

Uso de los Cuestionarios para Medir la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral

Dr. Luis Ortega Valín

Servicio de Farmacia
Hospital de León
León

INTRODUCCIÓN

En general, un cuestionario es un documento que recoge preguntas relacionadas con el tema acerca del cual deseamos recabar información. En ciertas ocasiones, la captación de datos en ciencias sanitarias o sociales es ciertamente compleja, sobre todo cuando se trata de cuestiones subjetivas como la satisfacción, sentimientos, opiniones, etc. Tanto es así, que en muchos casos las preguntas al objeto de nuestra investigación, ya sean de manera directa o indirecta, son el único medio de obtener información.

La adherencia (ADH) al tratamiento, en definitiva un comportamiento humano, está próxima a este tipo de variables, y si bien los cuestionarios no son los únicos métodos, sí son de los más utilizados, tanto por las limitaciones de los demás métodos, como por las ventajas que éstos aportan.

El hecho de que no exista un método que permita la determinación de la adherencia de una manera objetiva, fiable y factible (en definitiva un patrón de oro), incluso el que la definición y el concepto mismo de ADH origine ciertas controversias, conduce a que las cuestiones metodológicas adquieran una importancia fundamental, y sean objeto de gran número de investigaciones con la intención de proporcionar herramientas útiles y fiables.

De entre la gran variedad de métodos utilizados, destaca el uso de los cuestionarios, un método indirecto consistente básicamente en preguntar al paciente sobre el cumplimiento, probablemente el más utilizado, tanto por su sencillez como por su economía. Sin embargo, adolecen en general de escasa homogeneidad entre ellos y son muy subjetivos. Estos importantes problemas restan peso a este tipo de abordaje, y dificultan notablemente la extrapolación de los resultados de unos estudios a otras poblaciones diferentes.

En este contexto, se ha puesto claramente de manifiesto la importancia del diseño del cuestionario, así como de las diferentes formas de aplicarlos, por lo que se ha desarrollado un marco teórico para dotar a este tipo de metodología de un carácter más científico, desplazando en lo posible las interpretaciones subjetivas, y minimizando la influencia de los diferentes sesgos en los resultados de la investigación⁽²⁷⁾.

Las diferentes formas de aplicación pueden agruparse en dos, entrevista o cuestionario autoadministrado.

La entrevista exige lógicamente de un entrevistador o encuestador. En general se trabaja con entrevistas estructuradas, en las que el investigador interroga sobre esas cuestiones al sujeto del estudio. El entrevistador sirve de intérprete al entrevistado, por lo que puede clarificar el contenido de la pregunta y aumentar así la calidad de la respuesta. Por otro lado, también puede aumentar la cantidad de respuestas, al reducir las respuestas incompletas, inadecuadas o nulas. Puede recoger observaciones más complejas, no contempladas en el cuestionario, pero que aporten información muy valiosa en la interpretación de los datos. Como claro inconveniente, la presencia de un entrevistador encarece el proceso, lo que puede en muchas ocasiones limitar el número de casos estudiados, comprometiendo los resultados. Además, la presencia física del encuestador puede suponer una traba a la honestidad en las repuestas, o incluso a la participación en el proceso. Hay que tener en cuenta que se va a preguntar sobre cuestiones relativamente comprometidas, y que el paciente puede temer el hecho de ser juzgado por su comportamiento ante lo que son unas instrucciones. Por ello, puede rechazar su participación en la entrevista, o falsear las respuestas ante la tendencia a “agradar”, y ser valorado positivamente al contestar lo que el sujeto cree que el entrevistador espera escuchar.

El adiestramiento y habilidad del entrevistador son esenciales, tanto para obtener la mayor cantidad de información, como para que ésta sea de calidad, al influir lo menos posible en las respuestas del entrevistado. En ese sentido se considera necesaria una formación específica y una uniformidad de criterios, si se realiza por varias personas diferentes. Además se han observado diferencias en las respuestas en función de si el entrevistador es el prescriptor del tratamiento u otro investigador diferente, prefiriéndose este último⁽¹⁵⁾.

El cuestionario autoadministrado, o autocuestionario, supone que el sujeto recibe un impreso con las preguntas objeto de estudio, que contesta y entrega posteriormente. Es una opción que aporta como ventajas fundamentales el ahorro de medios y de tiempo. Es interesante también la opción que se da al anonimato, con el notable beneficio en pro de la honestidad y calidad de las respuestas. Por otro lado, se reducen los sesgos debidos a las diferencias en la administración, sobre todo a causa del entrevistador. Su versatilidad es otra importante ventaja, ya que puede enviarse por correo tradicional o electrónico, así como posponerse en el tiempo, lo que permite al sujeto meditar sobre las respuestas y clarificarlas con el investigador si se entregan personalmente.

Como desventaja, destaca la posibilidad de falta de comprensión de las preguntas (que en cierta medida puede compensarse con instrucciones escritas adjuntas al cuestionario), así como la “frialidad” del método en sí, que evita la interacción con el paciente, y los beneficios obtenidos de ella.

