

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

# Cumplimiento del tratamiento farmacológico en mujeres adultas con hipotiroidismo primario

## Drug Treatment Adherence in Adult Women with Primary Hypothyroidism

Alorda MB, Squillace C, Álvarez P, Kassis S, Mazzeo M, Salas G, Torresani ME

1° Cátedra de Dietoterapia del Adulto de la Carrera de Nutrición- Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires (UBA)  
Proyecto UBACYT 2012-2015

---

### RESUMEN

**Introducción:** La falta de cumplimiento al tratamiento puede ser causa del fracaso terapéutico en pacientes hipotiroideos.

**Objetivos:** Conocer en mujeres adultas hipotiroideas el cumplimiento al tratamiento farmacológico según el nivel de conocimiento de la enfermedad, los síntomas y signos que la caracterizan y la forma de controlarla.

**Material y Métodos:** Diseño observacional transversal en muestra no probabilística de mujeres mayores de 40 años con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina, que asistieron a realizarse prueba de laboratorio a un Instituto de Análisis de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) entre los meses de agosto y octubre de 2012.

**Variables:** Por interrogatorio directo se estudió el *conocimiento de la enfermedad* medido por el Test de Batalla y *cumplimiento al tratamiento farmacológico* medida con el test de Morisky-Green.

Estadística con el paquete estadístico SPSS 15.0 estableciendo medidas de tendencia central, Odds Ratio,  $\chi^2$  o Prueba de Fisher según el tamaño muestral.

**Resultados:** Se evaluaron 171 mujeres con edad promedio de  $54,8 \pm 7,2$  años. El 57,3 % refiere un correcto conocimiento sobre la enfermedad. El 74,3 % cumple el tratamiento farmacológico. El 97,1 % de la muestra refiere tomar la levotiroxina en ayunas, el 19,9 % olvida alguna vez tomarla y solo el 5,8 % afirma abandonar el fármaco en caso de malestar. Al asociar el conocimiento de la enfermedad con el cumplimiento de la administración del fármaco, se observó que a pesar que un 42,7 % del total de mujeres no tienen conocimiento sobre la enfermedad, un 29,3 % de ellas igualmente cumple el tratamiento, *no encontrándose* asociación significativa entre ambas variables (OR = 1,68; IC95 % = 0,84-3,36; p = 0,15).

**Conclusiones:** Poco más de la mitad de la muestra conoce acerca de la enfermedad. La mayoría cumple el tratamiento farmacológico. No se encontró asociación significativa entre el conocimiento de la enfermedad y el cumplimiento de su tratamiento. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:66-72, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos.

**Palabras clave:** cumplimiento, tratamiento, conocimiento, levotiroxina, mujeres adultas

### ABSTRACT

**Introduction:** Non-adherence to treatment may be a cause of therapeutic failure in hypothyroid patients.

**Aims:** To assess adherence to drug treatment in hypothyroid adult women by level of knowledge of the disease, signs and symptoms that characterize it and how to control it.

**Material and methods:** Cross-sectional design; non-random sample of women aged 40 and older, with primary hypothyroidism treated with levothyroxine, who attended the *Instituto de Análisis de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires* (CABA) for laboratory testing between August and October 2012.

---

Recibido: 17-09-2014      Aceptado: 08-04-2015

**Dirección postal:** María Beatriz Alorda. Carrera de Nutrición UBA, Marcelo T. de Alvear 2202, 4° Piso. 1460, Capital Federal. Argentina.  
Tel.: 1568845587  
e-mail: alordamb@gmail.com

Variables studied: knowledge of the disease measured by Batalla's Test and adherence to drug treatment measured by Morinsky Green's Test.

Data collection was performed by direct questioning.

Statistical analysis performed by SPSS 15.0 establishing measures of central tendency, Odds Ratio  $X^2$  and Fisher test according to sample size.

**Results:** We evaluated 171 women with an average age of  $54.8 \pm 7.2$  years; 57.3 % reported a correct level of knowledge about the disease, 74.3 % adhered to drug treatment, 97.1 % of the sample reveals taking levothyroxine while fasting, 19.9 % admits sometimes forgetting to take it and only 5.8 % admitted to discontinuing the drug in case of discomfort. When associating knowledge of the disease with adherence to drug administration, we observed that although 42.7 % of women had no knowledge about the disease, 29.3 % of them also adhered to treatment, finding no significant association between the two variables (OR = 1.68; IC95 % = 0.84-3.36;  $p = 0.15$ ).

