

Lo que debes
saber sobre la

ADHERENCIA

al tratamiento

Coordinadores:
Olatz Ibarra Barrueta
Ramón Morillo Verdugo

Título original:

Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento

Coordinadores:

Olatz Ibarra Barrueta

Ramón Morillo Verdugo

Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH

Edición patrocinada por Boehringer Ingelheim.

ISBN: 978-84-697-7198-3

Depósito legal: M-31164-2017

© Copyright 2017. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

EUROMEDICE  **VIVACTIS**
Health Care Agency

Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

ÍNDICE



PRÓLOGO	3
DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA	5
ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA	13
FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA	30
ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA	45
ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA	60
ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB	75
ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	95
ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS	111
ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO	122
ADHERENCIA EN SALUD MENTAL	139
ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO	166
ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS	184

PRÓLOGO

El objetivo de nuestra profesión es conseguir los mejores resultados en salud para nuestros pacientes mediante el uso adecuado del medicamento, es decir, que sea efectivo, seguro y eficiente.

Con este fin realizamos las actividades del Servicio de Farmacia, que comprenden todo el circuito del medicamento: desde su selección y posicionamiento hasta la administración y el seguimiento clínico de los pacientes. El farmacéutico de hospital ha pasado de centrar su actividad en el medicamento a centrarla en las personas que tienen una enfermedad para prevenirla o tratarla. En este seguimiento, una de nuestras principales aportaciones, encaminadas a maximizar la efectividad de los tratamientos, es la mejora de la adherencia de los pacientes.

Este manual es de obligada lectura para todos aquellos farmacéuticos que están en contacto con pacientes en tratamiento, ya que aporta las claves para poder medir correctamente la adherencia y mejorarla con herramientas útiles y adaptadas a los distintos tipos de pacientes que nos encontramos en nuestros Servicios de Farmacia. Al no haber dos pacientes iguales, nuestro seguimiento debe ser individualizado.

Por último, para que la mejora sea de todos, os pido que compartáis vuestro aprendizaje con el resto del Servicio de Farmacia, con los profesionales de los demás servicios del hospital y de otros entornos asistenciales, y con los propios pacientes. De esta manera se hará realidad el lema de la SEFH 2015-2019: «Juntos llegamos más lejos».

Miguel Ángel Calleja

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

Olatz Ibarra Barrueta¹
Andrés Navarro Ruiz²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital de Urduliz.
OSI Uribe. Urduliz (Vizcaya).

² Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.
Elche (Alicante).



INTRODUCCIÓN

La falta de la adherencia en los tratamientos crónicos es un problema universal y real que afecta a la efectividad de estos y se traduce en unos resultados peores en salud con un impacto negativo en el gasto sanitario.

Definición y terminología: adherencia, cumplimiento, persistencia y retención

En la bibliografía científica encontramos distintos términos que hacen referencia a la toma no adecuada de la medicación; entre ellos, los más relevantes son la «adherencia», el «cumplimiento» y la «persistencia».

En cuanto al «cumplimiento» y la «adherencia», se pueden considerar sinónimos porque ambos términos miden el porcentaje de dosis que toma el paciente respecto al teórico. Aun así, tienen un matiz distinto, de forma que el «cumplimiento» es un término con un enfoque más paternalista, debido a que solamente refleja el grado en que el paciente se ajusta a las instrucciones del médico, de una forma pasiva. Por otro lado, el término «adherencia» tiene en cuenta la aceptación o acuerdo de las recomendaciones por parte del pa-

ciente y, por lo tanto, exige una mayor colaboración entre el prescriptor y el paciente. Por ello, actualmente, se prefiere el uso del término «adherencia» frente al de «cumplimiento»¹.

En esta misma línea, el documento «Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral» define la adherencia de la siguiente manera: «Es la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener el cumplimiento riguroso de este con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral»².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define así: «Es el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario»³. La definición que hace la OMS es muy amplia y aborda la adherencia más allá de la toma de la medicación. En este capítulo se tratará solamente la adherencia relacionada con la medicación o «adherencia a la medicación», expresión que se propuso en el consenso europeo organizado por la

Figura 1

Representación gráfica de la adherencia y la persistencia (adaptada de Cramer et al.¹).



European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence (ESPACOMP) y que se definió así: «Es el proceso en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito»⁴ (figura 1).

La «persistencia», en cambio, tiene que ver con la duración del tratamiento, desde su inicio hasta la última dosis, previa a la interrupción⁵. En el caso de un tratamiento crónico está estrechamente relacionada con la «retención del paciente en el sistema de salud» o con lo que es lo mismo, el abandono o la pérdida del seguimiento del paciente. Este tema se ha estudiado especialmente en el tratamiento antirretroviral, porque es obvio que solo tenemos datos de aquellos pacientes que conocemos y seguimos, pero no de los que abandonan el tratamiento. El metanálisis de estudios estadounidenses de Marks et al. concluye que, de los pacientes conocedores de tener virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), solo el 69 % acude al sistema sanitario y que solo el 59 % se mantiene en él⁶. Por ello, en las guías de adherencia de la International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC) de 2012, se dan recomendaciones para monitorizar tanto la adherencia como la captación y retención del paciente en el sistema sanitario (*entry and retention in medical care*)^{7,8}.

Tipos de adherencia

Se ha intentado clasificar la adherencia de distintas maneras. En este capítulo vamos a intentar explicar las clasificaciones que más se utilizan actualmente.

En primer lugar, interesa conocer si la falta de adherencia es *intencionada* o *no intencionada*, porque *a priori* las estrategias planteadas para mejorar la adherencia serán distintas en cada caso. En la intencionada, hay una clara voluntad de no tomar la medicación por parte del paciente, mientras que la falta de adherencia no intencionada es el resultado de un olvido involuntario relacionado con la pérdida de memoria o autonomía del paciente, la complejidad del tratamiento, la falta de creación de rutinas y hábitos diarios, etc.⁹. El estudio de Gadkari y McHorney sugiere que la falta de adherencia no intencionada se ve influida por los mismos factores que la intencionada, es decir, las creencias del paciente sobre la medicación, especialmente la necesidad percibida de medicación y la percepción de medicación asequible económicamente¹⁰. De alguna manera, si el paciente no comprende la importancia y necesidad del tratamiento, será más difícil que se comprometa con la necesidad de una toma correcta de la medicación.



DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

La adherencia **primaria** y **secundaria** son dos aspectos distintos de la no adherencia al tratamiento. Se ha considerado como adherencia primaria la adherencia que ocurre cuando se le prescribe un nuevo tratamiento a un paciente y no llega ni tan siquiera a recoger la medicación en la farmacia. La adherencia secundaria sería la toma inadecuada de medicación una vez se recoge la medicación, que incluye tomar una dosis incorrecta, a horas incorrectas, olvidarse de tomar una o varias dosis (o aumentar la frecuencia de la dosis) y suspender el tratamiento demasiado pronto, bien dejando de tomarlo antes de la fecha recomendada por el médico, bien no obteniendo una nueva prescripción^{11,12}.

La adherencia y el cumplimiento son términos cuantificables, de forma que se habla de una «adherencia cuantitativa» cuando nos referimos a la cantidad de fármaco que toma el paciente respecto al teórico, es decir, la proporción de dosis tomada respecto al teórico. En cambio, no abordan otros aspectos de la toma «correcta» de la medicación o, lo que es lo mismo, la calidad de la toma o «adherencia cualitativa», como pueden ser la frecuencia de administración adecuada (adherencia al horario) o el cumplimiento de las restricciones alimentarias (tomar en ayunas o con comida grasa), entre otros. Tampoco se nos da información sobre el tipo de olvido: si es puntual, relacionado con los fines de semana o si son interrupciones de tratamiento (número de días completos que no se ha tomado la medicación).

Cuando se ha estudiado el período de seguimiento, se puede distinguir:

- **Incumplimiento parcial.** El paciente se adhiere al tratamiento en algunos momentos.
- **Incumplimiento esporádico.** Si el individuo incumple de forma ocasional (más habitual en los ancianos que olvidan tomas o toman dosis menores por miedo a efectos adversos).
- **Incumplimiento secuencial.** El paciente deja el tratamiento durante períodos de tiempo en los que se encuentra bien, pero lo restaura cuando aparecen síntomas (similar al concepto «vacaciones terapéuticas»).

- **Cumplimiento de bata blanca.** Si el paciente solo se adhiere cuando está cercana una visita médica. Esta actitud, junto con la anterior, se da en enfermedades crónicas como la hipertensión o la dislipemia.
- **Incumplimiento completo.** Si el abandono del tratamiento es de forma indefinida. Esta falta de adherencia es más frecuente en jóvenes con enfermedades crónicas, probablemente porque el beneficio del tratamiento se plantea a largo plazo y los gastos y posibles efectos adversos son inmediatos^{13,14}.

Toda esta información, en definitiva, establece el perfil de adherencia individual de un paciente.

ESTADO ACTUAL DE LA ADHERENCIA

El cumplimiento está relacionado con la efectividad, de forma que la adherencia ha de ser prácticamente perfecta para alcanzar el objetivo del tratamiento y, en definitiva, evitar las complicaciones derivadas de la progresión de la patología. Pero no es suficiente con alcanzar una buena adherencia inicialmente, es esencial mantenerla en el tiempo.

Tampoco se conoce la magnitud real del problema de la falta de adherencia. Se ha estimado que la adherencia en tratamientos crónicos es baja; de hecho, la OMS la sitúa en torno al 50 %, y otros estudios indican que la prevalencia de la no adherencia varía entre el 25 y el 50 %^{3,15}. En nuestro medio, en un estudio trasversal realizado en 2013 en 723 pacientes en tratamiento crónico en España, el 11 % de los pacientes refirió tener dificultades con la medicación, y solamente el 56 % se consideró adherente según el test de Morisky-Green¹⁶, dato muy próximo al indicado por la OMS y muy similar al de Núñez et al., en pacientes españoles polimedicados (con más de ocho medicamentos en su mayoría), mayores de 65 años, donde el porcentaje de cumplimiento con el test de Morisky-Green fue también del 51,7 %¹⁷.

Según la encuesta realizada por la National Community Pharmacists Association (NCPA), casi la

mitad de encuestados decía haber olvidado tomar la medicación; cerca de un tercio (31 %) no recogía la medicación prescrita; un 29 % abandonaba el tratamiento una vez iniciado y un 24 % tomaba menos de la dosis recomendada¹⁸.

Otro aspecto que se debe definir es el umbral óptimo de adherencia o el nivel de adherencia necesario para alcanzar los resultados terapéuticos adecuados. *A priori*, no hay un consenso claro al respecto y dependerá de la evidencia disponible en cada patología.

Así, en el paciente VIH+, el conocido estudio de Paterson et al., realizado con los primeros tratamientos antirretrovirales de gran actividad, mostró que eran necesarios niveles de adherencia superiores al 95 % para alcanzar la supresión virológica¹⁹. Estudios posteriores con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) concluyen que son suficientes niveles de adherencia superiores al 90 %²⁰. Un estudio posterior de Lima et al., en 2009, muestra que en una cohorte de 903 pacientes *naïve* que no habían sido tratados previamente e iniciaban el tratamiento antirretroviral desde el año 2000 al 2005 y con una mediana de seguimiento de 33 meses, la mortalidad fue 3,61 veces mayor en pacientes no adherentes (adherencia menor del 95 %) y en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, respecto a adherencias mayores o iguales al 95 % de las tomas y con idéntico tratamiento. Lo mismo ocurría en el grupo de pacientes con IP/r (3,25 veces más probabilidad de morir en los no adherentes que en los adherentes)²¹.

En muchos tratamientos crónicos, y especialmente por falta de datos, se considera aceptable una adherencia superior al 80 %^{22,23}.

Otro condicionante que se debe tener en cuenta a la hora de establecer el nivel de adherencia será el escenario clínico, de forma que es lógico pensar que sea más exigente en el inicio del tratamiento o tras múltiples fracasos y en situaciones donde las opcio-

nes terapéuticas estén muy reducidas, así como en situaciones especiales como embarazo y en enfermedades más graves.

Por lo tanto, si la adherencia es esencial para alcanzar los resultados en salud, esta debería ser prácticamente perfecta y, en el caso de tratamientos crónicos, debería mantenerse en el tiempo^{24,25}.

IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

La falta de adherencia tiene consecuencias clínicas, económicas y sociales importantes. Es un hecho que el incumplimiento afecta a la efectividad de los tratamientos, disminuyendo la probabilidad de éxito terapéutico, lo que puede propiciar un aumento de dosis o cambios a tratamientos más agresivos, de forma que se incrementan los riesgos y los costes. En esta línea, uno de los principios de la prescripción prudente nos alerta de este riesgo y afirma: «Ante un fracaso terapéutico se debe evitar prescribir más fármacos sin antes comprobar la adherencia del paciente al tratamiento».

El impacto de la no adherencia se podría clasificar en consecuencias de tipo clínico, económico y social.

Consecuencias clínicas

Estas dependerán del tipo de no adherencia; así, se pueden presentar dos formas de esta: que no se llegue a iniciar el tratamiento, con lo que las consecuencias clínicas que se podrán observar serían similares a las que aparecerían al seguir la enfermedad su curso natural, o que se interrumpa una vez iniciado, en cuyo caso las consecuencias dependerán fundamentalmente, por un lado, de la afección que se debe tratar (gravedad, cronicidad, curso sintomático o no y pronóstico) y, por otro, del medicamento, cuyas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas determinarán el grado de cobertura y de mantenimiento del efecto terapéutico.

Una adherencia óptima repercute en una mejora en la calidad y esperanza de vida, así como en el perfil



DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

de seguridad de los tratamientos y en la evolución de las enfermedades.

En este sentido, un seguimiento adecuado del tratamiento prescrito está relacionado con una menor probabilidad de recaídas y complicaciones secundarias, y una menor morbimortalidad; se observa una relación directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud.

A modo de ejemplo, en un estudio a nivel nacional en Estados Unidos en el que se estimaban 456 209 ± 68 940 (media ± desviación estándar) visitas relacionadas con la no adherencia, de estas el 29 % tuvo como consecuencia problemas de salud mental. El 20 % de los pacientes ingresó por causas relacionadas con la falta de adherencia, frente al 12,7 % que lo hizo por otras causas ($p < 0,0001$)²⁶.