Ambas modalidades no son excluyentes, y dependiendo del tipo de estudio, son susceptibles de combinarse, en un intento de obtener lo mejor de cada una.

Por otro lado conviene prestar especial atención al uso de las tecnologías. Métodos como el uso del teléfono, o internet son cada vez más frecuentes pues mantienen un equilibrio interesante entre el anonimato y la interacción, evitan desplazamientos, y facilitan el procesado de la información.

VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO

Cuando el cuestionario se trata sólo de una colección de preguntas, no tiene sentido plantearse su validación, ya que no es un instrumento cuantificador, sino sólo de obtención de información. Cuando hay preguntas que pretenden medir algo, pueden y deben, de ser posible, ser validadas. Ello equivale a corroborar que efectivamente mide lo que se supone que mide. Si el cuestionario, como es el caso que nos ocupa, incluye preguntas con la intención de medir la adhesión al tratamiento, se convierte en un instrumento para medir una dimensión concreta, y debemos garantizar su eficacia como tal instrumento. No es admisible, con un mínimo de rigor, “inventar” una herramienta de medida, sin comprobar qué mide y cómo lo mide⁽²⁾.

En cualquier caso deben ser probados los cuestionarios, noción y concepto distinto al de la validación. Esta prueba debe hacerse mediante situaciones piloto, como prueba preliminar, comprobando así la claridad, eficacia de instrucciones, factibilidad, si es comprensible, eficiencia de la organización, duración, etc.

En este proceso de validación, deberemos considerar la fiabilidad y la validez.

precisión, por lo que se verá afectada por la variabilidad en la medición. En nuestro caso concreto, pueden ser fuentes de error los factores debidos al observador (por no tener unas instrucciones concretas de cómo pasar e interpretar el cuestionario), debidos al individuo (por la capacidad de comprensión variable, cambios de humor, disponibilidad), y debidos al cuestionario (por no estar debidamente formulado de manera que incluya ambigüedades). No son frecuentes en los estudios de adhesión la determinación de indicadores de fiabilidad, aunque deberían considerarse, al menos el abordaje de estudios de estabilidad o reproducibilidad, si se trata de estudios en los que hay varios observadores (por ejemplo en estudios multicéntricos) o si la administración de las preguntas se hace de forma diferente a un “autocuestionario”.

Por otra parte, es frecuente que los diferentes ítems que conforman un cuestionario de adhesión investiguen o profundicen en diferentes dimensiones del fenómeno. Sería por ello conveniente que se procediera a analizar el grado de concordancia interna, o grado de correlación entre las preguntas.

La **validez** orienta sobre si el instrumento está midiendo lo que queremos medir. En definitiva, si el cuestionario es capaz de clasificar pacientes en cumplidores o no cumplidores. Por eso su importancia, y todos los cuestionarios deberían publicar los indicadores resultantes del proceso de validación. Y ello, incluso teniendo en cuenta las limitaciones que impone el fenómeno objeto de medida. La adhesión al tratamiento está sujeta a fenómenos subjetivos, como la percepción del paciente, además de que no existe una medida universalmente aceptada. Se da la circunstancia además de que la adherencia se modifica en el tiempo, y que su impacto en los resultados clínicos varía a medida que evoluciona la enfermedad, los tratamientos y los pacientes. Por eso, hay que ser consciente de que la validación de estos cuestionarios es un proceso continuo que se desarrolla a medida que se desarrollan las hipótesis que conforman la escala.

Dentro de los tipos de validez, la que en los cuestionarios de adhesión tiene mayor interés es la validez de criterio. Se debe establecer estudiando la correlación entre el cuestionario elaborado o adoptado y una prueba de referencia que sirva como patrón. Desafortunadamente, no existe en este caso un “patrón de oro”, lo que dificulta notablemente la comparación del cuestionario y abre un amplio abanico de posibilidades a la hora de establecer esa correlación, y todas ellas cuestionables. Dentro de la validez de criterio,

podemos distinguir la validez concurrente (si cuestionario y prueba patrón se realizan al mismo tiempo), y validez predictiva (si se compara con el patrón que ocurrirá con posterioridad).

Si consideramos la adhesión como una variable dicotómica (se es o no se es adherente), son útiles en este proceso la estimación de los índices de sensibilidad (S) y especificidad (E). Si pretendemos identificar no adherentes:

S= sujetos no-adherentes detectados/ total de no-adherentes.

E= sujetos adherentes detectados/ total de adherentes.

De una forma intuitiva, la sensibilidad me orienta sobre “cuántos se me escapan”, y la especificidad sobre “cuántos pongo de más”.

TIPOS DE CUESTIONARIOS

Existen numerosos cuestionarios utilizados en la investigación o en la asistencia relacionada con el tratamiento antirretroviral. Su intención u objetivo puede ser más o menos ambicioso. Algunos tienen como intención la investigación de las variables que puedan influir en la adherencia, de modo que el número de preguntas y su complejidad es muy superior a aquellos que únicamente pretenden medir esa adherencia. Lo que comparten unos y otros son preguntas de distinta índole con el objetivo de conseguir una clasificación de pacientes en adherentes y no adherentes. Son esas preguntas, que en algunos cuestionarios son una pequeña parte del total, o en otros casos, configuran la totalidad del cuestionario, las que nos permiten abordar una clasificación.