**Conclusions:** Just over half of the sample has knowledge about the disease. Most adhere to drug treatment. No significant association between knowledge of the disease and adherence to treatment was found.

**Rev Argent Endocrinol Metab 52:66-72, 2015**

No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** adherence, treatment, knowledge, levothyroxine, adult women

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo primario es el déficit hormonal más frecuente en la práctica clínica, variando considerablemente su prevalencia según la población estudiada. Es más frecuente en el sexo femenino y aumenta con la edad<sup>(1-6)</sup>. Aunque su tratamiento es relativamente sencillo, en la práctica diaria se presentan una serie de factores que pueden originar errores en la dosificación de la levotiroxina (LT4), deteriorar el control y complicar el seguimiento de los pacientes con visitas y análisis más frecuentes<sup>(2)</sup>.

En general, los principales factores de confusión en el seguimiento clínico del hipotiroidismo están relacionados con una adherencia insuficiente al tratamiento, interferencias farmacológicas y dietéticas y variaciones en el peso, además de la presencia de situaciones clínicas (diagnosticadas o no) que ocasionan cambios en las necesidades de LT4. En el nivel asistencial especializado, estos factores son con frecuencia motivo de debate y reflexión entre los profesionales más expertos y los médicos en formación<sup>(3)</sup>.

En la última década se valora cada vez más el papel del incumplimiento terapéutico como causa de fracaso del tratamiento en las enfermedades crónicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adherencia al tratamiento como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria, ya sea en

la toma de la medicación, el seguimiento de un régimen alimenticio, o la ejecución de cambios en el modo de vida<sup>(4)</sup>.

La falta de información acerca de la enfermedad o el tratamiento puede determinar el incumplimiento involuntario de la terapia en aproximadamente el 30 a 50 % de los pacientes. En los países desarrollados la adherencia terapéutica en pacientes que padecen enfermedades crónicas promedia solo alrededor del 50 %<sup>(9)</sup>.

La adherencia terapéutica deficiente es la principal razón del beneficio clínico subóptimo, que conlleva a complicaciones médicas y psicosociales de la enfermedad, reduce la calidad de vida de los pacientes y desperdicia los recursos de atención de salud.

Debido al dinamismo que representa la adherencia a un tratamiento de una enfermedad crónica, es difícil construir curvas acciones-respuesta. Se dificulta establecer umbrales que definan la "buena" y "mala" adherencia terapéutica. La medición de la adherencia se puede llevar a cabo en forma directa, por observación o conteo, ya sea de los fármacos o alimentos suministrados, o en forma indirecta siendo el cumplimiento auto comunicado una de las mejores técnicas para determinarlo. Permite identificar al paciente no cumplidor y ofrece indicadores de validez semejantes a los que alcanzan los métodos directos.

Rodríguez Chamorro y col.<sup>(5)</sup> llevaron a cabo una revisión sobre la disponibilidad de una amplia gama de tests para la valoración indirecta

del cumplimiento terapéutico, susceptibles de ser utilizados por parte de los profesionales de la salud, destacándose el Test de cumplimiento auto comunicado o Test de Haynes-Sackett, el Test de Morisky-Green, el Test de Batalla y el Test de Prochaska-Diclemente.

En este trabajo se planteó como objetivo evaluar en mujeres adultas hipotiroideas el cumplimiento al tratamiento farmacológico según el nivel de conocimientos acerca de la enfermedad, los síntomas y signos que la caracterizan y la forma de controlarla.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño observacional y transversal en una muestra no probabilística de mujeres adultas mayores de 40 años con hipotiroidismo primario bajo tratamiento con levotiroxina, concurrentes al Instituto de Análisis Múltiples Automatizado (IAMA) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) en el período comprendido entre los meses de agosto y octubre de 2012 y que consintieron su participación en el estudio.