Consecuencias económicas

En el documento del plan nacional estadounidense de 2007 («Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan»), se ha estimado que la baja adherencia supone un coste anual de aproximadamente 177 millones de dólares en costes sanitarios directos e indirectos, y el coste derivado de la pérdida de productividad relacionada con la salud resulta aún mayor que los costes directos²⁷. También hay estudios, como el visto anteriormente, que han relacionado la falta de adherencia con un mayor número de visitas a urgencias e incluso hospitalizaciones, además de relacionarla directamente con la mortalidad.

Un reciente estudio efectuado en la Unión Europea sitúa el coste de la no adherencia en España en torno a los 10 500 millones de euros, y unas 10 000 muertes podrían evitarse si la adherencia fuera la adecuada. Este mismo estudio cifra en 125 000 millones de euros el coste de la no adherencia en toda la Unión Europea y en 200 000 las muertes que podrían deberse al incumplimiento terapéutico²⁸.

En una revisión de Antares Consulting de 2013, la no adherencia se fija en un coste estimado a los Gobiernos europeos de 125 000 millones de euros anuales, y contribuye a unas 200 000 muertes prematuras de ciudadanos europeos cada año²⁹. En este trabajo, citando de una referencia previa del mencionado «Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan», se expone que uno de cada tres pacientes no retira la medicación prescrita, uno de cada dos pacientes olvida tomar su medicación, tres de cada diez pacientes dejan de tomar la medicación una vez iniciado el tratamiento y uno de cada cuatro pacientes toma una dosis inferior a la que le ha prescrito su médico²⁷.

Parece ser, por tanto, que una baja adherencia supone un incremento de hospitalizaciones, visitas a urgencias, pruebas complementarias y utilización de otros medicamentos, con el consiguiente aumento en los costes para el sistema sanitario, además del desaprovechamiento de recursos que supone la financiación de fármacos cuando no se llegan a tomar o no se toman de forma responsable. Este último aspecto no es baladí, ya que, en un entorno de precios creciente, el impacto económico de la no adherencia puede ser muy elevado. No hay medicación más cara que la que no se toma. En otro sentido está la dificultad en la evaluación de los resultados terapéuticos en relación con los observados en los ensayos clínicos, que quedarán falseados con pacientes poco adherentes.

La baja adherencia también es importante en otros medicamentos que habitualmente no se tienen en cuenta, como los anticonceptivos, que originan embarazos no deseados (y la consecuencia de abortos o nacimientos no esperados). Así, el incumplimiento con el tratamiento anticonceptivo oral produce en Estados Unidos 700 000 embarazos no deseados cada año³⁰.

El incumplimiento de las pautas terapéuticas produce una carga económica que debe reflejarse en las evaluaciones farmacoeconómicas. Sin embargo, raramente aparece recogido este concepto. La

incorporación de la medida del incumplimiento en las evaluaciones económicas no es habitual. Una revisión de la literatura (2001) recogió los estudios farmacoeconómicos que aplicaron análisis de sensibilidad a las tasas de cumplimiento, con el fin de analizar el impacto del incumplimiento en el coste-efectividad de diversos tratamientos farmacológicos. Debido a las diferencias existentes en la naturaleza de los resultados entre los distintos tratamientos, las medidas del incumplimiento y el horizonte temporal de los estudios analizados, fue imposible comparar la magnitud del impacto del incumplimiento entre las diferentes combinaciones de fármaco-enfermedad disponibles. De los estudios analizados se extrae la conclusión de que, si bien el impacto del incumplimiento en la eficacia es indiscutible y evidente, la repercusión en los costes varía considerablemente^{31,32}.

Farmaindustria ha desarrollado un modelo de Márkov para la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitus tipo 2 y la depresión mayor, con el objetivo de estimar los impactos sanitarios (menor incidencia de eventos adversos y muertes evitadas) y los impactos económicos (costes sanitarios directos evitados) derivados de incrementos en la adherencia³³.

El principal resultado del modelo de la enfermedad cardiovascular es que aumentar en 1 punto porcentual la adherencia supondría 1291 muertes menos y permitiría evitar 1108 eventos cardiovasculares. Si la mejora de la adherencia fuera de 10 puntos, se llegarían a evitar más de 8700 muertes y hasta 7650 eventos cardiovasculares, con un gasto sanitario directo evitable de 75 millones de euros.

En cuanto a los resultados para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mejorar en 1 punto porcentual la adherencia evitaría 21 000 exacerbaciones o agudizaciones y más de 1000 muertes. Si el aumento fuera de 10 puntos, se lograrían evitar 190 000 exacerbaciones, con un gasto sanitario directo evitable de 80 millones de euros. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2,

elegir en un punto el nivel de adherencia supondría evitar más de 1400 eventos, mientras que, si el incremento fuera de 10 puntos, se podría reducir el número de complicaciones y las muertes asociadas en 14 000 y 1600, respectivamente. Por último, en el análisis de la depresión mayor, la mejora en 1 y 10 puntos porcentuales de la adherencia evitaría más de 2500 y 25 000 recaídas, respectivamente.

Consecuencias sociales

En la falta de adherencia no son solo las implicaciones clínicas y económicas las importantes, sino indudablemente también las implicaciones sociales, poco valoradas y que varían según la medicación de que se trate.

Por poner un ejemplo, está el caso de la esquizofrenia, en la que la baja adherencia terapéutica reduce la efectividad de los tratamientos y causa un efecto directo en los costes debido a un aumento de las recaídas y rehospitalizaciones. Cabe destacar también que la carga social de esta enfermedad no controlada es elevada, tanto en el ámbito familiar como fuera de este.

Asimismo, debemos hacer hincapié en lo comentado de los fármacos anticonceptivos, con los embarazos no deseados, y el incremento de la morbimortalidad que acompaña a la falta de adherencia de medicamentos modificadores del curso de las enfermedades crónicas cardiovasculares como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, etc.

En el ámbito de los medicamentos de dispensación hospitalaria, como es el caso del tratamiento del VIH, un mal control de la enfermedad y el riesgo de transmisión de esta serían las consecuencias más evidentes. Así, en un reciente artículo, se correlaciona la falta de adherencia con el incremento de riesgo de transmisión sexual al tener conductas de riesgo³⁴.

Como conclusión, destacamos que la falta de adherencia tiene consecuencias clínicas, económicas y sociales muy importantes, que dan valor a la labor de mejora de esta.



DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definition. *Value Health* 2008;11:44-7.
2. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización: junio de 2008). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/recomendaciones-de-gesidasefh-pns-para-mejorar-la-adherencia-al-tratamiento-antirretroviral-junio-2008/>. Última consulta: agosto de 2017.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003.
4. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705.
5. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JI, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013;51(Suppl 3):S11-21.
6. Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepaz N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. *AIDS* 2010;24:2665-78.
7. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an international association of physicians in AIDS care panel. *Ann Intern Med* 2012;156:817-33.
8. Amico KR, Zuniga JM, Wilson IB, Gross R, Young B. Provider guidance for linking patients to antiretroviral therapy adherence interventions: Recommendations from an IAPAC advisory committee on adherence monitoring and support. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;12:79-83.
9. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44:1468-77.
10. Gadkari AJ, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really? *BMC Health Services Research* 2012;12:98.
11. Adams AJ, Stolpe SF. Defining and measuring primary medication nonadherence: development of a quality measure. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:516-23.
12. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication nonadherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010;25:284-90.
13. Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: a concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2014;19:159-67.
14. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sancristán J. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria* 2009;41:342-8.
15. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:35-44.
16. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del Día de la Adherencia del 2013. *Farm Hosp* 2015;39:109-13.
17. Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Aurióles E, Torres Verdú B, Lara Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedicados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Aten Primaria* 2014;46:238-45.

18. Take as directed: a prescription not followed. Research conducted by The Polling Company. National Community Pharmacists Association 2006;15.
19. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
20. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-63.
21. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *JAIDS* 2009;50:529-36.
22. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2011;19. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf. Última consulta: 29 de junio de 2016.
23. Megías Vericat JA, Monte Boquet E, Poveda Andrés JL. Adherencia: 100 preguntas más frecuentes. Madrid: Editores Médicos S.A. (EDIMSA); 2014.
24. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(Suppl 1):S79-87.
25. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med* 2011;171:1433-40.
26. Heaton PC, Tundia NL, Luder HR. U.S. Emergency Departments visits resulting from poor medication adherence: 2005-07. *J Am Pharm Assoc* 2013;53:513-9.
27. National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan. 2007. Disponible en: <http://www.bemedwise.org/docs/enhancingprescriptionmedicineadherence.pdf>. Última consulta: agosto de 2017.
28. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clin Esp* 2014;214:336-44.
29. Impacto económico de la no adherencia en los costes farmacéuticos. 2013. Disponible en: <https://www.antares-consulting.com/uploadsTPublicaciones2b4bd1b3f6c1cc790f69b63e4967770da8058dfe.pdf>. Última consulta: agosto de 2017.
30. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-9.
31. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001;10:601-15.
32. Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of non-compliance. Room for methodological improvement. *Health Policy* 2002;59:65-94.
33. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016. Disponible en: <http://static.correofarmacaceutico.com/docs/2016/11/25/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf>. Última consulta: agosto de 2017.
34. Kalichman SC, Cherry C, Kalichman MO, Washington C, Grebler T, Merely C, et al. HIV sexual transmission risks in the context of clinical care: a prospective study of behavioral correlates of HIV suppression in a community sample, Atlanta, GA, USA. *J Int AIDS Soc* 2015;18:19930.

ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

Olatz Ibarra Barrueta¹
Javier Sánchez-Rubio Ferrández²

¹Servicio de Farmacia. Hospital de Urduliz. OSI Uribe. Urduliz (Vizcaya).

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).



INTRODUCCIÓN

No siempre es fácil saber si el paciente está tomando la medicación correctamente o no; para ello se debería medir la adherencia de forma sistemática y continuada en la práctica asistencial con el objetivo de detectar así los casos de no cumplimiento o problemas de toma incorrecta de medicación e intervenir para corregirlos¹.

En el caso de tratamientos crónicos es aún más importante monitorizar la adherencia, para lo que es esencial conocer los diferentes métodos disponibles y las fortalezas y limitaciones de cada uno de ellos.

Los métodos para la valoración de la adherencia se han clasificado tradicionalmente como directos e indirectos, aunque a efectos prácticos queda algo obsoleta esta clasificación. Los directos se refieren a la determinación de concentraciones de fármacos en fluidos biológicos como sangre u orina. Otro método directo sería la medición de los resultados clínicos obtenidos, que supone que cuando se alcanza el resultado clínico esperado esto se asociaría con una adherencia óptima. En el caso del

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sería la carga viral plasmática y los linfocitos CD4+. No debe considerarse un método de estimación de la adherencia en sí, sino que más bien se debe analizar sistemáticamente junto con los métodos de medida de la adherencia de forma prospectiva.

Entre los métodos indirectos está la «valoración del profesional sanitario», que tiende a sobrestimar la adherencia, y es la utilizada cuando no se dispone de otro método. Se hace intuitivamente, pero resulta una valoración excesivamente subjetiva y no se debería emplear. Otros métodos indirectos usados habitualmente son los «dispositivos electrónicos», los «registros de prescripción y dispensación», el «recuento de medicación sobrante» y los «cuestionarios» o la adherencia autorreferida por el paciente^{2,3}.

La «terapia directamente observada», más que un método de medida, se consideraría una intervención o ayuda para mejorar la adherencia.

El método ideal de estimación de la adherencia debería ser sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz

de detectar cambios de adherencia en el tiempo y aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico. Pero en la realidad este método

ideal no existe; por ello, debemos conocer las limitaciones y fortalezas de cada uno de los métodos que aplicamos, tal y como se indican en la tabla 1.

Tabla 1

Métodos de estimación de la adherencia.

Método	Ventajas	Definición
Determinación plasmática	<ul style="list-style-type: none"> • Método directo de adherencia • Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta • Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco • Ventaja en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caro e invasivo • Los niveles pueden estar disminuidos por otras razones distintas a la no adherencia (por ejemplo, interacciones) • Información sobre adherencia reciente • No está estandarizada la recogida ni la interpretación
Registros de dispensación de farmacia	<ul style="list-style-type: none"> • Datos fáciles de obtener en organizaciones cerradas con dispensación únicas • Correlación moderada con resultados 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrestimación • No mide la frecuencia horaria • Asume que la recogida de medicación equivale a adherencia • No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.) • No es útil si la dispensación se realiza automáticamente o para períodos de tiempo largos
Recuento de medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo coste • Correlación moderada con resultados 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucho tiempo • Sobrestimación • Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación) • Asume que el paciente no almacena medicación
MEMS/ dispositivos electrónicos	<ul style="list-style-type: none"> • Buena correlación con resultados virológicos • Análisis de dosis y frecuencia de administración • Patrones de adherencia en el tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Muy caro • No disponible en muchos centros • Infraestimación • Vulnerable a fallos tecnológicos

Continúa.



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

Tabla
1

Continuación. Métodos de estimación de la adherencia.

Método	Ventajas	Definición
Cuestionario/ adherencia autorreferida	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo coste • Fácil de implementar • Correlación moderada con resultados • Permite investigar los motivos de la no adherencia • Mide la adherencia cualitativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Muchos cuestionarios, poco estandarizado • Sobrestimación de la adherencia • Sensibilidad baja • Información de la adherencia reciente (4 días, 30 días, etc.)

MEMS: *medication event monitoring systems*.

DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES DE FÁRMACOS

El método directo más empleado es la «determinación plasmática de fármacos». Se basa en la determinación de las concentraciones del fármaco o de sus metabolitos en un fluido biológico, habitualmente en plasma. Aunque la principal ventaja de este método sea su objetividad, presenta muchas e importantes limitaciones para su uso rutinario como método de medida de la adherencia. Entre ellas están la dificultad para establecer el rango óptimo, la escasez de estudios farmacocinéticos poblacionales, la variabilidad intra e interindividual y, sobre todo, que no está disponible en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones, con determinados fármacos (por ejemplo, los inmunosupresores) y también en casos de toxicidad o interacciones.

El objetivo de la monitorización de niveles es identificar concentraciones elevadas de los fármacos, potencialmente tóxicas; o bajas, potencialmente subterapéuticas, con el fin de optimizar su eficacia y minimizar su toxicidad. En el caso de los antirretrovirales, principalmente se ha realizado con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasas, ya que en el caso de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos la necesidad de fosforilación intracelu-

lar para ser activos limita la utilidad e interpretación de sus concentraciones plasmáticas, y su determinación es bastante más complicada⁴. De hecho, la revisión sistemática de la Cochrane encontró poca evidencia que apoyara el uso rutinario de la determinación plasmática de antirretrovirales⁵.