Independientemente del tipo de preguntas que se hagan es conveniente, y así se refleja en múltiples ejemplos, intentar que las preguntas no generen sentimiento de culpa en el entrevistado, con objeto de no interferir en la honestidad de las contestaciones. Por ello, es frecuente abrir la batería de preguntas con un acercamiento a través de afirmaciones del tipo: “Muchas personas tiene problemas para tomar correctamente su medicación, ¿tú tienes dificultades en hacerlo?”, basadas en los trabajos de Sackett⁽²⁶⁾.

Cuestionarios tipo “Morisky-Green”

Son aquellos que se basan en el cuestionario de “Morisky-Green”⁽²¹⁾ utilizado y validado para otras enfermedades crónicas, entre ellas la hipertensión⁽¹⁰⁾.

El original incluye 4 preguntas, siendo el criterio de cumplimiento la contestación adecuada a todas las ellas (Tabla 1). Los resultados que proporcionó en su validación original era de una sensibilidad de 0,81, y una especificidad de 0,44.

[TABLA 1] Cuestionario de “Morisky-Green”

1.-“¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?”

2.-“¿Toma los medicamentos a la hora que hay que tomarlos?”

3.-“Cuando se encuentra bien ¿deja de tomarlos?”

4.-“Si alguna vez le sientan mal ¿deja de tomarlos?”

Los cuestionarios que se utilizan en la estimación de la adherencia en los tratamientos antirretrovirales, basados en éste, comparten con él algunas de sus características claves. Por un lado se aplican escalas multi-ítem. Por otra parte son cuestionarios que aborda el incumplimiento con una visión multidimensional, al aproximarse a la cuestión de las causas del incumplimiento. Se pregunta así sobre cuestiones como los olvidos, los horarios, la percepción de la enfermedad o los efectos adversos. Este tipo de cuestionarios plantean la adhesión como una variable cualitativa, dicotómica, lo que condiciona notablemente su interpretación y aplicación. No obstante, dado que es un cuestionario multi-ítem, la suma de unas o otras respuestas permite una categorización intermedia, asignando una calificación de alta, moderada o baja, en función del número de “sí” de las respuestas.

El cuestionario “Morisky-Green”, sin modificaciones, ha sido aplicado directamente a la población VIH española⁽²⁵⁾ y lo hacen en un contexto de investigación, junto con muchos otros métodos de estimación de la adherencia, no encontrando diferencias significativas entre los pacientes adherente y no adherentes respecto al fracaso virológico al finalizar el seguimiento (9 meses).

Los resultados de este mismo cuestionario, enfrentándolo al método de recuento de la medicación, arroja una sensibilidad medianamente aceptable y una buena especificidad (S=0,63; E=0,92; kappa=0,57)⁽¹⁴⁾.

Un ejemplo de cuestionario modificado de este tipo es el propuesto por un panel de expertos en las recomendaciones GESIDA-SEFH-PNS en 1999 (tabla 2)⁽⁶⁾.

[TABLA 2] Cuestionario SEFH-Gesida-PNS 1999

| | AYER | ANTEAYER | 5 DÍAS ANTERIORES |
|---|-------|----------|-------------------|
| ¿Se le olvidó alguna pastilla? | SÍ/NO | SÍ/NO | 1-2 Días o más |
| ¿Se le olvidó alguna de las dosis de todos los medicamentos? | SÍ/NO | SÍ/NO | 1-2 Días o más |
| ¿Tomó a destiempo alguna pastilla o alguna dosis? | SÍ/NO | SÍ/NO | 1-2 Días o más |
| ¿Tomó alguna pastilla o todas las de la dosis, sin tener en cuenta que debía hacerlo con o sin alimentos? | SÍ/NO | SÍ/NO | 1-2 Días o más |

Criterios: Buen cumplidor: 4 “no” o una sola respuesta “sí” (1 día).
Mal cumplidor: cualquier otra posibilidad.

Sin embargo, dicho cuestionario no superó el proceso de validación llevado a cabo por Martín J et al⁽¹⁸⁾, utilizando como criterio patrón los registros de dispensación durante seis meses. Los resultados se recogen en la tabla 3.

[TABLA 3] Validación del Cuestionario “SEFH-Gesida-PNS 1999”

| Dispensación | CUESTIONARIO | | | | |
|--------------|--------------|---------------|-----|-------|------|
| | Sensibilidad | Especificidad | VPP | PRL | K |
| >80% | 25,3% | 86,2% | 49% | 1,83% | 0,13 |
| >90% | 19,4% | 84,0% | 58% | 1,22% | 0,03 |

VPP: valor predictivo positivo
PRL: razón de probabilidad positiva
K: índice kappa

La validación se llevó a cabo en un escenario diferente a un ensayo clínico, por lo que la realidad de la asistencia cotidiana queda más fielmente reflejada (mayor variabilidad en los esquemas de tratamiento, controles más relajados o inexistentes, etc.). El cuestionario sólo es capaz de detectar 1 de cada 5 no adherentes, valor a todas luces insuficiente. Bien es cierto que no se relacionó los resultados de adherencia con los resultados clínicos, aunque tal prevención parece innecesaria ante unos valores de sensibilidad tan deficientes. Tales conclusiones ponen de manifiesto la necesidad de garantizar mínimamente las herramientas de medida utilizadas en la estimación de la adherencia.