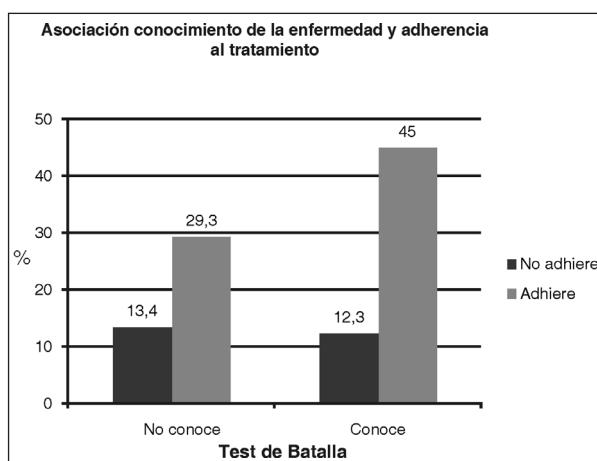
Se analizaron las variables *conocimiento de la enfermedad y cumplimiento al tratamiento farmacológico*.

### Recolección de datos y análisis estadístico:

Los datos se obtuvieron por interrogación directa.

La variable *conocimiento de la enfermedad* se midió mediante el Test de Batalla<sup>(6)</sup> y se categorizó en “conoce” y “no conoce” (Tabla I). Se analizó el conocimiento a través de tres preguntas referentes a la definición de la enfermedad, signos y síntomas que la caracterizan y forma de controlarla. Se consideran respuestas correctas a la primera y tercera respecto a la definición de la enfermedad, a todas menos la quinta respecto a los signos/síntomas presentes y a la primera como medios para controlar la enfermedad (Ver Tabla II). Se consideró que “no conoce” cuando respondió en forma incorrecta al menos a una de ellas.

La variable *cumplimiento al tratamiento farmacológico* fue medida con el test de Morisky-Green<sup>(7)</sup> y categorizada en “cumple” y “no cumple”. Se incluyeron 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, para reflejar la conducta de la paciente respecto al horario de administración, su omisión y su abandono por intolerancias o por desaparición de los signos y/o síntomas. Se asumió



**Gráfico 1.** Asociación conocimiento de la enfermedad y cumplimiento del tratamiento. Mujeres adultas con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina

**TABLA I.** Conocimiento de la enfermedad según el Test de Batalla. Mujeres adultas con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina

Test de Batalla	Conocimiento (n = 171)	
	n	%
Definición de la enfermedad (*)	156	91,3
Signos y síntomas (*)	138	80,7
Control de la enfermedad (*)	127	74,3
Conocimiento conjunto de las 3 categorías consultadas	98	57,3

(\*) Preguntas correspondientes al Test de Batalla

que fue “cumplidora” si respondió de forma correcta a las 4 preguntas.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 15.0, estableciendo medidas de tendencia central,  $X^2$  o Prueba de Fisher según el tamaño muestral con valor  $p < 0,05$ .

### Consideraciones éticas

Se respetaron en este trabajo las consideraciones éticas sobre experimentación humana de la Declaración de Helsinki de 1975 y revisado en 2000 con la finalidad de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de las pacientes encuestadas.

## RESULTADOS

Se evaluaron 171 mujeres con edad promedio de  $54,8 \pm 7,2$  años.

**TABLA II.** Distribución de respuestas acerca del conocimiento de la enfermedad.  
Mujeres adultas con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina

Definición de la enfermedad		Signos/síntomas presentes en la enfermedad		Medios para controlar la enfermedad	
- Un estado de hipofunción de la glándula tiroidea.	44,4 %	- Aumento de peso	35,7 %	- Medicación	74,3 %
- Una sobreproducción de hormonas tiroideas.	7,6 %	- Sequedad de piel	19,3 %	- Dieta y medicación	25,1 %
- Una enfermedad crónica que requiere medicación y tratamiento de por vida.	46,8 %	- Fatiga	18,1 %	- Ninguna	0,6 %
		- Uñas quebradizas	7,6 %		
- Una enfermedad exclusiva del sexo femenino.	1,2 %	- Descenso colesterol	2,3 %		
		- Hipertensión	17,0 %		

**TABLA III.** Cumplimiento del tratamiento farmacológico según el Test de Morisky-Green.  
Mujeres adultas con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina

Test de Morisky-Green	Cumplimiento (n = 171)	
	n	%
Olvida tomar el fármaco (*)	34	19,9
Horario de administración del fármaco (*)		
En ayunas	166	97,1
Luego del desayuno	3	1,7
En cualquier horario	1	0,6
Antes de acostarse	1	0,6
Abandono por malestar (*)	10	5,8
Abandono por desaparición de signos y/o síntomas (*)	2	1,2

(\*) Preguntas correspondientes al Test de Morisky-Green

Al analizar su *conocimiento* acerca de la enfermedad, los síntomas y signos presentes y la forma de controlarla, se observó que el 91,3 % de la muestra define correctamente a la patología, el 80,7 % reconoce sus signos y síntomas y el 74,3 % cómo se la controla (Tabla I).