Por otro lado, las mediciones de las concentraciones plasmáticas, en general, representan una dosificación más reciente (por ejemplo, en 1-14 días previos, dependiendo de la sensibilidad del ensayo) y pueden ser sensibles al «efecto de bata blanca», donde la adherencia mejora transitoriamente antes de las visitas. Hay algunas alternativas a la determinación plasmática; por ejemplo, los niveles de difosfato de tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica, que transmiten información sobre la exposición durante períodos más largos (7-14 días), aunque procesar, aislar y contar las células es un procedimiento costoso y técnicamente difícil⁶. Otra opción es la determinación en muestra de gota de sangre seca, más fácil de recoger y procesar, utilizada hasta el momento con fármacos empleados en la profilaxis preexposición al VIH⁷.

Por último, el análisis de las concentraciones de fármaco en muestras pequeñas de pelo suscita gran interés. La ventaja radica en que la toma de muestra no es invasiva ni biopeligrosa y no requiere conservación en frío y en que los niveles del pelo reflejan la

absorción de la circulación sistémica entre semanas y meses. Por ejemplo, las concentraciones de cabello de tenofovir están fuertemente y linealmente relacionadas con la dosis, y los niveles de cabello de tenofovir y emtricitabina se correlacionan con el plasma y las concentraciones intracelulares⁹.

Otro método aún poco desarrollado consiste en determinar fármaco o excipientes en el aire exhalado. Así, en un estudio reciente, la detección del propulsor aerosolizado HFA-134a en la respiración humana exhalada después de la inhalación del medicamento para el asma puede ser útil para determinar el cumplimiento⁹. En este sentido, se han desarrollado excipientes como el 2-butanol que se pueden incorporar en la fabricación de productos farmacéuticos y pueden medirse en el aire exhalado, aunque su uso aún se restringe al ámbito de la investigación¹⁰.

DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS

Los dispositivos electrónicos son sistemas de control electrónico de apertura de los envases tipo *medication event monitoring system* (MEMS) o *electronic drug monitors* (EDM) (figura 1). Contienen un microprocesador en la tapa y registran la hora y el día en que se ha abierto el envase. Se considera un método relativamente objetivo y fiable, y tiene una alta correlación con la efectividad del tratamiento; por ello, se ha utilizado como referencia para establecer la validez de otros métodos. Se emplean en el ámbito de la investigación, especialmente como patrón de oro para validar otros métodos de adherencia^{2,11}.

Entre sus limitaciones están su elevado coste y la necesidad de tener que acondicionar la medicación en el dispositivo electrónico, por lo que normalmente se mide la adherencia a un único fármaco de todo el tratamiento del paciente y se extrapola este dato a todo el tratamiento. Otra característica es que exige la colaboración del paciente; se puede manipular y la apertura del envase no implica necesariamente la toma de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada

en el dispositivo. Por eso, normalmente se acompañan con un diario donde el paciente apunta la hora y día de la administración, así como las incidencias relacionadas con el dispositivo, para minimizar los errores de medida. También se ha postulado que puede intervenir e influir sobre la adherencia, sobretudo al principio de su utilización¹².

En una revisión reciente se comparaba la adherencia calculada por MEMS con otros métodos de medida y se concluyó que la mediana de adherencia de los otros métodos sobrestimaba la adherencia respecto al MEMS, concretamente en un 17 % en el caso de los cuestionarios y en un 8 % con el recuento de medicación sobrante¹³.

Una de las ventajas de los dispositivos electrónicos es la posibilidad de conocer el patrón de adherencia individual y aspectos concretos de la toma de la medicación, como es la adherencia al horario, dato imposible de calcular con otros métodos.

Conclusión

- No detecta motivos del incumplimiento.
- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.
- Mide la adherencia cualitativa (adherencia al horario y patrones de adherencia: número de días completos sin medicación, incumplimiento en fines de semana, problemas de adherencia asociados a la toma).
- Es el método que más se acerca a un patrón de oro.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja. Mayor sensibilidad para detectar al no adherente que los cuestionarios.
- Presenta sesgos de información: sesgo de interpretación de los datos por mal uso del dispositivo; por ejemplo, la retirada de más de una toma del envase se registra como una, y si se abre el envase más de una vez considera cada apertura como una toma. Para minimizar este sesgo, generalmente se acompaña de un diario donde se apuntan estas incidencias.



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

Figura 1 Diferentes modelos de dispositivos electrónicos



RECuento DE LA MEDICACIÓN SOBRANTE

Supone contar la medicación sobrante que trae el paciente y, por lo tanto, depende de su colaboración. Hay estudios que han demostrado relación entre el recuento de medicación sobrante y resultados clínicos^{14,15}, pero otros no^{16,17}.

Es un método barato y fácil que permite una medida cuantitativa y es objetivo, pero requiere tiempo y personal, y puede ser manipulado por el paciente. Asimismo, sobrestima la adherencia; no obstante, muchas veces se ha utilizado como patrón de oro.

Existen otras variantes: por ejemplo, el recuento de medicación sobrante sin aviso previo y en el domicilio del paciente, que se ha realizado en algunos estudios estadounidenses con el fin de minimizar el riesgo de manipulación del paciente¹⁸. Otra variante sería el re-

cuento de medicación por parte del paciente y su posterior notificación, que evidentemente también puede ser manipulado, al igual que otros métodos de medida de adherencia basados en la información facilitada por el paciente.

Conclusión

- No detecta motivos del incumplimiento.
- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.
- Es un método que se ha usado como patrón de oro.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja. Mayor sensibilidad para detectar al no adherente que los cuestionarios.
- Sesgos de información: sesgo de recogida de datos, es necesaria la colaboración del paciente.

REGISTROS DE DISPENSACIÓN DE FARMACIA

En general, los diferentes tipos de registros han sido ampliamente utilizados para medir la adherencia, especialmente por las aseguradoras estadounidenses. Concretamente, se han empleado los registros de prescripción¹⁹, los de dispensación y, más recientemente, incluso los registros de administración (dispositivos que generan un registro en el momento en el que el paciente se administra la medicación).

El dato obtenido por los registros de dispensación de farmacia resulta un método indirecto que supone que un paciente toma la medicación que se le dispensa. Es un método factible en los sistemas de salud donde se dispone de los datos de dispensación. Exige que la dispensación se realice de forma centralizada por un único dispensador o disponer de toda la información sobre las dispensaciones. En concreto, se usa considerablemente para calcular la adherencia a los medicamentos de dispensación hospitalaria, donde la dispensación se realiza de forma centralizada en las farmacias de los hospitales^{20,21}. Es relativamente económico y permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimien-

to longitudinal de los pacientes. Se ha demostrado una buena correlación entre la adherencia medida por este método y los resultados clínicos. Se ha visto una buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad también en pacientes VIH+²²⁻²⁶.

Con los registros de dispensación se calcula la «tasa de posesión de la medicación» o *medication possession ratio*, utilizando las fechas de dispensación. Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación tal y como se indica en la fórmula siguiente: porcentaje (%) de tasa de posesión de la medicación = número de unidades totales dispensadas/número de unidades totales teóricas prescritas en ese intervalo de tiempo × 100.

Se recomienda estudiar, como mínimo, períodos de tres meses en fases iniciales del tratamiento y de seis meses en fases más avanzadas²⁷.

Sus principales limitaciones son, por un lado, que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto (de hecho, la tendencia a acumular la medicación sobrestima la adherencia con este método) y, por otro lado, que la movilidad de los pacientes y compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración, infra o sobrestimando la adherencia.

El estudio de De Boer et al. es muy interesante, porque evidencia la importancia de considerar la medicación sobrante del paciente en el cálculo de adherencia por registro de dispensación de farmacia. El estudio se realizó en 201 pacientes de Ámsterdam y se valoró la adherencia en los 90 días previos a la determinación de la carga viral. Se calculó la adherencia por los registros de dispensación de farmacia y se consideró la medicación sobrante y la información sobre la prescripción. El porcentaje de pacientes que se clasificó incorrectamente como no adherente (estimando un umbral de adherencia del 95 %) fue del 2 % cuando se tenía en cuenta la medicación sobrante y del 24 % cuando no. Tam-

bién se constata que considerar o no la información sobre la prescripción en este estudio no supuso un cálculo erróneo de la adherencia²⁸. En este mismo estudio, no se detectaron diferencias al usar la adherencia media de todo el tratamiento o la adherencia a un único fármaco (un fármaco clave o el fármaco con menor adherencia) en la predicción de la carga viral.

Conclusión

- No detecta motivos del incumplimiento.
- No detecta adherencia cualitativa: adherencia al horario, patrones de adherencia.
- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.
- Período de tiempo de monitorización de tres meses en los inicios de tratamiento y de seis meses en la continuación de tratamiento.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja.
- Sesgos de información: el paciente comparte medicación, suspensión del tratamiento, dispensación no centralizada, etc.

El proyecto de la receta electrónica impulsado por el Departamento de Salud del País Vasco permite disponer de forma centralizada de todos los datos de dispensación de la medicación prescrita al paciente. A partir de los datos de la cantidad de medicación dispensada en la farmacia comunitaria del País Vasco o impresa en caso de desplazamiento del paciente a otra comunidad, se estima el porcentaje de posesión de la medicación de los tratamientos crónicos como medida de adherencia, que se debe contrastar en la entrevista clínica con el paciente.

CUESTIONARIOS O ADHERENCIA AUTORREFERIDA

Los cuestionarios para medir la adherencia son el método más comúnmente empleado, ya que resultan sencillos, requieren pocos recursos, son asequibles y adaptables a las características de cada centro. En su aplicación, se pide a los encuestados que



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

caractericen su propio comportamiento respecto a la adherencia a la medicación. Aparte de las preguntas relacionadas con el número de tomas olvidadas, que intentan cuantificar el grado de adherencia, existen otras que intentan valorar la calidad de la toma (adherencia al horario, relación con comidas, motivos de no adherencia, etc.)^{29,30}. Se pueden administrar a través de entrevistas estructuradas, mediante evaluación *online* o incluso a través de sistemas de respuesta de voz. Se diseñaron para minimizar las limitaciones de otros métodos autorreferidos mediante la estandarización de la medida de la adherencia³¹.

Los tres componentes primarios de la mayoría de estas herramientas son las preguntas en sí mismas, el período de memoria y las opciones de respuesta. Estos tres elementos se manejan de manera diferente en los distintos cuestionarios. Así, existen medidas basadas en el recuento, que piden a los encuestados que informen del número de dosis de medicamentos perdidas o tomadas en un cierto intervalo, mientras que las medidas de estimación piden a los encuestados que caractericen su grado general de ejecución del régimen en términos de calificaciones o escalas analógicas visuales. El número de ítems incluidos puede variar mucho y refleja el grado en que la medida está tratando de capturar diversos factores relacionados con la adherencia, tales como razones de no adherencia³².

Los cuestionarios se clasifican como tipo Morisky-Green (la adherencia es una variable dicotómica y el paciente se considera adherente o no, según responda a las preguntas); tipo dosis omitidas (intentan cuantificar la adherencia o conocer el número de dosis no tomadas) y mixtos (intentan recoger ambos tipos de información).

Algunas medidas se han validado en múltiples enfermedades crónicas, pero la mayoría se ha validado en una sola. Por otro lado, los datos de validez disponibles para cada medida también varían en intensidad y alcance. Las principales limitaciones son la subjetividad, el sesgo de memoria (por ello solo

mide la adherencia en un período de tiempo corto, no más de 30 días) y el sesgo de respuesta (pues el paciente tiende a responder lo que se espera de él), así como la falta de habilidades de comunicación de los entrevistadores o un bajo nivel de alfabetización del paciente. Otra de sus limitaciones es que no detecta la adherencia no intencionada, es decir, los olvidos no conscientes.

A pesar de todo ello, es uno de los métodos más utilizado, pero existe una amplia variedad de cuestionarios que presentan una gran heterogeneidad. Por ello, interesa que el cuestionario seleccionado esté validado en la población y la patología que se va a estudiar.

En una revisión reciente, los autores encontraron hasta 43 escalas validadas de adherencia autorreferida. Estas escalas pueden medir:

- Comportamientos relacionados con la toma de medicamentos, como las dosis olvidadas o la frecuencia de recogida de medicación.
- Barreras a la adherencia, como la tendencia a olvidar, razones específicas de la enfermedad, complejidad del régimen o efectos secundarios de los medicamentos.
- Creencias asociadas con la adherencia, como las preocupaciones personales sobre la seguridad de la medicación o la necesidad de seguir el régimen prescrito.

Por otro lado, la definición de no adherencia varía según los autores y las patologías. En general, se establece un valor de corte recomendado, de manera que los pacientes que están por encima se consideran adherentes. Sin embargo, otras escalas clasifican el grado de adherencia en lugar de definir un punto de corte absoluto. La lógica de la clasificación puede estar determinada por los resultados clínicos o la pericia del investigador³³.

En la tabla 2 se recogen las características de alguno de los cuestionarios más usados en enfermedades crónicas, entre los que podemos citar³⁴ los que se detallan a continuación.

**Tabla
2**

Ejemplos de cuestionarios de adherencia auto comunicada³⁴.

Patología	Medida	Ítems	Período	Validez
Generales	<i>Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)</i>	12	No especificado	α de Cronbach = 0,81
	<i>Brief Medication Questionnaire (BMQ)</i>	9	Semana pasada	Sensibilidad del 80 % y especificidad del 100 % Buena relación con MEMS
	<i>Medication Outcomes Study (MOS)</i>	5	4 semanas	Alta consistencia interna
	<i>Medication Adherence Scale (MAS)</i>	32 (conocimientos, actitudes y barreras)	No especificado	α de Cronbach = 0,85
	<i>Medication Management Instrument for Deficiencies in the Elderly (MedMalDE)</i>	20	No especificado	α de Cronbach = 0,71 Sensibilidad del 68 % y especificidad del 83 %
	<i>4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)</i>	4	No especificado	Sensibilidad del 81 % y especificidad del 44 %
	<i>8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)</i>	8	No especificado	Sensibilidad del 93 % y especificidad del 53 %
Asma	<i>4-item Adherence Questionnaire for Asthma Inhaler Adherence</i>	4	No especificado	
Virus de la inmunodeficiencia humana	<i>ACTG Adherence Questionnaire</i>	1-5	4 días-1 mes	Relación significativa con carga viral
	<i>Self-Reported Adherence (SERAD) questionnaire</i>	3 componentes (segunda parte con 13 ítems sobre razones de no adherencia)	Semana/mes/3 meses	Alta concordancia con MEMS (75 %) y recuento de comprimidos (71 %)

Continúa.