Cuestionarios tipo “Dosis Omitidas”

Otra de las estrategias más habituales consiste en interrogar al paciente sobre el número de unidades galénicas o dosis no tomadas en un determinado período de tiempo. Esta pregunta, en alguna de sus múltiples variantes, suele realizarse inmersa en una batería de cuestiones relacionadas con la adherencia, factores psicosociales, clínicos, etc., si bien, en definitiva, el cálculo de la adherencia se realiza mediante una aproximación matemática. Según ésta, y al igual que se realiza con muchos otros métodos de estimación, la adherencia es la razón entre las dosis tomadas y las que deberían haberse tomado, con la matización, nada despreciable, de que en este caso, es el propio paciente el que informa sobre las dosis que no ha tomado conforme a la prescripción que recibió.

Se trata pues de un método que origina resultados cuantitativos, si bien permite posteriormente establecer diferentes categorías de adherencia.

El método, aunque sencillo, admite multitud de variantes, en función del si se interroga sobre nº de unidades galénicas, de dosis, de conformidad con otros requerimientos especiales como horarios o restricciones dietéticas, o incluso sobre días completos sin tratamiento; y lo que es más importante, por el intervalo de tiempo objeto de estudio, factor este último decisivo a la hora de valorar adecuadamente los resultados de cualquier trabajo.

Un ejemplo “clásico” es el desarrollado por el AIDS Clinical Trials Group (ACTG)⁽⁷⁾ en EEUU, donde se propone la medida de la adherencia en base a los medicamentos no tomados en un período de 4 días previos a la entrevista (tabla 4).

[TABLA 4] Método del ACTG (AIDS Clinical Trials Group)

| Medicamento | Dosis no tomadas | | | |
|-------------|------------------|----------|-------------|-------------|
| | Ayer | Anteayer | Hace 3 Días | Hace 4 Días |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

% adherencia= (total unidades galénicas prescritas para ese período-total unidades no tomadas)/ total unidades galénicas prescritas para ese período.

Utilizando este método, y estableciendo un criterio de adherencia superior al 90%, Martín et al⁽¹⁹⁾ encuentran asociación entre adherencia y carga viral (carga viral detectable: 24,7% en adherentes y 45,5% en no adherentes; OR=2,54 p=0,01). Sin embargo, al enfrentar el método con los registros de dispensación durante los tres meses previos (lo cual puede considerarse un método patrón), los resultados sugieren una sobreestimación mediante el cuestionario, además de un grado de acuerdo global bajo (kappa=0,12).

Si bien este método de cálculo de adherencia es sumamente sencillo, admite aún más sencillez, como la reducción del número de días estudiado y la simplificación de la descripción de la medicación. Se reduce así el sesgo del recuerdo, ya que puede resultar complicado para el paciente recordar detalladamente sus olvidos en un período de tiempo amplio. En ejemplos de esta simplificación, se reduce el método a una única pregunta: “¿Cuántas veces ha olvidado tomar una dosis de antirretrovirales en los últimos 3 días?”. Los resultados de tal simplificación son, al menos, contradictorios. Así, en Murri et al⁽²²⁾, no se puede llegar a establecer relación entre la adherencia y el resultado virológico, lo que, unido a que no se realice validación del criterio, hace sospechar de la capacidad del método para medir lo que queremos medir. Sin embargo, en los resultados de Bangsberg et al⁽⁴⁾ la sensibilidad (72%) y especificidad (95%) del cuestionario contestado por el paciente, comparándolo frente al recuento de medicación, aporta ciertas esperanzas sobre la bondad del método.

En la línea de variar el período estudiado, pero en un sentido opuesto, están aquellos trabajos en los que, con buen sentido, se plantean que un período

tan corto puede ser insuficiente para reflejar acertadamente el concepto de adherencia, más teniendo en cuenta el tratarse de procesos crónicos, y en los que hay determinados períodos, como los fines de semana, que pueden ser especialmente complicados, y que pueden quedar excluidos con tan forzada simplificación. Bien es cierto que se debe contar con el sesgo del recuerdo, y que en tal caso, se favorece justamente el “olvido de los olvidos”, con la consiguiente sobreestimación.

