protocolos asistenciales.
- Estudios que utilizaron medidas de adherencia basadas en métodos como recuento de comprimidos, autoinformes, evaluaciones por parte de los sanitarios o cuidadores, o dispositivos electrónicos de monitorización.
- Evaluaciones que utilizaron exclusivamente datos de registros de pacientes o programas de atención integral.
- Investigaciones en las que los datos se obtuvieron mediante la transcripción o revisión manual de información procedente de un sistema automatizado.
- Investigaciones que necesitaron el examen manual de historias clínicas para recopilar datos.
- Investigaciones en las que participaron menos de 100 pacientes.
- Análisis restringidos al uso de medicamentos en un entorno hospitalario.
- Publicaciones en forma de resúmenes de carteles, editoriales, revisiones o comentarios.
- Estudios escritos en idiomas distintos del inglés, francés, italiano o español.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda de estudios se realizará en las siguientes bases de datos electrónicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) a través de PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus y Web of Science. Se buscarán resúmenes y textos completos de todos los artículos que se consideren aptos para su inclusión.

En la búsqueda se emplearán los encabezados de temas médicos (MeSH, Medical Subject Headings) o sus equivalentes, junto con palabras clave y términos de texto libre. El método de búsqueda se adaptará a las bases de datos mencionadas. Las estrategias de búsqueda detalladas para todas las bases de datos exploradas se encuentran en la tabla S2 del material suplementario.

Además, se revisarán manualmente las listas de referencias de todos los artículos incluidos y se llevará a cabo un análisis de citas para identificar estudios adicionales que no fueran encontrados por la búsqueda inicial. Una vez concluido el análisis definitivo, y antes de redactar el manuscrito definitivo, se actualizará la búsqueda para incluir publicaciones recientes, que se evaluarán para su inclusión en la revisión.

Cribado y selección de estudios

De forma independiente y simultánea, 2 revisores llevarán a cabo el proceso de selección de artículos. Tras eliminar las entradas duplicadas, se realizará un cribado inicial basado en títulos y resúmenes, con una revisión exhaustiva que incluirá la lectura del texto completo si fuera necesario. Cualquier diferencia en la selección de artículos se resolverá por consenso o por decisión de un tercer revisor. Se documentarán los motivos de exclusión de cualquier estudio.

Obtención de datos

Se evaluarán los artículos seleccionados y se recopilará sistemáticamente la información pertinente, que se registrará en una base de datos estructurada mediante Microsoft Excel (Microsoft

Corporation, Redmond, WA, EE. UU.). Los datos que se extraerán incluirán: diseño del estudio, características de la población del estudio, contexto, fechas y duración del estudio, objetivos, tasas de adherencia y de persistencia, métodos y parámetros relacionados utilizados para evaluar la adherencia o la persistencia de la medicación y los desenlaces clínicos evaluados. Si se informa de una misma cohorte 2 o más veces, los datos se extraerán del estudio más reciente o del que tenga la muestra más grande.

Síntesis de los datos

El primer paso consistirá en realizar una síntesis narrativa para agregar y resumir los resultados de los estudios identificados. A continuación, se intentará realizar un metaanálisis centrado en los estudios que investigan la relación entre la adherencia a la medicación y los desenlaces clínicos. Este análisis dependerá de la idoneidad de los datos, concretamente de la disponibilidad y heterogeneidad de los estudios en cuestión.

Síntesis narrativa

En este estudio se buscarán estimaciones de la adherencia a la medicación en pacientes con IC, así como las medidas de adherencia utilizadas. En consecuencia, las medidas de adherencia y de persistencia estimadas mediante diversas bases de datos de asistencia sanitaria serán el centro de esta síntesis narrativa, y los resultados de los estudios se agruparán por tipo (es decir, adherencia primaria, adherencia secundaria, persistencia), definiciones/ecuaciones utilizadas y determinación de valores de corte o umbrales para las medidas de adherencia farmacológica.

Metaanálisis

El metaanálisis examinará la asociación entre la adherencia farmacológica a la medicación (múltiple y por clase de fármaco), y los resultados clínicos, incluyendo pero no limitándose a hospitalizaciones, visitas a urgencias y mortalidad. Se evaluará el impacto de los umbrales de adherencia dicotomizados. Se calcularán la razón de posibilidades (odds ratio), junto con los intervalos de confianza del 95%, para expresar las asociaciones entre la adherencia y los resultados. La razón de posibilidades y su error estándar se transformarán en logaritmos naturales. Esto se hará para estabilizar la variancia y normalizar sus distribuciones. La heterogeneidad se evaluará mediante la prueba I^2 . Los tamaños del efecto agrupados y sus intervalos de confianza del 95% se determinarán mediante un modelo de efectos aleatorizados. El análisis se realizará mediante RevMan 5.4.1 y los resultados se presentarán en gráficos de bosque y gráficos de embudo para evaluar el sesgo de publicación.

Evaluación de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgo

Dos revisores evaluarán el riesgo de sesgo y la calidad de la información en los estudios incluidos. En caso de desacuerdo, se consultará a un tercer revisor para su resolución. Se utilizará la lista de verificación del Instituto Joanna Briggs para evaluar el riesgo de sesgo¹⁷. El resumen narrativo presentará los resultados de las evaluaciones del riesgo de sesgo, y las evaluaciones detalladas estarán disponibles en un apéndice. Se utilizará la herramienta TEN-SPIDERS (por sus siglas en inglés, *Threshold, Eligibility criteria, Numerator and denominator, Survival, Presupply, In-hospital supplies, Dosing, Early Refills, and Switching*) para evaluar el informe de las metodologías utilizadas para medir la adherencia farmacológica secundaria¹⁸.