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

**Tabla
2**

Continuación. Ejemplos de cuestionarios de adherencia autocomunicada³⁴.

Patología	Medida	Ítems	Período	Validez
	<i>Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)</i>	6	Día/semana/fin de semana/3 meses	Alta sensibilidad (72 %) y especificidad (91 %). Alta consistencia interna e interobservador
Hipertensión	<i>Brief Adherence Self-Report Questionnaire</i>	6	No especificado	Sensibilidad del 46 % y especificidad del 66 %
	<i>Hill-Bone Scale</i>	14	No especificado	α de Cronbach = 0,74-0,84
	<i>Voils Measure of Extent and Reasons for Medication Non Adherence</i>	3 (grado de adherencia) + 21 (razones de no adherencia)	Últimos 7 días	El grado de adherencia se relaciona con la presión sistólica y diastólica
Inmunosupresión	<i>Frazier Noncompliance Inventory (FNI)</i>	11	No especificado	Asociación con el recuento de comprimidos
	<i>Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS)</i>	4	No especificado	Asociación con niveles séricos de inmunosupresores
Salud mental	<i>Brief Adherence Rating Scale (BARS)</i>	4	Último mes	Buena sensibilidad (73 %) y especificidad (71 %)
	<i>Tablets Routine Questionnaire (TRQ)</i>	2 (dificultades para tomar la medicación) + 4 (dosis olvidadas)	Última semana/mes	Relación con los niveles séricos de litio
Esclerosis múltiple	<i>Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ)</i>	30 (barreras, efectos adversos y estrategias de afrontamiento)	28 días	
Osteoporosis	<i>Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment (ADEOS-12)</i>	12	No especificado	Las puntuaciones entre 16 y 20 se relacionan con el abandono de la medicación

ACTG: AIDS Clinical Trials Group; MEMS: *medication event monitoring system*.

Cuestionarios

Test de Haynes-Sackett

Cuestionario de cumplimiento autocomunicado³⁵: «La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?».

Si la respuesta es afirmativa, se solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un período de tiempo (por ejemplo, los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado. Se considera buena la adherencia en aquel paciente que declara haber tomado una cantidad de comprimidos > 80 % y < 110 % de los prescritos.

Test de Morisky-Green (tabla 3)³⁶

- «¿Se le olvida alguna vez tomar sus medicinas?»
- «¿Es usted cuidadoso con las horas de tomarlas?»
- «Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?»
- «Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla?»

Cualquier respuesta no adecuada (no, sí, no y no), se considerará indicativa de falta de adherencia.

Originalmente, se ha estudiado en pacientes con hipertensión y, posteriormente, se ha validado en múltiples patologías crónicas y distintos idiomas. Es una de las escalas más empleadas en la investigación.

También existe un cuestionario desarrollado a partir del del Morisky-Green original con otras preguntas adicionales (en total ocho), con la idea de obtener más información para entender el comportamiento de la adherencia. Este cuestionario, *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8), se ha validado en población española e incluso en patología psiquiátrica^{37,38}.

Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)

Este cuestionario consta de 6 ítems. Los cuatro primeros son similares a los del MMAS-4. Se ha validado en población española para pacientes con VIH y también en trasplante renal³⁹.

Brief Medication Questionnaire (BMQ)

Este cuestionario explora tanto los comportamientos como las barreras para la adherencia. Se ha validado en diabetes e hipertensión⁴⁰.

Consta de tres partes que evalúan, respectivamente, la forma en que los pacientes tomaron cada uno de sus medicamentos en la semana pasada (5 ítems), las creencias acerca de la eficacia del fármaco y los efectos adversos (2 ítems) y las dificultades para recordar el régimen de medicación (2 ítems)⁴¹.

El cuestionario permite la autoadministración y evaluar los regímenes complejos y necesita un escaso entrenamiento del profesional, por lo que es muy popular entre los profesionales de la salud⁴².

Brief Adherence Rating Scale (BARS)

Cuestionario validado en esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos.

Medication Adherence Rating Scale (MARS)

Este cuestionario está validado y se utiliza en psiquiatría. Esta herramienta determina tanto las barreras para una correcta adherencia como las creencias. Su uso está limitado a pacientes con enfermedad mental crónica.

Escala de Hill-Bone

Su generabilidad es limitada, ya que se dirige exclusivamente a pacientes con medicación antihipertensiva⁴³. El test consiste en tres subescalas: com-



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

**Tabla
3**

Interpretación de los test *4-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-4) y *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8).

MMAS-4	MMAS-8
1) Do you ever forget to take your medicine?	1) Do you ever forget to take your pills?
2) Are you careless at times about taking	2) People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your medicine?
3) Sometimes if you feel worse when you take the medicine, do you stop taking it?	3) Have you ever cut back or stopped taking your medicine without telling your doctor because you felt worse when you took it?
	4) When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine?
	5) Did you take all your medicine yesterday
4) When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?	6) When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medicine
	7) Taking medicine every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hasled about sticking to your treatment plan?
	8) How often do you have difficulty remembering to take all your medicine _A. Never/rarely _B. Once in a while _C. Sometimes _D. Usually _F. All the time

Adherence	MMAS-4 Score	MMAS-8 Score
High adherence	0	0
Medium adherence	1-2	1-2
Low adherence	3-4	3-8

portamiento respecto a la toma de medicación, capacidad para mantener las citas e ingesta de sodio. Este cuestionario ha demostrado una alta consistencia interna, especialmente en población de raza negra⁴⁴.

Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)

Está compuesto por 13 ítems que se evalúan mediante una escala tipo Likert de 3 puntos. Está centrado en la eficacia autopercebida y se caracteriza por una alta consistencia interna. Se considera una excelente herramienta para la medida de adherencia en el manejo de enfermedades crónicas. Como inconveniente, su extensión hace que sea más difícil de aplicar en la práctica clínica⁴⁵.

Conclusión

- Sesgo de memoria: se resuelve utilizando un período de tiempo reciente y corto. Preguntas concretas y de información más precisa referida a unos pocos días previos y preguntas más generales con información menos específica referida a un período de tiempo mayor.
- Sesgo de respuesta, sesgo de empatía: los pacientes tienden a responder de forma conveniente.
- Sesgos de comprensión de las preguntas.
- Cuestionarios que utilizan un período de tiempo menor de 7 días no pueden calcular de forma fiable la adherencia cuantitativa.
- No detecta el incumplimiento no intencionado.
- Dificilmente discrimina diferencias pequeñas de no adherencia. Medida del número de dosis omitidas poco precisa.
- Sensibilidad baja, buena especificidad.

Además de los métodos de estimación citados, se están desarrollando nuevos métodos más sofisticados, como puede ser el uso de aplicaciones a través de los móviles para monitorizar la adherencia⁴⁶.

SELECCIÓN DEL MÉTODO Y COMBINACIONES DE MÉTODOS

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia proporcionan valores sobrestimados de adherencia, mientras que los sistemas electrónicos tipo MEMS proporcionan valores infraestimados. El problema derivado de la sobrestimación es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, con lo que se pierde la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

Debido a las limitaciones que presenta cada uno de los métodos, se recomienda combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible^{47,48}. Según las recomendaciones GESIDA de adherencia de 2008, se considera aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral. Y en un contexto de estudio clínico que pueda incluso incluir intervenciones para la mejora de la adherencia, se han utilizado al menos uno de los métodos considerados más objetivos: MEMS, determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos o recuento de medicación sobrante⁴⁹. De la misma manera, las recomendaciones de la International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC)⁵⁰ aconsejan los cuestionarios y los registros de dispensación de farmacia de forma rutinaria, y no así las concentraciones de fármaco, el recuento de medicamento sobrante y los MEMS.

En el año 2004 se realizó una encuesta para conocer la situación de la atención farmacéutica al paciente con VIH en España²⁰. De los 68 hospitales que contestaron la encuesta, el 81 % monitorizaba la adherencia, pero solo la mitad de forma sistemática y con una frecuencia mensual o trimestral. El método más utilizado fue el registro de dispensación, habitualmente como método único; pero un 23-29 % combinaba varios métodos, tal y como se confirma en un estudio posterior²¹.



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

A la hora de seleccionar un método, hay que tener en cuenta el objetivo que buscamos. Si queremos medir la adherencia longitudinal, es necesario disponer de métodos de medida que nos calculen la adherencia en un intervalo de tiempo amplio (por ejemplo, los registros de dispensación de farmacia y los dispositivos electrónicos tipo MEMS). Si queremos una medida puntual de adherencia (por ejemplo, lo que ha ocurrido el mes previo, como puede ser en un inicio o cambio de tratamiento), nos será de mayor utilidad un cuestionario. Si por el contrario queremos conocer características de la no adherencia, necesitaremos cuestionarios con preguntas cualitativas, que evalúen el tipo de olvido, relacionado o no con los fines de semana, la tole-

rancia, los olvidos puntuales o número de días sin tomar la medicación, etc.

En esta misma línea, Pearson et al. hacen una reflexión sobre el método de medida que se debe utilizar⁵¹. Recomiendan la medida de adherencia continua frente a la categórica, porque presenta un mayor poder estadístico y ha demostrado explicar la mayoría de la varianza en la carga viral plasmática. Asimismo, se prefiere una adherencia promedio de múltiples medidas frente a una medida única de la adherencia. Por último la combinación de la adherencia obtenida por varios métodos explica mejor la varianza de la carga viral que el dato obtenido con un solo método.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009.
2. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(Suppl 1):S79-87.
3. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother* 2009;43:413-22.
4. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(Suppl 1):S89-96.
5. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007268.
6. Gandhi M, Glidden DV, Liu A, Anderson PL, Horng H, Defechereux P, et al. Strong correlation between concentrations of tenofovir (TFV) emtricitabine (FTC) in hair and TFV diphosphate and FTC triphosphate in dried blood spots in the iPrEx Open Label Extension: implications for pre-exposure prophylaxis adherence monitoring. *J Infect Dis* 2015;212:1402-6.
7. Castillo-Mancilla JR, Zheng JH, Rower JE, Meditz A, Gardner EM, Predhomme J, et al. Tenofovir, emtricitabine, and tenofovir diphosphate in dried blood spots for determining recent and cumulative drug exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:384-90.
8. Liu AY, Yang Q, Huang Y, Bacchetti P, Anderson PL, Gin C, et al. Strong relationship between oral dose and tenofovir hair levels in a randomized trial: hair as a potential adherence measure for pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS One* 2014;9:e83736.
9. Shin HW, Barletta B, Yoonessi L, Meinardi S, Leu SY, Radom-Aizik S, et al. Quantification of aerosol hydrofluoroalkane HFA-134a elimination in the exhaled human breath following inhaled corticosteroids administration. *Clin Transl Sci* 2015;8:445-50.
10. Dennis D. Novel technologies and assays for adherence assessment and support. SMART®: a breath-based technology to definitively document adherence to HIV medications (oral and microbicide gels). In IAPAC 8th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence. Miami, Estados Unidos, 2 de junio de 2013.
11. Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM, Bobbaers H, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Diagnostic value of different adherence measures using electronic monitoring and virological failure as reference standards. *AIDS Pat Care STD* 2008;22:1-9.
12. Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM, Van Wijngaerden E. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV-patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:247-8.
13. McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *AIDS* 2003;17:1763-7.
14. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *JAMA* 2000;283:205-11.



ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA.

15. Donnell DJ, Baeten M, Hong T, Lingappa JR, Mujugira A, Nakku-Joloba E, et al. Correlation between pill counts and biologic effects in an HIV-1 prevention clinical trial: implications for measuring adherence. *AIDS Behav* 2013;17:632-9.
16. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006;367:1335-42.
17. Baisley K, Baeten JM, Hughes JP, Donnell DJ, Wang J, Hayes R, et al. Summary measures of adherence using pill counts in two HIV prevention trials: the need for standardisation in reporting. *AIDS Behav* 2013;17:3108-19.
18. Moss AR, Hahn JA, Perry S, Charlebois ED, Guzman D, Clark RA, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1190-8.
19. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication nonadherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010;25:284-90.
20. Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente VIH en España. *Farm Hosp* 2008;32:196-203.
21. Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la atención farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto Origen. *Farm Hosp* 2014;38:89-99.
22. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1107-10.
23. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity and applications. *J Clin Epidemiol* 1997;50:105-16.
24. Gross R, Yip B, Lo Re III V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006;194:1108-14.
25. Hong SY, Jerger L, Jonas A, Badi A, Cohen S, Nachege JB, et al. Medication possession ratio associated with short-term virologic response in individuals initiating antiretroviral therapy in Namibia. *PLoS One* 2013;8:e56307.
26. Fairley CK, Permana A, Read TRH. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Medicine* 2005;6:366-9.
27. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis* 2011;52:493-506.
28. De Boer IM, Prins JM, Sprangers MAG, Nieuwkerk PT. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:635-40.
29. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response. A meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:445-8.
30. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 2006;10:227-45.

31. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21:1074-90.
32. Berg KM, Wilson IB, Li X, Arnsten JH. Comparison of antiretroviral adherence questions. *AIDS Behav* 2012;16:461-8.
33. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:427-45.
34. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med* 2015;5:470-82.
35. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca* 2011;19. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf. Última consulta: 29 de julio de 2017.
36. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
37. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008;10:348-54.
38. De las Cuevas C, Peñate W. Propiedades psicométricas de la escala Morisky de adherencia a los medicamentos (MMAS-8-ítems) en pacientes psiquiátricos ambulatorios. *Int J Clin Health Psychol* 2015;15:121-9.
39. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-13.
40. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;14:1-24.
41. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* 2003;2011;51:90-4.
42. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113-24.
43. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-7.
44. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:90-6.
45. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas* 2007;15:203-19.
46. Swendeman D, Comulada WS, Ramanathan N, Lazar M, Estrin D. reliability and validity of daily self-monitoring by smartphone application for health-related quality-of-life, antiretroviral adherence, substance use, and sexual behaviors among people living with HIV. *AIDS Behav* 2015;19:330-40.
47. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:484-90.
48. Llabre M, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement

ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA.



model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV-positive adults. *AIDS Pat Care STD* 2006;20:701-11.

49. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización: junio de 2008). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf. Última consulta: 1 de julio de 2017.
50. Amico KR, Zuniga JM, Wilson IB, Gross R, Young B. Provider guidance for linking patients to antiretroviral therapy adherence interventions: recommendations from an IAPAC advisory committee on adherence monitoring and support. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;12:79-83.
51. Pearson CR, Simoni JA, Hoff P, Kurth AE, Martin DP. Assessing antiretroviral adherence via electronic drug monitoring and self-report: an examination of key methodological issues. *AIDS Behav* 2007;11:161-73.

FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

Nuria Rudi Sola¹

María Fernández-Pacheco García-Valdecasas²

¹Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers.
Granollers (Barcelona).

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid).



INTRODUCCIÓN

La falta de adherencia al tratamiento es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, sobre todo cuando hablamos de enfermedades crónicas. Se estima que un 20-50 % de los pacientes no toma correctamente su medicación¹,

aunque este porcentaje varía según la patología de que se trate.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)², las consecuencias de una adherencia inadecuada

Tabla
1

Consecuencias de la falta de adherencia al tratamiento.

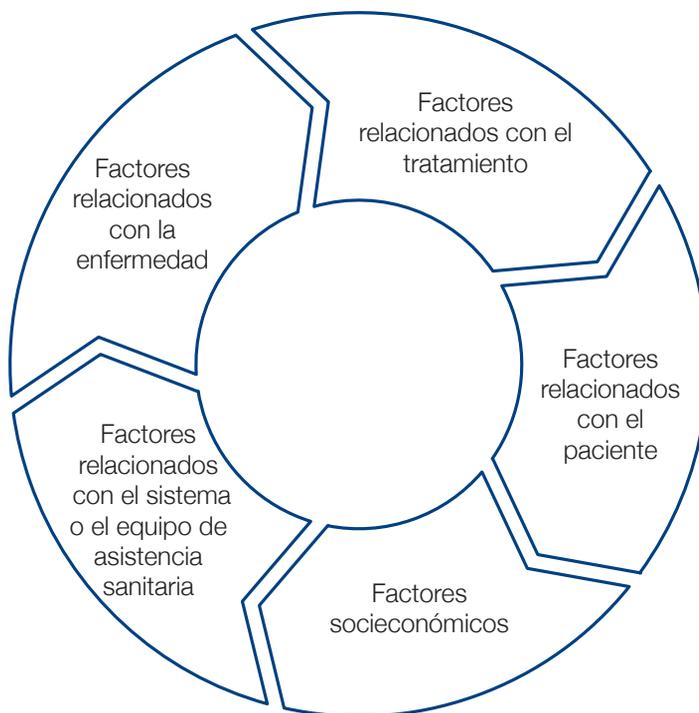
Empeora la calidad de vida de la persona
Impide el control de la enfermedad
Genera una mayor probabilidad de recaídas y agravamiento
Puede inducir a la aparición de efectos secundarios o intoxicaciones
Puede conducir las posibilidades de fallecimiento
Supone un incremento de los recursos sociosanitarios
Tratamientos ineficaces por la aparición de resistencias o favorecer la mayor virulencia de la enfermedad



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

Figura 1

Factores relacionados con la adherencia terapéutica según la Organización Mundial de la Salud.



son diversas: fracaso terapéutico, ineficiencia del tratamiento, aparición de resistencias, empeoramiento del estado clínico del paciente, incremento de las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones, abandonos del tratamiento, etc. En resumen, aumento del gasto sanitario y, por lo tanto, lo considera un problema de salud pública debido a las consecuencias negativas que causa (tabla 1). La falta de adherencia es un proceso complejo, multifactorial, influido por factores que dependerán de la situación clínica del paciente, el tratamiento, su entorno personal y el entorno sanitario (figura 1).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

Haynes et al. identificaron en una revisión más de 250 factores que pueden influir en la adherencia a medica-

mentos. Según los autores, la adherencia se trata de un proceso complejo que afecta a todos los agentes del sistema sanitario y cuyo resultado final depende de la interrelación de diversos factores.

De entre todas ellas, la variable que consideraron más significativa fue la relación médico-paciente. Según los autores, los factores que influían en el comportamiento del paciente fueron:

- La calidad de la comunicación médico-paciente.
- La empatía o la capacidad del médico de reconocer que su paciente sufría.
- La capacidad para motivar al paciente a cumplir las pautas terapéuticas.
- La receptividad del médico para compartir con el paciente la responsabilidad del tratamiento³.

**Tabla
2**

Principales predictores de baja adherencia al tratamiento.

Complejidad del tratamiento, politerapia y dosis múltiples diarias
Temor a los efectos adversos de la medicación
Falta de confianza en el beneficio del tratamiento por parte del paciente
Falta de conocimiento de la enfermedad por parte del paciente
Deterioro cognitivo
Presencia de problemas psicológicos, particularmente depresión
Enfermedad asintomática, crónica
Inadecuada relación entre médico y paciente
Atención fragmentada: falta de coordinación entre distintos prescriptores
Seguimiento inadecuado o ausencia de plan terapéutico al alta
Inasistencia a las citas programadas
Dificultades para acceder a la asistencia o a los medicamentos
Coste de la medicación

Estos factores pueden ser **modificables** y **no modificables**. Entre los no modificables (aquellos sobre los que no podemos actuar), estarían las características demográficas y psicosociales del paciente o la naturaleza de la enfermedad que se ha de tratar. Se sabe, por ejemplo, que los pacientes con edades entre 65 y 75 años y con buena capacidad cognitiva son mejores cumplidores que otros adultos jóvenes, o que las enfermedades silentes crónicas registran una menor adherencia que las enfermedades crónicas sintomáticas, ya que, al tratarse, en

estas últimas el enfermo puede observar una clara mejoría de sus síntomas.

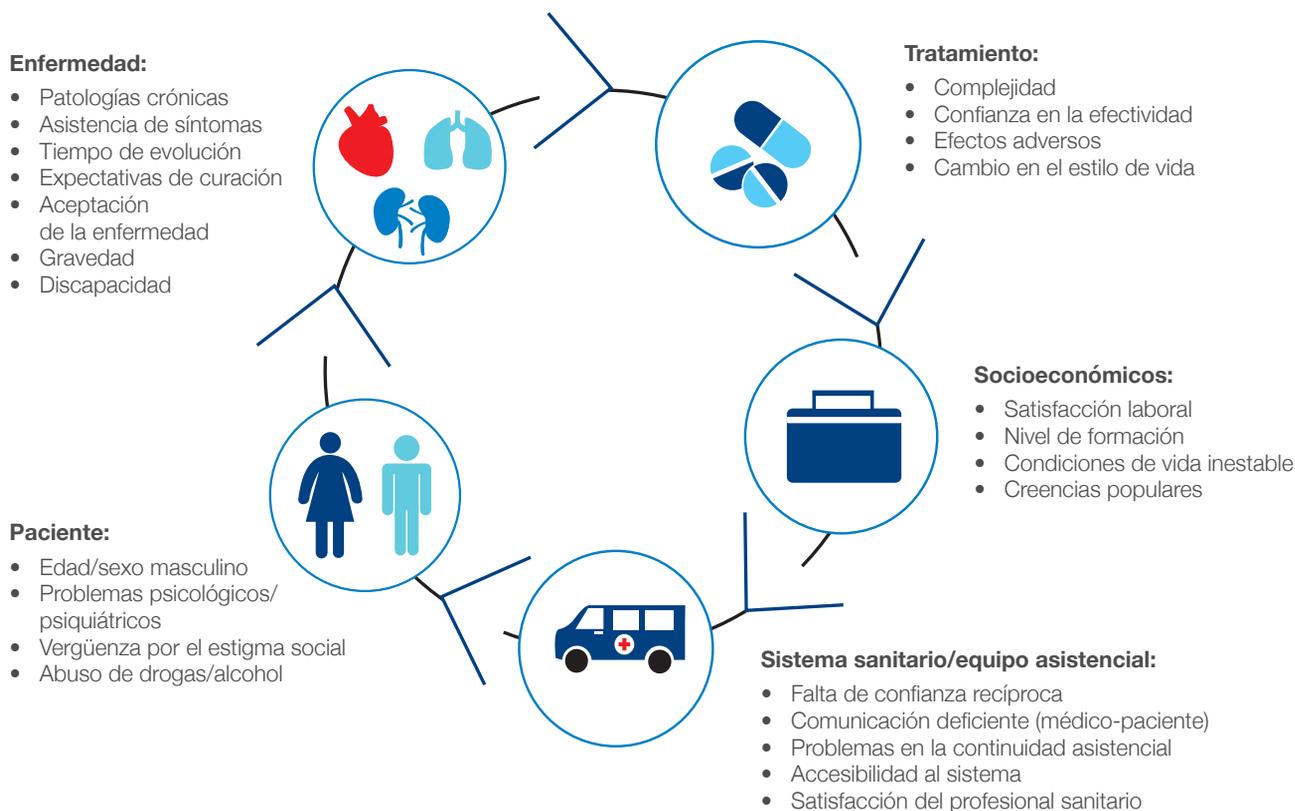
En cambio, sí podemos actuar sobre los factores modificables, como son los relacionados con el tratamiento farmacológico o la capacitación y motivación del equipo asistencial. Son ejemplos: disminuir el número de medicamentos prescritos, reducir la frecuencia de administración diaria, mejorar la relación de confianza médico-paciente y facilitar la participación de otros profesionales de la salud (tabla 2).



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

Figura 2

Factores relacionados con la falta de adherencia.



Las situaciones en las que se puede observar una falta de adherencia al tratamiento farmacológico son diversas. Algunas son consecuencia de **actos involuntarios**, como olvidos o confusiones (falta de adherencia no intencionada), pero otras son consecuencia de **actos voluntarios**, como dejar de tomar la medicación por decisión propia (falta de adherencia intencionada). Los motivos que llevan a tomar esta decisión a los pacientes son diversos: temor a las reacciones adversas, percepción de ausencia de mejoría o de curación con el tratamiento, creer

que la medicación es innecesaria o excesiva, etc. La falta de adherencia, sea intencionada o no, es un problema complejo, influido por múltiples factores, y cuyo abordaje debe empezar con la identificación de los factores que la justifican, para después diseñar estrategias individualizadas que permitan corregir el problema y evitar sus graves consecuencias.

Los factores que influyen en la falta de adherencia se pueden clasificar según estén relacionados con el paciente o sus características socioeconómicas, con

la patología, con el sistema sanitario o con el equipo asistencial (la relación médico-paciente) o con el propio tratamiento (figura 2). Son de especial trascendencia aquellos factores que podemos alterar o modificar en la práctica clínica.

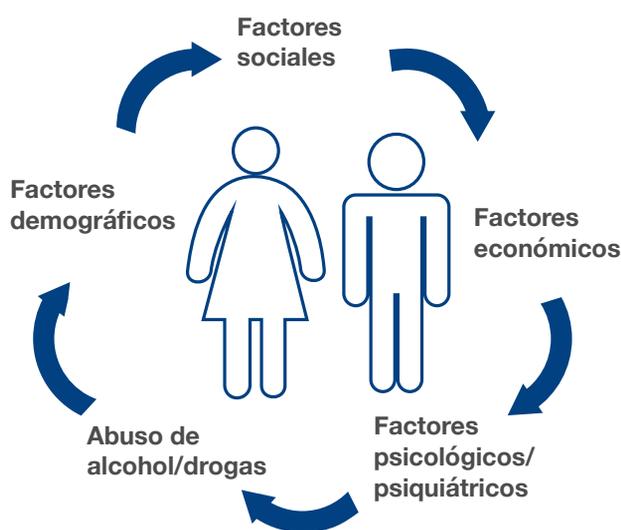
Factores relacionados con el paciente (figura 3)

Factores sociales, demográficos y económicos

Entre estos factores estarían: edad, sexo, raza, nivel cultural, situación laboral o económica y apoyo familiar.

Las **características demográficas** no se han analizado conjuntamente en los estudios disponibles, por lo que es difícil extraer conclusiones. No obstante, en general los estudios que evalúan la procedencia del paciente (medio rural frente a urbano) no encuentran diferencias entre adherencias al tratamiento⁴.

Figura 3 Factores relacionados con el paciente.



Factores a los que la OMS² atribuye un efecto considerable son: el estado socioeconómico deficiente, la pobreza, el bajo nivel educativo, la disfunción familiar, el desempleo, la falta de redes de apoyo social efectivas, las condiciones de vida inestables, la lejanía del centro de tratamiento, el coste elevado del transporte, el elevado coste de la medicación, la existencia de situaciones ambientales cambiantes, la cultura y las creencias populares acerca de la enfermedad.

La **raza**, con frecuencia, constituye un factor predictivo de la adherencia terapéutica según la etnia a la que pertenece el paciente; además, es independiente de si los miembros de una raza particular viven en su país de origen o en otro sitio como inmigrantes. A menudo, las **creencias culturales** son la razón subyacente de estas diferencias raciales, pero no con menos frecuencia las desigualdades sociales son las causantes y confunden con respecto a este factor. En un estudio en Malasia se asociaron como factores que influyen en la adherencia tanto la etnia a la que pertenecían los pacientes que recibían antirretrovirales como los ingresos de las familias⁵.

La **edad** es otro factor que influye en la adherencia terapéutica, pero de manera irregular. Varios estudios han indicado que los adolescentes se adhieren menos al tratamiento que los niños más pequeños. Debe evaluarse la adherencia separada del grupo de edad de desarrollo, es decir, niños dependientes de los padres, adolescentes, adultos y pacientes ancianos.

La adherencia de los lactantes y niños pequeños a los regímenes recomendados de tratamiento está en gran parte determinada por la capacidad de los padres o tutores para comprender y seguir con el tratamiento recomendado. A medida que crecen, los niños tienen la capacidad cognitiva para llevar a cabo las tareas de tratamiento, pero siguen necesitando la supervisión de los padres.

Los adolescentes, si bien son capaces de mayor autonomía para seguir las recomendaciones terapéuticas, luchan con la autoestima, la imagen corporal, la definición de funciones sociales y los asuntos vincu-



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

lados con los compañeros. La adherencia deficiente en los adolescentes puede reflejar la rebelión contra el control del régimen de sus vidas. Las campañas educativas suelen ser más beneficiosas si se centran en las actitudes de los adolescentes hacia su enfermedad y su manejo, en vez de hacerlo predominantemente en la adquisición de conocimientos.

La adherencia deficiente afecta a todos los grupos de edad. Sin embargo, la prevalencia de deficiencias cognitivas y funcionales en los pacientes ancianos aumenta su riesgo de baja adherencia. Las múltiples comorbilidades y los regímenes médicos complejos afectan por añadidura a la adherencia terapéutica. Otros factores como la pérdida de visión u oído, la propia cultura sobre la salud, la discapacidad y los recursos sociales y económicos también ponen en peligro la adherencia en pacientes mayores⁶.