Son frecuentes los de períodos de un mes, como en el ya clásico trabajo de Haubrich et al⁽¹³⁾, o de Tuldrà et al⁽²⁹⁾. En este último, estableciendo un criterio de adherencia del 95%, se encuentra relación significativa con los resultados virológicos (adherentes: CV indetectable en 85%; no adherentes: CV indetectable en 45%; $p=0,008$), y lo que es más llamativo, la validación, realizada mediante determinaciones de niveles plasmáticos de fármacos, arroja un grado de acuerdo global del 93%. Debe considerarse que el contexto es de un ensayo clínico, y que la validación puede ser cuestionable. Profundizando en esta cuestión, los autores han desarrollado el cuestionario “SERAD”, que investiga sobre el cumplimiento en el último mes, y consecuentemente en la última semana, y en cuya validación se incluyen además de los niveles plasmáticos, el recuento de medicación y los dispositivos tipo eDEMS⁽³⁰⁾.

Otro de los múltiples ejemplos lo encontramos en el trabajo de Codina et al, del Hospital Clínico de Barcelona, dentro de un cuestionario con más preguntas⁽⁵⁾, en el que se pregunta sobre días sin tratamiento, en un período de estudio de un mes (tabla 5).

Dentro del estudio de la relación que existe entre los tres métodos de medida que utilizan (recuento de medicación, registros de dispensación y cuestionario), en el que se observa como la concordancia entre ellos aumenta a medida que aumenta la adherencia, encontramos lo que podría asimilarse a una cierta validación del cuestionario. Es la comparación de los resultados frente al recuento de medicación, método más objetivo, y del que, y aunque sujeto a ciertas limitaciones, puede asumirse su papel como gold estándar. En este estudio, y con el cuestionario, el 72,6% de pacientes presentan una adherencia superior al 95%. Frente al recuento, este método presenta una sensibilidad del 42,1%, y una especificidad del 90%. Parece mostrarse nuevamente la sensibilidad como el talón de Aquiles de este

método. Cuando se analizan los resultados del cuestionario frente a la evolución clínica, encontramos que los pacientes con él clasificados con una adherencia superior al 90%, tienen más probabilidad de respuesta (evolución de carga viral favorable 56,5%; $p=0,003$; $RR-IC(95\%)=1,24(1,01-1,52)$).

[TABLA 5] Cuestionario “Hospital Clínico de Barcelona”

1.-Algunos pacientes tienen problemas de tolerancia al tomar algún medicamento. ¿Ha tenido Ud. algún problema?

2.-¿Relaciona la molestia con un solo fármaco?
¿Qué medicamento le produce la molestia?
¿Qué tipo de molestia?

3.-Cuando nota la molestia ¿deja de tomar alguna dosis o varios días el tratamiento?

4.-Intente cuantificar el n° total de días que el paciente abandona el tratamiento en el último mes

1-2 días-----(95% ADH)

1 semana-----(75% ADH)

2 semanas----- (50% ADH)

3 semanas----- (25% ADH)

4 semanas----- (0% ADH)

El método admite otras variantes, diferentes a las modificaciones del período de estudio. Así por ejemplo, la adición de nuevas preguntas puede de alguna manera complementar la información aportada por la descripción de las dosis no tomadas en ese intervalo, como en el trabajo de Spire et al⁽²⁸⁾, en el que a ese período de 4 días se pregunta además: “¿Ha tomado la medicación prescrita?”, con las posibles contestaciones de “totalmente, parcialmente, o la he interrumpido”. En tal estudio el criterio de adherencia era tener un 100% de adherencia, y contestar “totalmente”, en la cuestión adicional. En lo que podría considerarse como un procedimiento de validación predictiva, los resultados eran los siguientes: Adherentes (73,3%), con carga viral indetectable el 76,7%, frente a los no adherentes (26,7%), con carga viral indetectable el 59,8% ($p=0,001$).

Cuestionarios mixtos

Un tercer tipo de cuestionarios son los que podríamos definir como “mixtos”, pues agruparían características de los dos anteriores. Así, al acercamiento exclusivamente matemático de los “Dosis Omitidas”, añaden preguntas sobre otras cuestiones, procedentes de los tipo “Morisky-Green”. La adherencia así calculada no permite más que una muy relativa cuantificación, ya que la categorización se realiza mediante combinaciones de los resultados de las preguntas. Como aspecto positivo, destacar que de esta forma se gana en su reflejo del carácter multidimensional que posee la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Ante la pregunta de “¿por qué utilizar cuestionarios mixtos?”, debemos contestar con la conclusión que se extrae de los trabajos de Gao et al.⁽¹¹⁾: “porque los Morisky-Green y los Dosis Omitidas, a pesar de que pretenden medir lo mismo (la adherencia), miden cosas distintas”.

La concordancia entre las distintas medidas utilizadas (test de Morisky, dosis omitidas en los 2 días previos y dosis omitidas en las 2 semanas previas) es insatisfactoria, fundamentalmente entre la primera y las otras dos. Únicamente era aceptable, aunque no alta, entre las dos que utilizan las dosis omitidas (81,3% de concordancia; kappa=0,31; p<0,001). Es ilustrativa la enorme diferencia que existe entre el porcentaje de pacientes con buena adherencia con el primer método (29,2%) frente a los del 2º (78,5%) y el 3º (95,4%), y llamativo el aumento de buenos adherentes al aumentar el período de estudio, lo que refleja la dificultad de recordar acciones superados determinados períodos, y la tendencia a sobreestimar el comportamiento adherente.