Además, la confianza en la evidencia de los estudios incluidos en el metaanálisis se determinará utilizando el modelo GRADE (por sus siglas en inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*)¹⁹.

Discusión

Puntos fuertes y limitaciones

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis que recopila medidas de adherencia y persistencia a la medicación en pacientes con IC utilizando bases de datos de asistencia sanitaria.

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen la aplicación de una metodología de revisión sistemática exhaustiva con criterios de elegibilidad claros y reproducibles y estrategias de búsqueda exhaustivas para el cribado de estudios y la extracción de datos. El cribado lo realizarán pares de revisores formados de forma independiente, lo que garantiza la fiabilidad. Además, el uso de datos procedentes de bases de datos de salud electrónicas permite incluir grandes poblaciones, por lo que los resultados obtenidos pueden ser representativos de la población del estudio.

Sin embargo, el estudio se enfrenta a limitaciones debido a su dependencia de datos retrospectivos, como los sesgos derivados de la falta de información y la imposibilidad de que las bases de datos de reclamaciones puedan verificar la ingesta de medicación o capturar el uso de medicación en pacientes hospitalizados, lo que afecta directamente a la precisión y exhaustividad de las medidas de adherencia.

Implicaciones de este estudio

Los resultados de este estudio proporcionarán una visión detallada de los métodos más empleados para utilizar las bases de datos electrónicas de asistencia sanitaria como fuentes de datos para medir la adherencia. También delinearán sus limitaciones y señalarán los umbrales de adherencia efectivos asociados con mejores resultados clínicos en esta población.

Al destacar las limitaciones de estos métodos, pretendemos proponer mejoras para que investigaciones futuras aborden estas cuestiones. La identificación del umbral de adherencia ideal plasmará el objetivo de adherencia deseado para nuestros pacientes. Este enfoque pone de relieve la importancia práctica de nuestros hallazgos a la hora de mejorar la atención a los pacientes y perfeccionar las metodologías de investigación.

Financiación

Los autores no recibieron financiación específica para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Nerea Baéz-Gutiérrez: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Methodology, Conceptualization. **Héctor Rodríguez-Ramallo:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Susana Sánchez-Fidalgo:** Validation, Supervision.

Appendix A. Datos suplementarios

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.013>.

Bibliografía

1. Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am. Heart J.* 2009;157(2):285–91. doi: [10.1016/j.ahj.2008.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.10.001).
2. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA.* 2018;320(23):2461–73. doi: [10.1001/jama.2018.19271](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19271).
3. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, DeVore AD, Kavati A, Sikirica S, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFREF: The CHAMP-HF registry. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):469–80. doi: [10.1016/j.jchf.2019.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.015).
4. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, Reid CM, Liew D, Krum H, et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail. Rev.* 2016;21(6):675–97. doi: [10.1007/s10741-016-9575-2](https://doi.org/10.1007/s10741-016-9575-2).
5. Carnicelli AP, Li Z, Greiner MA, Lippmann SJ, Greene SJ, Mentz RJ, et al. Sacubitril/Valsartan adherence and postdischarge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2021;9(12):876–86. doi: [10.1016/j.jchf.2021.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.018).
6. Pallangyo P, Millinga J, Bhalia S, Mkojera Z, Misidai N, Swai HJ, et al. Medication adherence and survival among hospitalized heart failure patients in a tertiary hospital in Tanzania: a prospective cohort study. *BMC Res. Notes.* 2020;13(1):89. doi: [10.1186/s13104-020-04959-w](https://doi.org/10.1186/s13104-020-04959-w).
7. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, Samos FA, Unverzagt M, Prondzinsky R. Improving treatment adherence in heart failure. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016;113(25):423–30. doi: [10.3238/arztebl.2016.0423](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0423).
8. Ruppert TM, Delgado JM, Temple J. Medication adherence interventions for heart failure patients: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2015;14(5):395–404. doi: [10.1177/1474515115571213](https://doi.org/10.1177/1474515115571213).
9. Hood SR, Giazzon AJ, Seamon G, Lane KA, Wang J, Eckert CJ, et al. Association between medication adherence and the outcomes of heart failure. *Pharmacotherapy.* 2018;38(5):539–45. doi: [10.1002/phar.2107](https://doi.org/10.1002/phar.2107).
10. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med. Pharm. Rep.* 2019;92(2):117–22. doi: [10.15386/mpr-1201](https://doi.org/10.15386/mpr-1201).
11. Krueger K, Griese-Mammen N, Schubert I, Kieble M, Botermann L, Laufs U, et al. In search of a standard when analyzing medication adherence in patients with heart failure using claims data: a systematic review. *Heart Fail. Rev.* 2018;23(1):63–71. doi: [10.1007/s10741-017-9656-x](https://doi.org/10.1007/s10741-017-9656-x).
12. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006;15(8):565–74 discussion 575–577. doi: [10.1002/pds.1230](https://doi.org/10.1002/pds.1230).
13. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015, 217047. doi: [10.1155/2015/217047](https://doi.org/10.1155/2015/217047).
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350, g7647. doi: [10.1136/bmj.g7647](https://doi.org/10.1136/bmj.g7647).
15. 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](https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x).
16. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med. Care.* 2013;51(8 Suppl 3):S11–21. doi: [10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a).
17. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk - JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki. [consultado 19 Feb 2024]. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687372/Chapter+7%3A+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk>
18. Dalli LL, Kilkenny MF, Arnet I, Sanfilippo FM, Cummings DM, Kapral MK, et al. Towards better reporting of the proportion of days covered method in cardiovascular medication adherence: a scoping review and new tool TEN-SPIDERS. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;88(10):4427–42. doi: [10.1111/bcp.15391](https://doi.org/10.1111/bcp.15391).
19. GRADE handbook. [consultado 25 Feb 2024]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.