Las alteraciones de la edad relacionadas con la farmacocinética y la farmacodinamia hacen que esta población sea aún más vulnerable a los problemas secundarios de la falta de adherencia.

Sin embargo, sí se ha descrito un abandono de la terapia farmacológica más acusado en los hipertensos más jóvenes⁴, así como en pacientes jóvenes con antivirales para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis B^{7,8}.

En relación con el **sexo**, y de acuerdo con los resultados de la «Encuesta **sobre adherencia terapéutica en España**»⁹ (estudio realizado por el gabinete Sociología y Comunicación para Farmaindustria en 2016), se ha observado que las mujeres son más adherentes que los hombres y que, además, se responsabilizan no solo de su medicación, sino también de la del resto del entorno familiar.

En esta misma encuesta el **nivel de formación** ha mostrado un cierto efecto paradójico. Así, los pacientes con mayores niveles de formación se cuestionan más los tratamientos y presentan valores más bajos de adherencia (en torno a un 40 %). En contraposición, aquellos con bajo nivel académico muestran valores más elevados de adherencia (55,9 %).

La falta de conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad y los tratamientos prescritos, así como de la importancia de cumplir con ellos, aparece como otro de los principales condicionantes de la falta de adherencia y de la implicación de los pacientes con la gestión de su enfermedad. Según esta encuesta, el perfil del paciente poco adherente sería el de un paciente que vive solo, con nivel socioeconómico y de formación bajo, con poco apoyo familiar y pocos recursos sociales.

Otro motivo de poca adherencia a los tratamientos es la vergüenza por la estigmatización social. Esto sucede en las patologías psiquiátricas o infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o las hepatitis crónicas. Por ejemplo, los pacientes psicóticos consideran que tomar medicación equivale a ser un enfermo mental y quieren rechazar esa idea¹⁰.

En cuanto a la **situación laboral** del paciente, se ha visto que influye de forma nítida: retiran menos medicación prescrita de las oficinas de farmacia los pacientes laboralmente activos (según su coste) que los pensionistas. El desempleo también se ha identificado como un factor de riesgo asociado a la mala adherencia¹¹. En un estudio diseñado para describir las barreras que tenían los pacientes para tomar la medicación en relación con su enfermedad cardiovascular, se concluyó que aquellos que evidenciaban mayores dificultades para adherirse al tratamiento eran aquellos en situación de desempleo o que no tenían ayuda con las tareas diarias¹².

Diversos estudios han verificado que las personas que viven solas presentan peores tasas de adherencia, lo que se puede interpretar de manera inversa y afirmar que las personas con un mayor **apoyo familiar** tendrían mayores facilidades para seguir correctamente el tratamiento pautado. Por tanto, disponer de domicilio fijo y soporte social se ha relacionado con una mejor adherencia. Así se demuestra en un estudio llevado a cabo para investigar las causas de los bajos niveles de adherencia en personas sin hogar en tratamiento con antipsicóticos durante 15 años. Los factores asociados a la adherencia son cuatro: historia

de hospitalizaciones psiquiátricas, acudir a los servicios de Atención Primaria, utilizar antipsicóticos de vida media larga y más tiempo viviendo en la calle¹³.

Factores psicológicos/psiquiátricos

En estos factores destacamos la ansiedad, la depresión, el estrés, problemas cognitivos (alzhéimer) y otros trastornos psiquiátricos.

Los estudios muestran una asociación entre baja adherencia terapéutica y padecer algún tipo de trastorno psiquiátrico o psicológico. Así, se ha asociado tanto la depresión como la ansiedad a una menor adherencia terapéutica¹⁴. La existencia de trastornos cognitivos como el alzhéimer es también una de las principales razones para la baja adhesión a los tratamientos.

Sufrir algún tipo de trastorno afectivo o psiquiátrico es uno de los motivos fundamentales de la falta de adherencia a los tratamientos crónicos¹⁵. Hay reflejados en la literatura numerosos ejemplos de disminución de la adherencia en pacientes con estrés postraumático¹⁶. Un ejemplo de cómo se ve afectada la adherencia por este motivo se demostraba hasta 12 meses después en pacientes que habían sufrido un evento cardíaco. Los trastornos en el sueño, la ansiedad y la depresión eran los principales factores¹⁷.

Por tanto, son múltiples los estudios en pacientes con problemas de salud mental que han aportado pruebas de que la depresión, la ansiedad y el estrés son factores predictivos de baja adherencia a las recomendaciones médicas. Aun así, los pacientes mayores con depresión que recibían cuidados extra tenían un riesgo menor de mortalidad que aquellos que recibían los cuidados estándar o no tenían depresión¹⁸. Casi todos los pacientes experimentan dificultad para adherirse a las recomendaciones médicas, especialmente cuando el asesoramiento implica autocuidado.

En conclusión, son muy importantes los factores relacionados con el entorno del paciente: influye la actitud de la familia, la supervisión y el soporte sociofamiliar¹⁹. En concreto, considerar la intervención psiquiátrica y psicológica parte importante de la asistencia habitual es vital para reforzar la adherencia y aliviar a los pacientes de las dificultades emocionales, así como la aceptación y motivación para realizar el tratamiento²⁰.

Adicción activa a drogas o alcohol

Los estudios señalan la necesidad de integrar campañas sobre el abuso de alcohol y así mejorar los ratios de adherencia^{21,22}.

En conclusión, los factores más relevantes que se han encontrado en relación con el paciente para no ser adherente son la edad más joven, adicción activa a drogas y alcohol, nivel cultural bajo con problemas cognitivos y la enfermedad psiquiátrica o la depresión.

Factores relacionados con la enfermedad

Los factores relacionados con el paciente respecto a su enfermedad dependen de si esta es **asintomática** o **sintomática**, la capacidad de aceptación de la enfermedad por parte del paciente, el conocimiento y las creencias del paciente acerca de su enfermedad, la motivación para tratarla, la confianza o autoestima en su capacidad para involucrarse en comportamientos terapéuticos de la enfermedad, las expectativas con respecto al resultado del tratamiento y las consecuencias de la adherencia deficiente.

La bibliografía es coincidente en que las **patologías crónicas** generan mayores problemas de adherencia que las agudas y en que la ausencia de síntomas percibidos por el paciente conduce a peores tasas de cumplimiento. Otras peculiaridades tales como el tiempo de evolución de la enfermedad, su naturaleza o las expectativas de curación también se han estudiado. Destaca, entre todas, una mejor aceptación del tratamiento cuanto más asumido está el proceso patológico por parte del paciente.



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

Las **comorbilidades** (como la depresión en la diabetes o infección por VIH) y el abuso de drogas y alcohol son modificadores importantes del comportamiento de adherencia.

Algunos determinantes poderosos de la adherencia terapéutica son los relacionados con la **gravedad de los síntomas, el grado de la discapacidad** (física, social y vocacional), **la velocidad de progresión y gravedad de la enfermedad** y la disponibilidad de tratamientos efectivos. Su repercusión depende de cuánto influyen la percepción de riesgo de los pacientes, la importancia del seguimiento del tratamiento y la prioridad asignada a la adherencia terapéutica. También repercute en la adherencia la aceptación de la enfermedad²³.

El metanálisis de DiMatteo et al. intenta responder a la pregunta de si los pacientes con peor estado de salud son más adherentes que aquellos con mejor estado de salud. Concluye que sí son más adherentes cuando la gravedad del cuadro es baja porque en condiciones más graves con enfermedad grave, como VIH o cáncer, los pacientes tienen más riesgo de incumplimiento²⁴.

Sería interesante conocer *a priori* qué pacientes van a ser poco adherentes y por qué razones, para poder priorizar estrategias a fin de mejorar su adherencia. La identificación de estas barreras se ha de hacer periódicamente, porque las personas cambian y sus circunstancias también.

Estas barreras a la adherencia están interrelacionadas entre sí. No se puede decir categóricamente que un paciente (por ejemplo, con cáncer) presenta unas barreras/dificultades específicas, porque estas dependerán de su edad, de dónde viva, a qué etnia pertenezca, etc., y tampoco podemos decir que los ancianos son menos adherentes que los pacientes más jóvenes a causa de sus dificultades de memoria, como tampoco podemos afirmar categóricamente que los regímenes de una única toma al día tienen mejores resultados de adherencia si no identificamos otras posibles barreras del paciente,

como pueden ser las personales, las sociales o las estructurales.

Hay que buscar instrumentos lo más específicos posible según el tipo de paciente y patología, fáciles de aplicar y que permitan identificar de forma individual qué barreras presenta cada paciente. Idealmente, las intervenciones para mejorar la adherencia deberán ser tanto educativas como de tipo conductual, individualizadas por paciente y de carácter multidisciplinar.

Un grupo de especial interés sería el de los pacientes pluripatológicos, que evidencian una marcada fragilidad, un elevado nivel de polimedicación y un elevado consumo de recursos sanitarios. No obstante, la bibliografía publicada recoge para distintos tipos de patología aspectos que determinan el nivel de adherencia. Por tanto, niveles subóptimos de adherencia se relacionan, por ejemplo, en las pacientes con cáncer de mama con edades mayores de 55 años, de raza caucásica y con presencia de dolor articular, con una duración excesiva del propio tratamiento, aunque perciban mayor beneficio de este²⁵.

En el paciente anciano, una peor relación con el médico, problemas de memoria o la preocupación por los efectos adversos influyen de manera negativa en la adherencia²⁶.

En pacientes pediátricos, con patología crónica como la fibrosis quística, la adolescencia desempeña un papel negativo a la hora de mantener un adecuado nivel de adherencia, así como la insatisfacción con los resultados que se obtienen del tratamiento. Aspectos más concretos como el sabor desagradable de los medicamentos, el horario de las administraciones (por la mañana frente a las de la noche) o la duración de estas también condicionan el grado de adherencia²⁷.

En el paciente VIH+ en tratamiento antirretroviral se ha observado que la simplificación del tratamiento, como primera medida para mejorar la adherencia, no es suficiente si no se actúa sobre las barreras estructurales, personales y sociales que pueda presentar²⁸.

Factores relacionados con el tratamiento

Los factores o barreras relacionadas con el tratamiento son: el número de medicamentos, y de tomas diarias, la forma de administración, los efectos adversos y la tolerancia. Estos factores interfieren con los hábitos o el estilo de vida del paciente, con lo que se verá afectada la adherencia terapéutica.

Son múltiples los estudios que muestran la relación directa entre una mayor **complejidad** del tratamiento farmacológico (en número de fármacos, tomas diarias o duración) y la no adherencia al tratamiento. Hay estudios que comparan las pautas de tratamiento con distinto número de tomas diarias o incluso de toma diaria frente a la administración semanal o la reducción en la duración del tratamiento. Se debería correlacionar habitualmente con una peor adherencia terapéutica, si bien es destacable la debilidad de las pruebas halladas en muchos de los estudios publicados. En conjunto, puede afirmarse que la simplificación del tratamiento es una estrategia eficaz, ya que la mayoría de los estudios encuentra mejoras significativas en la tasa de adherencia y en el control del proceso en el grupo de pacientes donde se realiza la intervención de simplificar/facilitar el esquema terapéutico. Otra forma importante de simplificar no solo sería la pauta de tratamiento, sino también reducir el número de medicamentos prescritos «tanto como sea necesario, pero tan poco como sea suficiente». Por tanto, no cabe duda de que la utilización de regímenes que contengan varios fármacos en una única forma farmacéutica ha demostrado que mejora de manera significativa la adherencia, aunque queda por demostrar su repercusión en el logro del beneficio clínico de estas formas combinadas^{29,30}.

La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³¹ recomienda tener en cuenta el deseo de los pacientes de minimizar la cantidad de medicación que toman, preguntarles por sus inquietudes acerca de la medicación (efectos adversos o riesgo de dependencia), discutir con ellos sobre cómo incorporar la toma de medica-

ción a su rutina diaria o sobre alternativas no farmacológicas, etc.

Todo paciente que inicie o cambie el tipo de tratamiento, como en el caso de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH, debe realizar un programa de educación sanitaria sobre el tratamiento a cargo de profesionales sanitarios con experiencia y conocimiento del manejo de la infección por VIH.

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye cuando aumenta la complejidad de este. La interferencia con los hábitos (bien en el horario de trabajo, bien en ciertos momentos englobados en la vida social del paciente) motiva que algunos de ellos dejen de tomar la medicación o que lo hagan en un horario incorrecto. Otro factor que aumenta la complejidad del tratamiento son los requerimientos dietéticos. Determinados fármacos demandan una pauta estricta de dosificación porque su absorción se encuentra muy condicionada por la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma²².

Junto con la complejidad de los tratamientos, la presencia de **efectos adversos** a estos afecta también negativamente a la adherencia. Esta presencia es un factor mencionado a menudo por los pacientes para alterar la posología por su cuenta. Sin embargo, se constata que en la práctica esta razón no suele ser tan primordial como se aduce. Sí lo es, en cambio, la falta de confianza en la efectividad de la terapia o la interferencia de esta con los hábitos y costumbres del paciente. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo, o también por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento³. Por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide en un estudio realizado en Egipto, las barreras para realizar una buena adherencia fueron: miedo a los efectos secundarios, poca confianza en el tratamiento y mayor actividad de la enfermedad³².



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

Otra barrera bien descrita en los estudios es el «olvido» de la toma de medicación, que implica no tomar la medicación debido a errores personales como dejar las pastillas en casa, cansancio o falta de memoria o a ser mujer no embarazada (las embarazadas se mostraban más adherentes porque sabían que la salud de su bebe dependía de la toma de la medicación). Incorporar la toma de medicación en su vida cotidiana sería una de las claves del éxito; su dificultad sería tomar la medicación de manera simultánea a otras actividades como, por ejemplo, actividades en el ámbito laboral, el hogar o el cuidado de los hijos³³.

Por último, se evidencia una mayor dificultad en la fidelidad al tratamiento en aquellas terapias que implican cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) con respecto a las que implican únicamente la toma de medicamentos.

En conclusión, la preocupación sobre los efectos adversos de los fármacos va asociada a otros factores; por ejemplo, si se trata de un fármaco en investigación, como era el caso de la baja adherencia de las mujeres subsaharianas a un tratamiento preventivo diario con tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), que creaba dudas sobre su efectividad no solo a las pacientes, sino también a los miembros de la comunidad³⁴.