En cualquier caso se pone de manifiesto la cautela que debe tenerse al comparar resultados de estudios que utilicen diferentes métodos, y la complejidad del concepto de adherencia, difícilmente abordable mediante una única perspectiva.

De ahí la importancia que tiene el trabajo de Knobel et al⁽¹⁶⁾, quienes al frente del grupo GEEMA, en un estudio prospectivo observacional, con 3004 pacientes de 61 hospitales, valoran la validez de un cuestionario simplificado (SMAQ) para estimar la ADH (tabla 6).

[TABLA 6] Cuestionario mixto SMAQ

-
- 1. -¿Alguna vez ha olvidado tomar su medicación?**

 - 2. -¿Es Ud. descuidado con el horario en que toma su medicación?**

 - 3. -¿A veces, si se siente peor, deja de tomar su medicación?**

 - 4. -En la última semana, ¿cuántas veces ha dejado de tomar su medicación?: nunca, 1-2, 3-5, 6-10, > 10.**

 - 5. -En el último fin de semana, ¿ha dejado de tomar los medicamentos?**

 - 6. -En los tres últimos meses, ¿cuántos días ha dejado de tomar la medicación?: 2 días o menos, > 2.**

Se considera positivo, es decir no-ADH, si contesta positivamente a alguna pregunta cualitativa, o si deja de tomar más de dos dosis en la última semana o está más de 2 días sin medicación en los últimos 3 meses.

La validación del criterio se hizo comparándolo con un método objetivo, un MEMS en una muestra de la población (40 pacientes). Para la validez de la medida se comparó la ADH con la efectividad virológica, en una subpoblación de 2.528 pacientes. La consistencia interna que resultó de 0,75, y reproducibilidad, mediante el grado de acuerdo de dos clínicos diferentes, con un kappa de 0,74, se realizó en 1.376 pacientes y se consideran muy aceptables. Los resultados de sensibilidad y especificidad (72 y 91, respectivamente) sugieren que el SMAQ es aplicable, con ventaja frente a otros métodos menos operativos.

Los pacientes (72% hombres, edad media 35,8 años, y un 65% usuarios o exusuarios de drogas parenterales) son muy representativos de la población VIH española. En los naïves a IP, sólo la ADH se relacionó con la CV, sin embargo, al analizar toda la cohorte, también se encontraron como variables asociadas la CV inicial, los CD4 iniciales y la experiencia previa con IP. La presencia de la ADH como único predictor de fallo virológico en los naïves a IP confirma su importancia. El hecho de que viendo toda la cohorte, aparezcan más factores, sugiere que la supresión de la replicación viral es multifactorial, como se observa asimismo en el trabajo de McNabb et al.⁽²⁰⁾

El SMAQ integra el carácter multidimensional de la ADH y la medida de las dosis olvidadas, aunque tiene, al igual que todos los cuestionarios, como limitación el recuerdo y la predisposición a agrandar. Sabemos además que infradiagnostica un 28%, por lo que serían deseables ítems adicionales que mejoren la sensibilidad. No obstante, puede considerarse una herramienta metodológica muy valiosa en los estudios de ADH.

Otro proceso de validación del cuestionario, enfrentándolo con los registros de dispensación (adherencia > 90%), arrojó unos resultados aceptables (S=78%, E=73%, Cociente de probabilidad=2,8), si bien al restringir el criterio al 95%, los resultados cuestionan su validez⁽²³⁾.

Otro cuestionario mixto interesante, aunque no suficientemente validado, es el VACS-3, (tabla 7) sencillo, permite una cierta categorización y encontró asociación significativa entre sus resultados de adherencia y los resultados virológicos⁽³¹⁾.

[TABLA 7] Cuestionario mixto VACS-3

| | |
|--|--|
| En los últimos 4 días, ¿cuántos ha olvidado tomar TODA la medicación? | 0, 1, 2, 3, 4 |
| ¿Cómo de correcto ha seguido las indicaciones del esquema prescrito? | Nunca, algunas veces, la mitad, la mayoría, siempre. |
| ¿Cuándo ha sido la última vez que ha olvidado alguna medicina? | En la semana pasada, 1-2 semanas, 2-4 semanas, 1-3 meses, más de 3 meses. |

El PMAQ (Patient Medication Adherence Questionnaire) es un amplio cuestionario que agrupa 61 ítems en dos secciones. La primera, con 6 ítems tiene como objetivo la valoración de la adherencia según una escala ordinal, y la 2ª sección, con 51 ítems, la valoración de aquellos factores que puedan afectarla. Cada ítem es valorado de 1 a 3 ó de 1 a 5 según una escala de Likert. La tabla 8 muestra los ítems correspondientes a la valoración de la adherencia, en los que, a la omisión de dosis en los 4 días previos, se añade información acerca de requerimientos especiales, horarios, o períodos que pudieran ser considerados críticos.