Según el Test de Batalla el 57,3 % de la muestra conoce acerca de la enfermedad. En la tabla II se puede observar la distribución de respuestas para cada una de las preguntas contempladas en el test. Mientras un 8,8 % de la muestra no define adecuadamente a la enfermedad, expresándola como una sobreproducción de hormonas tiroideas y una patología exclusiva del sexo femenino, el 19,3 %

desconoce los signos/síntomas asociándolos con hipertensión arterial y descenso del colesterol y el 25,7 % desconoce la forma de tratamiento.

En lo que respecta al tratamiento farmacológico, la mayoría de la muestra (80,1 %) refiere no olvidarse de tomarlo en forma diaria. El 97,1 % lo hace en ayunas y solo el 5,8 % afirmó abandonar el fármaco por intolerancias (Tabla III).

El 74,3 % cumple el tratamiento farmacológico según el Test de Morisky-Green.

Se observó que a pesar que un 42,7 % del total de mujeres no tienen el conocimiento sobre la enfermedad, un 29,3 % de ellas igualmente cumple el tratamiento; mientras que un 12,3 % de las que conocen no cumplen el mismo (Tabla IV y Gráfico 1); sin embargo no se encontró asociación significativa entre ambas variables (OR = 1,68; IC95 % = 0,84-3,36; p = 0,15)

## DISCUSIÓN

La introducción en la medicina de las mejoras sanitarias, diagnósticas y terapéuticas, trae entre otras consecuencias, mayor envejecimiento de la población, mayor prevalencia/incidencia de enfermedades crónicas y mayor uso de fármacos. En este escenario el cumplimiento terapéutico cobra un protagonismo importante para lograr un mayor grado de control de las enfermedades crónicas<sup>(8)</sup>. Sin embargo, la problemática del incumplimiento terapéutico es uno de los grandes desafíos pendientes por resolver en la sanidad mundial.

La medición del cumplimiento terapéutico presenta numerosas dificultades, encontrándose los

**TABLA IV.** sociación conocimiento de la enfermedad y cumplimiento del tratamiento  
Mujeres adultas con hipotiroidismo primario tratadas con levotiroxina

Cumplimiento del tratamiento farmacológico según Test de Morisky-Green	Conocimiento según Test de Batalla					
	No conoce		Conoce		Total	
	n	%	n	%	n	%
No cumple	23	13,4	21	12,3	44	25,7
Cumple	50	29,3	77	45,0	127	74,3
Total	73	42,7	98	57,3	171	100,0

OR = 1,68; IC95 % = 0,84-3,36; p = 0,15

métodos indirectos ampliamente validados para permitir la eficacia diagnóstica del mismo<sup>(9)</sup>.

En los pacientes con hipotiroidismo la terapia sustitutiva se realiza convencionalmente con la administración de LT4. Su propósito es reponer la carencia de las hormonas tiroideas para contrarrestar los síntomas y favorecer la calidad de vida del paciente. Se prescribe por la mañana, en ayuno, siendo aconsejable el transcurso de un lapso de 30 a 60 minutos para llevar a cabo la primera comida del día, a los fines de mejorar su absorción y evitar factores que interfieran con la misma<sup>(8,10,11)</sup>.

En nuestro trabajo solo el 2,9 % de la muestra refirió no respetar el tiempo recomendado entre la administración el fármaco y la primera ingesta del día.

Según López-Torres Hidalgo y col. existe una gran confusión en lo que el paciente entiende por "tomar el fármaco en ayunas", suponiendo gran parte de ellos que implica hacerlo inmediatamente antes o junto con el desayuno<sup>(12)</sup>.

Se ha documentado que la absorción de LT4 disminuye por la ingesta concomitante de alimentos, fundamentalmente por el tiempo transcurrido entre la ingesta de los mismos y la toma del fármaco, y/o el tipo de alimentos o bebidas ingeridas. Wenzel y Kirschsieper reportaron sobre una muestra de pacientes que ingirieron una misma dosis de la hormona en dos situaciones diferentes (en ayuno e inmediatamente antes de consumir alimentos), que la absorción de la misma fue significativamente mayor en estado de ayuno que con la ingesta simultánea de comida<sup>(13)</sup>.