Factores relacionados con el sistema sanitario

La adherencia al tratamiento se ha situado como un problema de salud pública y, como subraya la OMS, las intervenciones para eliminar las barreras a la adherencia terapéutica que los sistemas sanitarios han de plantear deben convertirse en un componente central de los esfuerzos para mejorar la salud de la población. Para ello se precisa un enfoque multidisciplinar.

Hay evidencia de que los pacientes toman decisiones sobre su tratamiento basándose no solo en los conocimientos que tienen sobre su patología y su posible tratamiento, sino también basándose

se en la percepción de la necesidad de tomar la medicación y en las preocupaciones sobre esta. Este comportamiento complejo se ha de tener en cuenta; por ello, la guía del NICE considera importante sensibilizar a los profesionales sanitarios en diferentes cuestiones que serán útiles para discutir con los pacientes; por ejemplo, el deseo de minimizar la cantidad de medicación que se ha de tomar, inquietudes sobre efectos adversos o el riesgo de dependencia o cómo incorporar la medicación a la rutina diaria del paciente³⁵.

Un estudio realizado en Nueva York pone de manifiesto que las creencias negativas acerca del tratamiento son más prevalentes entre los pacientes que las barreras logísticas que puedan dificultar la adquisición de los medicamentos. Ideas como que los medicamentos crean dependencia, interfieren en sus rutinas diarias o no son efectivos o que su médico no les entiende contribuyen a tener peores niveles de adherencia³⁶.

Han mostrado relación con la adherencia factores tales como la confianza recíproca entre el profesional sanitario y el paciente, la continuidad asistencial y una adecuada accesibilidad al centro dispensador. La implicación activa del personal de enfermería en la detección de problemas de adherencia y el refuerzo hacia el paciente del plan terapéutico prescrito por el médico son también elementos clave sobre los que hacer hincapié. Por último, otros puntos que se deben cuidar de cara a obtener adherencias óptimas serían la no contradicción entre prescripciones procedentes de distintos niveles asistenciales, un adecuado grado de supervisión del paciente o la garantía de confidencialidad de los datos clínicos.

La existencia de una buena relación entre el proveedor de salud y el paciente puede mejorar la adherencia terapéutica, pero hay muchos factores que ejercen un efecto negativo: servicios de salud poco desarrollados con reembolso inadecuado o inexistentes de los planes de seguro de salud, sistemas deficientes de distribución de medicamentos, falta de conocimiento y adiestramiento de

personal sanitario en el control de enfermedades crónicas, proveedores de asistencia sanitaria con sobrecarga de trabajo, falta de incentivos y retroalimentación sobre el desempeño, consultas cortas, poca capacidad del sistema para educar a pacientes y proporcionar seguimiento, incapacidad para establecer el apoyo de la comunidad y el autocuidado, falta de conocimiento sobre la adherencia y las intervenciones efectivas para mejorarla.

La mejora de la adherencia terapéutica requiere un proceso continuo y dinámico. La investigación reciente en las ciencias del comportamiento ha revelado que la población de pacientes se puede segmentar según el grado de disposición para seguir las recomendaciones de salud. La falta de congruencia entre la disposición del paciente y los intentos del profesional en la intervención significa que, con frecuencia, los tratamientos se prescriben a quienes no están preparados para seguirlos. El personal sanitario debe poder evaluar la disposición del paciente para cumplir lo indicado, asesorarlo sobre cómo hacerlo y seguir su progreso en cada contacto.

La comunicación entre el médico y el paciente es un factor clave para mejorar la adherencia. Esta debe ser una herramienta más en el proceso de la atención médica, para ayudar en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. Los tratamientos deben ajustarse a las necesidades del paciente, a su vida diaria, y tener un equilibrio de riesgo-beneficio adecuado. Para mejorar el nivel de adherencia hay que transmitir, de forma adecuada y comprensible para el paciente, la información sobre la enfermedad y su gravedad, el objetivo del tratamiento que debe seguir, la dosis exacta, la frecuencia de administración y la duración de la terapia. Asimismo, hay que dejar un espacio para permitir que el paciente exprese sus ideas, sus creencias y sus opiniones (figura 4).

Es necesario humanizar la atención e informar sobre los efectos adversos de las terapias para integrar al paciente en el sistema. Todos los pacientes

que estén hospitalizados deben recibir información sobre su medicación, tanto al ingreso como en el momento del alta. Sin embargo, en este acercamiento al paciente deben tenerse en cuenta las necesidades de cada enfermedad en concreto. Solo se puede avanzar en el sistema si se genera un espacio en el que convivan gestores sanitarios, pacientes y profesionales de la salud, decidiendo de forma compartida. Sería positivo fomentar una mayor implicación mediante la atención personalizada y trabajar en la humanización de la relación entre profesional sanitario y paciente.

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) pueden ser parte de la solución que se puede implementar para resolver el problema de falta de adherencia. Las TIC pueden complementar las herramientas de apoyo más tradicionales, agilizando el acceso del paciente al sistema sanitario y también como instrumentos complementarios a los procesos clásicos, como la entrevista, utilizados para cuantificar la adherencia. La integración de la tecnología en el autocuidado de los pacientes tiene el potencial de favorecer la responsabilidad sobre la propia salud, aumentando su autonomía e independencia, y mejorar la gestión más eficiente de los recursos y la adherencia al tratamiento.

Según cada patología, el sistema sanitario ha de permitir diseñar consultas monográficas en las que se pueda dedicar más tiempo a cada paciente. Sería recomendable crear los circuitos que permitan una mayor y más rápida accesibilidad al sistema sanitario y facilitar la creación de equipos multidisciplinarios que puedan abordar todos los aspectos de un determinado tratamiento.

Durante la edad pediátrica, es imprescindible trabajar con los padres, tutores o cuidadores, identificando cuáles son sus dificultades.

Las autoridades deberían trabajar para que los profesionales que participan en los tratamientos y seguimiento de los pacientes estén motivados

FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA



Figura
4

Para mejorar el nivel de adherencia hay que comunicar de forma adecuada y comprensible para el paciente, pero también hay que dejar un espacio que permita al paciente expresar sus ideas, sus creencias y sus opiniones.



y satisfechos, tengan una formación suficiente y dispongan de los recursos necesarios para desarrollar correctamente su trabajo. La formación de los profesionales sanitarios para la atención en la adherencia debe abordar tres temas: el conocimiento (información sobre la adherencia terapéutica), el razonamiento (el proceso clínico de toma de decisiones) y la acción (herramientas comportamentales para profesionales de la salud).

Fomentar la comunicación entre equipos de trabajo de una misma patología (facilitando espacios de trabajo comunes o uso de nuevas tecnologías para compartir experiencias, protocolos o tipos de intervenciones) mejora el asesoramiento a los pacientes, así como las intervenciones realizadas³⁷.

Finalmente, las autoridades sanitarias deberían fomentar los programas Paciente Experto, que permitan la participación activa de los pacientes en la toma de decisiones, reforzando así su compromiso no solo con el propio tratamiento, sino también con la sostenibilidad del sistema sanitario. En esta línea, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) está trabajando con su plan estratégico 2015-2019: se deben fomentar no solo programas de educación e información al paciente, sino también alianzas de las instituciones sanitarias con las asociaciones de pacientes. Como objetivo final, se debe incorporar al paciente no solo en la toma de decisiones en la selección de los medicamentos, sino también en la evaluación de resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-62.
2. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Genève: Organización Mundial de la Salud; 2004. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>. Última consulta: septiembre de 2017.
3. Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
4. Rigueira García AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos en España? *Aten Primaria* 2001;27:559-68.
5. Abdulrahman SA, Rampal L, Othman N, Ibrahim F, Kadir Shahar H, Radhakrishnan AP. Socioeconomic predictors of adherence behavior among HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in Selangor, Malaysia. *Asia Pac J Public Health* 2017;29:304-14.
6. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:36-43.
7. Van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis* 2015;47:577-83.
8. Hermann S, Mckinnon E, John M, Hyland N, Martínez OP, Cain A, et al. Evidence-based, multifactorial approach to addressing nonadherence to antiretroviral therapy and improving standards of care. *Intern Med J* 2008;38:8-15.
9. Gabinete Sociología y Comunicación. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España. 2016. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2016/12/Informe-Estudio-de-adherencia-anx.pdf>. Última consulta: septiembre de 2017.
10. Cirici R. La adherencia al tratamiento de los pacientes psicóticos. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2002;29:232-8.
11. Jakubovki E, Carlson JP, Bloch MH. Prognostic subgroups for remission, response, and treatment continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1535-4.
12. Zullig LL, Stechuchak KM, Goldstein KM, Olsen MK, McCant FM, Danus S, et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:479-85.
13. Rezansoff SN, Moniruzzaman A, Fazel S, Procshyn R, Somers JM. Adherence to antipsychotic medication among homeless adults in Vancouver, Canada: a 15-year retrospective cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1623-32.
14. Forsyth J, Schoenthaler A, Chaplin WF, Ogedegbe G, Ravenell J. Perceived discrimination and medication adherence in black hypertensive patients: the role of stress and depression. *Psychosom Med* 2014;76:229-36.
15. Hamann J, Heres S, Seemann U, Beitinger R, Spill B, Kissling W. Effects of an integrated care program for outpatients with affective or psychotic disorders. *Psychiatry Res* 2014;217:15-9.
16. Gros DF, Price M, Yuen EK, Acierno R. Predictors of completion of exposure therapy in OEF/OIF veterans with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2013;30:1107-13.



FACTORES Y BARRERAS A LA ADHERENCIA

17. Le Grande MR, Jackson AC, Murphy BM, Thomason N. Relationship between sleep disturbance, depression and anxiety in the 12 months following a cardiac event. *Psychol Health Med* 2016;21:52-9.
18. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, Raue PJ, Zee J, Bruce ML, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013;346:f2570.
19. Salinas E, Nava M. Adherencia terapéutica. *Enf Neurol* 2012;11:102-4.
20. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
21. Medley A, Seth P, Pathak S, Howard AA, DeLuca N, Matiko E, et al. Alcohol use and its association with HIV risk behaviours among a cohort of patients attending HIV clinical care in Tanzania, Kenya, and Namibia. *AIDS Care* 2014;26:1288-97.
22. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:221-31.
23. Misri S, Eng AB, Abizaeh J, Blackwell E, Spidel A, Oberlander TF. Factors impacting decisions to decline or adhere to antidepressant medication in perinatal women with mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2013;30:1129-36.
24. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity and patient adherence. A meta-analysis. *Med Care* 2007;45:21-8.
25. Brier M, Chambless DL, Gross R, Chen J, Mao JJ. Perceived barriers to treatment predict adherence to aromatase inhibitors among breast cancer survivors. *Cancer* 2017;123:169-76.
26. Campell NL, Zhan J, Tu W, Weber Z, Ambeuhl R, McKay C, et al. Self-reported medication adherence barriers among ambulatory older adults with mild cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2016;36:196-202.
27. Bodnár R, Mészáros Á, Oláh M, Ágh T. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes. *Patient Patient Prefer Adherence* 2016;10:183-93.
28. Kalichman SC, Moira MO, Cherry C. Forget about forgetting: structural barriers and severe non-adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2017;29:418-22.
29. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;348:g3318.
30. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf>. Última consulta: septiembre de 2017
32. Gadallah MA, Boulos DN, Gebrel A, Dewedar S, Morisky DE. Assessment of rheumatoid arthritis patient's adherence to treatment. *Am J Med Sci* 2015;349:151-6.
33. Almanza AM, Gómez AH. Barreras para la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en mujeres VIH. *Psicología y Salud* 2017;27:29-39.

34. Corneli A, Perry B, Mckenna K, Agot K, Ahmed K, Taylor J, et al. Participants' explanations for nonadherence in the FEM-PrEP Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:452-61.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. 2009 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/medicines-adherence-involving-patients-in-decisions-about-prescribed-medicines-and-supporting-adherence-975631782085>. Última consulta: septiembre de 2017.
36. Gagnon MD, Waltermaurer E, Martin A, Friedenson C, Gayle E, Hauser DL. Patient beliefs have a greater impact than barriers on medication adherence in a community health center. *J Am Board Fam Med* 2017;30:331-6.
37. Gardner A, Gray AL, Self S, Swagener J. Strengthening care teams to improve adherence in cystic fibrosis: a qualitative practice assessment and quality improvement initiative. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:761-7.

ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Maite Martín Conde¹
Belén López García²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).



La adherencia al tratamiento es imprescindible para obtener los beneficios clínicos esperados. Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes tienen problemas para tomar correctamente la medicación.

En relación con la falta de adherencia, se pueden identificar dos tipos de comportamiento: la adherencia intencionada y no intencionada.

Para abordar la falta de adherencia es importante identificar cuáles son los factores que influyen en esta adherencia inadecuada para poder diseñar estrategias individualizadas.

TIPOS DE INTERVENCIONES

Clasificar las intervenciones es complejo, debido a que son muy heterogéneas y muchas veces se mezclan unos aspectos con otros.

Según la clasificación realizada por Demonceau et al.¹ en el marco del proyecto Ascertaining Barriers for Compliance (ABC), las intervenciones se pueden categorizar en los siguientes tipos.

Intervenciones basadas en la simplificación del tratamiento

A medida que aumenta la complejidad del tratamiento, es de suponer que disminuya la adherencia o, por lo menos, que aumente la dificultad para tomar correctamente el tratamiento. Por tanto, disminuir la complejidad del tratamiento constituiría una buena estrategia de intervención. Tiene la ventaja de que es una estrategia fácil de aplicar y muy útil en pacientes polimedcados.

Por otra parte, existen las estrategias técnicas, que consisten en la simplificación del régimen mediante cambios en la dosis o en la disminución de la frecuencia de la toma, fórmulas de liberación prolongada o combinación de distintos fármacos en la misma formulación.

Saini et al.² concluyen en una revisión sistemática que la disminución de la frecuencia de dosificación en pacientes con enfermedades crónicas mejora la adherencia, en la mayoría de los estudios, entre un 13 y un 26 %. Los pacientes son más adherentes en pautas de una vez al día en comparación con pautas cada dos o tres veces al día.

Otra estrategia de simplificación del tratamiento, especialmente en los pacientes polimedicados, consiste en revisar el tratamiento y suspender la medicación que no es necesaria. En la población anciana es especialmente importante revisar el tratamiento para asegurar que toda la medicación es adecuada y lo más simple posible.

Intervenciones educativas

Proporcionan información de forma individual o grupal, oral, escrita o audiovisual. Estas intervenciones están diseñadas para educar a los pacientes basándose en el concepto de que los pacientes que entienden su condición y su tratamiento estarán más informados y será más fácil que tomen bien la medicación.