[TABLA 8] Sección 1 del cuestionario PMAQ

-
- 1.-No he olvidado NINGUNA DOSIS de antirretrovirales en los últimos 4 días.**
-
- 2.-No he olvidado tomar TODAS MIS PASTILLAS al menos un día, en los últimos 4 días.**
-
- 3.-La mayoría de las veces he seguido las INSTRUCCIONES ESPECIALES sobre la medicación, en los últimos 4 días.**
-
- 4.-No he olvidado tomar la medicación el último FIN DE SEMANA.**
-
- 5.-He seguido fielmente el HORARIO ESPECÍFICO de mi medicación en los últimos 4 días.**
-
- 6.-No he olvidado tomar ninguna dosis en los últimos TRES MESES.**
-

Tras su aplicación, Duong et al.⁽⁸⁾ encuentran asociados con el patrón de adherencia establecido, únicamente los tres primeros ítems. Bien es cierto que el patrón se establece en si el paciente presenta carga viral negativa y/o niveles de inhibidor de la proteasa positivo, lo que resulta cuestionable, sin embargo, ello les sirve para plantear una interesante simplificación con objeto de hacer más aplicable y reproducible el PMAQ.

Para ello, reconstruyen el PMAQ, en lo que podemos denominar PMAQ-adaptado⁽⁹⁾, incluyendo, para la valoración de la adherencia, únicamente aquellos ítems que se asociaron significativamente con la respuesta virológica, añadiendo además una pregunta sobre la adherencia en el último mes (tabla 9).

[TABLA 9] PMAQ-adaptado

-
- 1. No he olvidado ninguna dosis en los últimos 4 días.**
-
- 2. No he olvidado tomar todas las pastillas al menos un día en los últimos 4 días.**
-
- 3. La mayoría de las veces he seguido las instrucciones especiales sobre la medicación en los últimos 4 días.**
-
- 4. He tenido una adherencia superior al 70% en el último mes.**
-

Este “score” propuesto fue encontrado predictor significativo de la respuesta virológica, con una sensibilidad del 74%, especificidad del 54%, y VPP de 83% y VPN del 40%, si bien menos potente que otros métodos utilizados.

CONCLUSIONES

Algunos de los resultados anteriormente presentados pueden resumirse en la tabla 10, en la que observamos cómo hay una amplia gama de cuestionarios, todos ellos con la misma finalidad. No sólo el tipo de cuestionarios es notablemente heterogéneo, también lo son los criterios de los métodos de validación y los mismos métodos en sí, provocado por el hecho de que no existe un estándar de oro para medir la adherencia. De ahí que, incluso cuando se aborda un proceso de validación (cosa que debería considerarse imprescindible, pero que desafortunadamente no lo es), éste proceso es muy cuestionable. Ello provoca que los resultados resultantes de la aplicación de cuestionarios deban ser tomados con gran cautela, fundamentalmente a la hora de extrapolarlos a otras poblaciones diferentes a las de origen.

Por otro lado, incluso en la más favorable de las situaciones, los resultados de los procesos de validación de los cuestionarios muestran cómo éstos son métodos con una sensibilidad baja. Dada la importancia de detectar con certeza aquellos pacientes no adherentes, esta circunstancia es con seguridad la limitante de la aplicación rutinaria en la práctica asistencial de unos métodos que, por otra parte, son sencillos, económicos y versátiles.

[TABLA 10] Resumen de los cuestionarios y su validación

| Cuestionario | Validación | S; E; kappa | Relación con CV |
|----------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------|
| GESIDA-SEFH 99 ⁽⁶⁾ | Dispensación ⁽¹⁸⁾ | 20; 84; 0,03 | - |
| Clínico Barcelona ⁽⁵⁾ | Recuento | 42; 90; | Sí |
| ACTG (4 días) ⁽¹⁹⁾ | Dispensación | -; -; 0,12 | Sí |
| ACTG (3 días) ⁽⁴⁾ | Recuento | 72; 95; - | Sí |
| SERAD ⁽²⁹⁾ | Niveles | Acuerdo 93% | Sí |
| PMAQ ^(8,9) | CV; niveles | 74; 54; - | Sí |
| SMAQ ⁽¹⁶⁾ | MEMS | 72; 91; - | Sí |
| | Dispensación ⁽²³⁾ | 78; 73; 0,44 | - |

Podría pensarse que es el propio método, condicionado por sus características, el que ha alcanzado su techo en lo que a sensibilidad se refiere. Si bien la investigación en la línea de profundizar en los cuestionarios debe continuar, la tendencia parece ser otra. La combinación de métodos muy diferentes entre sí de valorar la adherencia, sirve para compensar mutuamente sus carencias, y si bien esta estrategia dificulta su aplicación, los resultados de los diferentes estudios que han profundizado en este tema así lo aconsejan.

Las combinaciones posibles son muchas: junto a MEMS y recuento de medicación^(17,12), junto a determinaciones de concentraciones plasmáticas de fármacos^(25,15) o asociando ambos a parámetros bioquímicos⁽⁹⁾, junto a registros de dispensación^(24,1) o mediante la combinación con métodos que valoran el conocimiento de la medicación⁽³⁾.