Al igual que en estudios como el de Glasgow, McCaul & Schafer<sup>(14)</sup> y Glasgow, McCaul, Schafer y Brown & Munoz<sup>(15)</sup>, el cumplimiento de la toma del medicamento auto-reportado por los partici-

pantes es alta cuando se trata de patologías que no requieren también la adhesión a un reajuste en el estilo de vida, así como la dieta y actividad física.

En el caso del hipotiroidismo, autores como Loto y col. definen a la no adherencia al tratamiento de LT4, como un cuadro de pseudomalabsorción de levotiroxina<sup>(16)</sup>.

Diferentes investigaciones valoraron el cumplimiento terapéutico mediante el Test de Morisky-Green, con resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo. Mientras en un trabajo llevado a cabo en Inglaterra se detectó un 22 % de incumplimiento del tratamiento con LT4<sup>(17)</sup>, en otro realizado en España un 21,7 % resultaron incumplidores<sup>(18)</sup>. En este último estudio también se midió la adherencia mediante el test de Haynes-Sackett<sup>(18)</sup> observándose que el 88,6 % de los pacientes fueron cumplidores.

En nuestro trabajo, se observó que la mayoría de las mujeres refieren cumplimiento autoreportado al tratamiento farmacológico, superando a las cifras de la OMS para el tratamiento de las enfermedades crónicas (74 % versus 50 %)<sup>(9)</sup>. Según el Test de Morisky-Green, el 25,7 % fueron incumplidores.

Por otro lado, autores como López-Torres Hidalgo y col.<sup>(17)</sup> analizaron la asociación entre el conocimiento y el cumplimiento del tratamiento para la enfermedad, encontrando asociación estadística entre el hecho de que los encuestados conocieran para qué tomaban el medicamento ( $p \leq 0,001$ ), lo hicieran en ayunas ( $p \leq 0,001$ ) y fueran cumplidores.

A su vez, Mignorance y col.<sup>(19)</sup> estudiaron la asociación entre el conocimiento y la adherencia al tratamiento con LT4 en pacientes hipotiroideos. Demostraron que si bien la intervención farmacéutica y la educación sanitaria fueron útiles para

mejorar el conocimiento y la adherencia, no se encontró correlación directa entre ambas variables. En nuestro trabajo tampoco encontramos asociación estadística entre ellas ( $p = 0,15$ ).

Es alto a nivel mundial el incumplimiento del tratamiento farmacológico para las enfermedades crónicas, destacándose la escasez de trabajos realizados en pacientes hipotiroideos.

La consulta profesional puede resultar un ámbito idóneo para explorar las creencias del paciente sobre su enfermedad y el tratamiento, pudiéndose fortalecer la educación y el entrenamiento para la adecuada interpretación de síntomas que señalan la necesidad del medicamento y sus beneficios sobre el control de la enfermedad.

Igualmente, la consideración de una teoría de conducta que permita interpretar el sistema de creencias implicado en los comportamientos de adhesión del paciente, contribuirá a la explicación de los resultados alcanzados por la intervención.

Adicionalmente, pueden utilizarse estrategias motivacionales que analicen las circunstancias que obstaculizan o favorecen el seguimiento de las prescripciones y promuevan el mantenimiento de los comportamientos de adhesión al tratamiento.

Finalmente consideramos prioritario continuar la línea de investigación acerca del estudio sobre la adherencia terapéutica de diferentes enfermedades crónicas, que permita el desarrollo de estrategias de intervención específicas para mejorarla.

### Limitaciones del trabajo

En el presente trabajo no se pudo obtener el dato acerca del tipo de hipotiroidismo (clínico o subclínico).

Respeto a la medicación recibida por las pacientes, no se indagó en este trabajo el tiempo transcurrido con medicación, la dosis de levotiroxina (baja, mediana o alta), así como los valores de TSH o T4 libre. Si bien estos datos no respondían a ninguno de los objetivos del trabajo, su recolección hubiera permitido continuar la línea de investigación analizando y asociando otras variables.

Cabe consignar que el Test de Batalla es uno de los cuestionarios más habituales para indagar acerca del conocimiento de la enfermedad. Presenta buena sensibilidad debido a su alto grado de exigencia. Y si bien fue posicionado en sus inicios para el conocimiento de la hipertensión arterial, los autores que estudiaron su aplicabilidad, sugieren que las preguntas originales se pueden modificar para aplicarse a otras enfermedades crónicas<sup>(20)</sup>.