En general, la potencia con que la adherencia calculada mediante las combinaciones de métodos se asocia a la respuesta virológica es superior a la calculada a través exclusivamente de los cuestionarios, sean éstos los que sean. Por ello, parece aconsejable no sólo utilizar los cuestionarios combinados con otros métodos en la práctica asistencial diaria, sino también orientar la investigación hacia la elucidación de la aportación que los cuestionarios hacen a esas posibles combinaciones, y en qué circunstancias el rendimiento de éstas hace aconsejable su uso para determinar la adherencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcoba M, Cuevas MJ, Pérez-Simón MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, Carro JA, Raya C, Rodríguez M, Martín V. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(2):253-8.
2. Badía X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: Edimac.1999.
3. Bangsberg D, Bronstone A, Chesney M, Hecht F. Computer-assisted self-interviewing (CASI) to improve provider assessment of adherence in routine clinical practice. *J Acquir Immun Def Synd* 2002; 31:S107-S111.
4. Bangsberg D, Hecht F, Clague H, Charlebois E, Ciccarone D, Chesney M, Moss A. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:435-442.

5. Codina C, Martínez M, Tuste M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, Mallolas J, Lazzari E, García F, Martínez E, Gatell JM, Ribas J. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(10):484-90.
6. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA-SEFH-PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 1999;23(4):215-29.
7. Chesney M, Ickovics J, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee and Adherent Working Group of the Outcomes Comité of the Adults AIDS Clinicals Trials Group. *AIDS Care* 2000; 12:255-66.
8. Duong M, Piroth L, Grappin M, Forte F, Peytavin G, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Evaluation of the Patient Medication Adherence Questionnaire as a tool for self-reported adherence assessment in HIV-infected patients on antiretroviral regimens. *HIV Clinical Trial* 001;2(2):128-135.
9. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 1;33(3):386-92.
10. Ferrán M, Parcet J, Cassabella B, et al. Educación sanitaria a pacientes hipertensos: propuesta de un test de conocimientos y cumplimiento. *Aten Primaria* 1998; 5:35-8.
11. Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medication adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000;34:1117-22.
12. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Inter Med* 2002;17(10):756-65.
13. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13:1099-1107.
14. Hidalgo F, Bécares FJ, García PE et al. Validez de seis métodos indirectos de valoración de la adherencia a la terapia antirretroviral. *Farm Hosp.* 2001; 25 S1:13-14.
15. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, Van Leusen R, Schuurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Assessment of Adherence to HIV Protease Inhibitors: Comparison and Combination of Various Methods, Including MEMS (Electronic Monitoring), Patient and Nurse Report, and Therapeutic Drug Monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Jul 1;30(3):324-34.
16. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002 Mar 8;16(4):605-13.

17. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Anal Intern Med* 2001; 134:968-77.
18. Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G et al. Study of the validity of a questionnaire to assess the adherence to the therapy in patients infected by HIV. *HIV Clinical Trial* 2001;2 (1):31-37.
19. Martín-Sánchez V, Ortega Valín L, Pérez MR, Mostaza JL, Ortiz de Urbina J, Rodríguez M, Carro JA, Cuevas MJ, Alcoba M. Factores predictores de no adhesión al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(10):491-7.
20. McNabb J, Ross JW, Abriola K, Turley C, Nightingale CH, Nicolau DP. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):700-5.
21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24:67-74.
22. Murri R, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Marconi P, Wu AW, Antinori A. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials*. 2001 Jul-Aug; 2(4):323-9.
23. Ortega L, Gutiérrez E, Sáez M, Barrera S, Martín V, Villares C. Validez del cuestionario SMAQ en la estimación de la adhesión al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2003;(27)S1:8-9.
24. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(18):701-3.
25. Riera M, De la Fuente L, Castayer B, Puigventòs F, Villalonga C, Ribas MA, Pareja A, Leyes M, Salas A. Adherencia a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(8):286-92.
26. Sacket D, Haynes R, Tugwell P. Cumplimiento. En: *Epidemiología clínica: una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Díaz de Santos: 1989:250-290.
27. Silva Ayçaguer LC. La encuesta y el cuestionario. En: Silva Ayçaguer LC. *Diseño razonado de muestras y captación de datos para la investigación sanitaria*. Madrid. Ed. Díaz de Santos.
28. Spire B, Durán S, Sounville M, Leport C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to HAART in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*. 2002 May; 54(10):1481-96.

29. Tuldrà A, Fumaz C, Ferrer M, Bayés R et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Syndr Immune Def Synd*. 2000; 25:221-228.
30. Tuldrà A. Datos no publicados, proporcionados por el autor. Fundació LLuita contra la SIDA-AIDS Care Unit. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol"-Badalona.
31. Wagner JH, Justice AC, Chesney M, Sinclair G, Weissman S, Rodríguez-Barradas M. Patient- and provider-reported adherence: toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec; 54 Suppl 1:S91-8.