En el presente trabajo, las preguntas originales fueron adaptadas para aplicar al conocimiento del hipotiroidismo.

### CONCLUSIONES

A partir de los resultados de este trabajo se puede concluir que:

- La mayoría de las mujeres estudiadas refieren cumplimiento del tratamiento farmacológico, administra el fármaco en condiciones de ayunas y respeta el tiempo mínimo indicado para llevar a cabo la primera comida del día.
- Poco más de la mitad de la muestra conoce acerca de la enfermedad. No se encontró asociación entre las variables conocimiento y cumplimiento del tratamiento.
- Es necesario que el profesional de la salud sea capaz de transmitir adecuadamente al paciente la información referente tanto a la enfermedad como a su tratamiento, para optimizar la adhesión a la intervención farmacológica con levotiroxina y su incidencia en el correcto control de la enfermedad.

### Agradecimientos

Este estudio forma parte del Proyecto de Investigación UBACYT 2012-2015 (*Participación de los Factores Nutricionales sobre los desórdenes de la glándula tiroidea en Mujeres Adultas*) y cuenta con el subsidio de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires. Se expresa el agradecimiento a las autoridades y personal del Instituto de Análisis Múltiples Automatizado que permitieron la realización del presente trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Habra M, Sarlis NJ.** Thyroid and aging. *Rev In Endocrine and Metabolic Disorders* 6: 145-154, 2005.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8:457-469, 2002
3. **Arroyo Bros J, Gil Lluís P, Cabot GL, Pedragos AC.** Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Med Clin (Barc)* 136 (5):207-214, 2011
4. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva:World Health Organization, 2004
5. **Amríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amarilesc P, Rodríguez Chamorro A, Fause MJ.** Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 40 (8): 413-417, 2008
6. **Batalla Martínez C, Blanquera A, Ciurana R, García M, Cases J, Jordi Cases A, Pérez A.**

- Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos. *Aten Primaria* 3:21-24, 1986
7. **Morisky DE, Green LW, Levine DM.** Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24:67-74, 1986
  8. **Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et-al.** A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 333:15-20, 2006
  9. **Van Onzenoort HAW, Verberk WJ, Kessels AG, Kroon AA, Neef C, Van der Kuy PH, Neef C, de Leeuw PW.** Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 23:149-154, 2010
  10. **Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J.** Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3905-3912, 2009
  11. **Bolk N, Vissser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A.** Efectos de la ingesta de levotiroxina en la noche vs en la mañana. Un estudio aleatorizado, transversal, doble ciego. *Arch Intern Med* 170:1996-2003, 2010
  12. **López-Torres Hidalgo R, Honrubia Alujer F, Merino Campos P, Cuéllar Bolás B, Silvestre Molina P, Quijano Trivino E.** Cumplimiento terapéutico en tratamientos con levotiroxina. ¿Qué podemos hacer para mejorarlo? *Aten Primaria* 44 (7):438-448, 2012
  13. **Wenzel KW, Kirschsieper HE.** Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 26(1):1-8, 1977
  14. **Glasgow, R., McCaul, K., & Schafer, L.** Self-care behaviors and glycemic control in type I diabetes. *Journal of Chronic Disease* 40:399-412, 1987
  15. **Glasgow, R., McCaul, K., Schafer, L., Brown, G., & Munoz, J.** Regimen adherence and glycemic control among persons with type I diabetes. *Diabetes* 35 (Suppl. 1), 20A, 1986
  16. **Loto MG, Gadea F, Mana DL, Gómez RM, Herrera CJ, Rella NG, Roccatagliata G, Misiunas AL.** Pseudomalabsorción de levotiroxina. *Casos Clínicos*, pag. 67, 2006
  17. **Crilly MA.** Thyroxine adherence study: a randomised controlled clinical trial in primary care. Manchester: University of Manchester (MD thesis), 2003
  18. **Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL.** Compliance in health care. Baltimore (EE.UU): The John Hopkins University Press 337-343, 1979
  19. **Mingorance Mingorance MC, García-Jiménez E.** Adherencia y conocimiento del tratamiento en pacientes hipotiroideos desde una farmacia comunitaria en Sevilla. Estudio piloto. *Aten Primaria* 44 (9):563-565, 2012
  20. **Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A y Fause MJ.** Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 40(8):413-417, 2008