Las intervenciones educativas las pueden realizar los diferentes profesionales sanitarios implicados en el cuidado del paciente (médicos, enfermeras, farmacéuticos, etc.). En cualquier caso, la información debe estar adaptada a las capacidades de los pacientes, utilizando un lenguaje claro y fácil de entender.

Es importante que el paciente conozca qué tiene que tomar, cómo y cuándo, así como las condiciones de conservación de la medicación.

No solo es importante proporcionar información sobre el tratamiento, sino que también es clave la educación sobre la enfermedad y que el paciente conozca los problemas que origina el incumplimiento, así como los beneficios de seguir el tratamiento de forma adecuada.

Asimismo, es preciso informar al paciente de los principales efectos adversos del tratamiento con la finalidad de que pueda participar en el reconocimiento precoz de estos y en su manejo. Es conveniente comunicar los efectos adversos, pero reduciendo su impacto a través de información sobre su manejo, con el fin de aumentar la sensación de autocontrol, o a través de técnicas de contrasugestión: «Aunque es

muy poco probable que esto ocurra...». Por ejemplo, aunque el manejo de la toxicidad gastrointestinal es difícil, se pueden hacer una serie de recomendaciones para minimizarla, como administrar la medicación junto con alimentos, mejorar los hábitos alimentarios, recomendar la administración de antieméticos o antidiarreicos cuando sea necesario, etc. Además, se favorece la adherencia al tratamiento si el paciente sabe que algunos de los efectos adversos son leves o moderados y transitorios.

Como estrategia general se recomienda informar y ofrecer consejo para minimizar las reacciones adversas leves que es más probable que aparezcan e informar de las reacciones adversas graves en las que es necesario realizar una intervención urgente. Sin embargo, la información que debe recibir cada paciente se debe individualizar según el caso, adaptándola al nivel sociocultural de paciente, teniendo en cuenta sus preferencias y evitando el alarmismo.

Siempre se debería proporcionar información oral y escrita y un teléfono de contacto para que el paciente tenga la opción de consultar las dudas que pueden surgir posteriormente.

Se pueden utilizar diferentes medios para proporcionar la información:

- Carteles informativos.
- Dípticos, trípticos o folletos informativos.
- Información en revistas de salud.
- Entrevista individual.
- Charlas educativas a poblaciones específicas.
- Material audiovisual de diferentes patologías.
- Información en medios de comunicación.
- Webs o aplicaciones.

Intervenciones conductuales

Modifican o refuerzan el comportamiento y empoderan a los pacientes para participar en su propio cuidado. En este grupo se incluyen desde intervenciones relativamente sencillas, como adecuar el tratamiento a las rutinas del paciente o la utilización de



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

pastilleros, hasta intervenciones mucho más complejas, como la entrevista motivacional.

La asociación de la toma de la medicación con una actividad cotidiana del paciente es un método con el que se pretende crear una rutina que relacione la toma de la medicación con una actividad que realice a la hora que interese. Es fundamental proporcionar pautas y trucos que ayuden a recordar la toma. Por ejemplo, acostumbrarse a tomar la medicación con el desayuno, al acostarse, al lavarse los dientes, etc. Se debe tener en cuenta que la dificultad de los pacientes en adaptar la toma a su rutina diaria es más importante que la complejidad del régimen terapéutico.

Los sistemas personalizados de dosificación son dispositivos de control de la medicación que están diseñados para facilitar la toma correcta de los medicamentos y en los que se reacondiciona toda la medicación sólida que toma el paciente, según la pauta prescrita y siguiendo unos protocolos normalizados de trabajo. Algunos estudios indican que podrían ser útiles para detectar la falta de adherencia, ya que se observan las dosis no consumidas. Además, se pueden evitar los olvidos, las dosificaciones defectuosas y la duplicidad posológica. Los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de estos dispositivos son pacientes polimedcados, pacientes con problemas cognitivos, aquellos que olvidan dosis o las toman irregularmente o pacientes invidentes.

La entrevista motivacional es un estilo de asistencia directa, centrada en el paciente, que pretende provocar un cambio en el comportamiento, ayudando a explorar y resolver ambivalencias³.

Se desarrolló originalmente para ayudar a los pacientes con adicciones; sin embargo, posteriormente se ha utilizado en diferentes situaciones que requieren un cambio de comportamiento. Se han conseguido resultados tanto en la disminución de comportamientos de riesgo (por ejemplo, en alcoholismo, adicciones a otras drogas, ludopatías, etc.) como en la promoción de hábitos saludables (por ejemplo, en la mejora de la dieta, ejercicio o adherencia a la medicación)⁴.

Considera como punto fundamental para iniciar el cambio la motivación personal, que no se consigue a través de los simples consejos, sino que tiene que surgir de la reflexión del paciente al enfrentarse con su ambivalencia. Así, el profesional de la salud desempeña un papel facilitador que identifica las contradicciones que existen en el paciente, entre su conducta actual y lo que considera como valores y bienes para su vida y su salud. El objetivo final es aumentar la motivación intrínseca para que así surja un cambio, más que imponerlo desde el exterior. Este modelo se fundamenta en cuatro principios:

- **Expresar empatía.** Implica una actitud de aceptación y respeto de la persona y su ambivalencia como un proceso normal. Utiliza la escucha activa y reflexiva para devolver al paciente los conceptos que ha intentado transmitir.
- **Desarrollar las discrepancias.** La motivación al cambio ocurre cuando las personas perciben la discrepancia entre dónde están y dónde les gustaría estar. Se intenta aumentar el nivel de conflicto entre sus creencias y la conducta actual, esperando que sea el mismo paciente quien finalmente presente los argumentos para cambiar.
- **«Rodar» con la resistencia.** Evitar enfrentarse a sus declaraciones es el paso inicial. La actitud más adecuada es responder con empatía, no emitir juicios e intentar clarificar lo que quiere transmitir el paciente.
- **Apoyar la autoeficacia.** Creer en la capacidad que tiene el paciente para cambiar y transmitírselo. Se debe fortalecer la idea de que es él quien decide comenzar un cambio y mantenerlo.

El cambio de comportamiento se considera un proceso circular con diferentes etapas, que van desde no pensar en la necesidad del cambio hasta la etapa de mantenimiento de un cambio que ya se ha producido. El hecho de que sea circular refleja que las etapas no funcionan en un solo sentido, que una persona antes de alcanzar un cambio definitivo puede girar varias veces alrededor del proceso y que la recaída es un hecho esperable.

Las etapas del cambio identificadas son: precontemplación, contemplación, preparación, acción y man-

tenimiento. En la tabla 1 se describen las etapas del cambio y las conductas en cada etapa⁵.

Tabla 1

Entrevista motivacional. Etapas del cambio y conductas en cada etapa.

Etapa del cambio	Características	Objetivo	Conducta en esta etapa
Precontemplación	<ul style="list-style-type: none"> No considera modificar su conducta, ya que no identifica en ella ningún problema 	<ul style="list-style-type: none"> Que reconozca el problema y comience a considerar la posibilidad de cambiar 	<ul style="list-style-type: none"> Fortalecer la relación Indagar en las percepciones del paciente sobre su comportamiento, los posibles beneficios y los costes del cambio Desarrollar la discrepancia Proporcionar información si el paciente lo desea
Contemplación	<ul style="list-style-type: none"> Reconoce el problema y comienza a considerar la posibilidad de cambiar, pero aún persisten dudas y no ha tomado ninguna decisión ni acción hacia el cambio La ambivalencia es característica de este período, y se consideran simultáneamente razones para cambiar y para no cambiar 	<ul style="list-style-type: none"> Motivar la preparación para la acción 	<ul style="list-style-type: none"> Ayudar al paciente a resolver su ambivalencia y a realizar un balance de sus decisiones, sopesando las ventajas y desventajas Ofrecer ayuda para realizar el cambio
Preparación	<ul style="list-style-type: none"> Ha tomado la decisión a favor del cambio, pero aún no ha iniciado la acción Comienza a planificar el momento y los objetivos que quiere conseguir 	<ul style="list-style-type: none"> Apojar la planificación e inicio de la acción 	<ul style="list-style-type: none"> Realizar un plan específico para el cambio (fijar una fecha, lugar, evaluar necesidad de apoyo farmacológico, etc.) Fomentar el apoyo social Explorar las expectativas y miedos del paciente Educar sobre las dificultades a las que deberá enfrentarse y planificar estrategias para hacerlo

Continúa.



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Tabla 1

Continuación. Entrevista motivacional. Etapas del cambio y conductas en cada etapa.

Etapa del cambio	Características	Objetivo	Conducta en esta etapa
Acción	<ul style="list-style-type: none"> Ha tomado la decisión de realizar un cambio y lo está poniendo en práctica, pero aún no ha alcanzado una etapa estable. Deberá enfrentarse a situaciones difíciles, como síntomas de privación, cansancio con esta nueva situación y ganas de volver al estado anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> Fomentar el mantenimiento del cambio. 	<ul style="list-style-type: none"> Apoyar al paciente mediante la afirmación de su decisión. Prevención de recaídas: ayudar a identificar situaciones de riesgo y proporcionar estrategias para enfrentarse a ellas.
Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> Ha logrado cambios iniciales y se encuentra en una etapa más estable manteniendo la conducta. 	<ul style="list-style-type: none"> Ayudar a evitar las recaídas. 	<ul style="list-style-type: none"> Prevención de recaídas. Mantener un contacto de apoyo. Repasar con el paciente las metas a largo plazo.

Intervenciones sociopsicoafectivas

Se centran en los sentimientos y emociones de los pacientes o en las relaciones sociales y el soporte social (por ejemplo, *counselling* con familiares, grupos de pares, manejo del estrés, etc.).

Intervenciones basadas en un *feedback* con el paciente sobre la adherencia obtenida mediante dispositivos electrónicos

De este modo se establece un diálogo entre paciente y profesional sanitario que permite reforzar comportamientos y realizar intervenciones conductuales. Se pueden recoger datos incluso de manera remota (por ejemplo, fechas de recogida de medicación).

Intervenciones basadas en recordatorios de la toma de la medicación mediante la tecnología

Es una intervención muy eficaz en los pacientes en los que el olvido de la toma es una de las causas de falta de adherencia.

Actualmente, existen tecnologías muy sofisticadas como los monitores electrónicos de control de medicación, que son sistemas de monitorización en los que, cada vez que se abre el envase de los comprimidos, un microchip colocado en el tapón registra los datos de fecha y hora, por lo que permiten cuantificar el incumplimiento y su patrón horario. Algunos modelos también avisan al paciente de cuándo tiene que tomar la medicación, mediante sonido o señales luminosas. Estos dispositivos son caros, por lo que solo se utilizan en ensayos clínicos⁶.

El uso de alarmas horarias es eficaz y más barato. Habitualmente, hoy en día, las alarmas se utilizan en dispositivos electrónicos (*tablet* o *smartphone*). También existen aplicaciones para estos dispositivos que recuerdan cuándo tomar la medicación y permiten que el paciente pueda controlar su adherencia.

Intervenciones que utilizan la tecnología para monitorizar y dar *feedback* al paciente acerca de algún aspecto de la enfermedad

Algunos ejemplos de tecnología que se puede autoaplicar el paciente son la medición de la glucosa o la presión arterial, el registro del peso o los monitores de actividad física, de tal manera que se hace partícipe al paciente de la monitorización de su enfermedad.

Estos datos se pueden compartir con los profesionales sanitarios para informarles sobre su estado de salud y ajustar las intervenciones en función de este estado. Se puede realizar educación a los pacientes para que actúen de una manera determinada según los resultados que obtengan: por ejemplo, ir a urgencias o contactar con el médico si la presión arterial excede un valor o variar la dosis de un fármaco determinado⁷.

Intervenciones basadas en gratificaciones

En nuestro medio podría ser reconocer los esfuerzos que hace el paciente para mejorar la adherencia y reducir el número de visitas al médico o a la farmacia si la adherencia es adecuada.

ASPECTOS COMUNES A CUALQUIER INTERVENCIÓN

Para desarrollar cualquier tipo de intervención con el fin de mejorar la adherencia se deben tener en cuenta una serie de cuestiones básicas⁸:

- Apoyar al paciente, no juzgar ni culpabilizarlo. Él es solo un factor de todos los implicados en el origen del problema, no debe recaer sobre él toda la responsabilidad.
- Individualización de las intervenciones. Es importante conocer las características de cada paciente en concreto para adaptar las intervenciones a sus circunstancias y dificultades. Dado que la adherencia es multifactorial, no hay una intervención específica que sirva para todos los pacientes.
- Generar vínculos de confianza suficiente entre el

paciente y el profesional para poder expresar sus dudas, dificultades y preocupaciones. Si las estrategias son asumidas como propias por el paciente, se obtiene una menor tasa de abandonos.

- Aceptar los principios de autonomía del paciente y la toma de decisiones compartida. El paciente, una vez informado de manera adecuada, tiene derecho a decidir no tomar su medicación o dejar de tomarla aunque el profesional sanitario no esté de acuerdo con esta decisión.
- Ser conscientes de que las intervenciones para mejorar la adherencia son un medio para conseguir el fin último de mejorar el control de la patología, pero que estas intervenciones consumen recursos y podrían acarrear también efectos negativos (falta de privacidad y autonomía del paciente, incremento de efectos adversos, etc.).
- Colaboración de manera multidisciplinar entre los profesionales sanitarios, para prevenir, detectar y abordar la falta de adherencia a los tratamientos. La coordinación del equipo asistencial implicado en el cuidado del paciente es clave para conseguir mejorar la adherencia.
- Los beneficios de las intervenciones disminuyen con el tiempo, por lo que es preciso mantener las estrategias de intervención en los pacientes con baja adherencia y recordar en las visitas la importancia de la toma de la medicación.
- También se debe cambiar la idea de que la intervención en un momento determinado será eficaz para siempre. La adherencia es dinámica y va cambiando desde el inicio de tratamiento. Este cambio puede estar asociado con el estado de salud del paciente, la relación con los profesionales sanitarios u otros aspectos.

INTERVENCIONES EN POBLACIONES ESPECIALES: PEDIATRÍA

La adherencia del paciente pediátrico depende de la colaboración del niño y de los padres y cuidadores. La adherencia en neonatos y bebés recae en los padres y los cuidadores, pero los niños más mayores pueden tener la responsabilidad completa sobre su medicación.



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Los factores que contribuyen al cumplimiento son similares a los de los adultos, pero con la dimensión añadida de la familia del paciente. Es muy importante la educación a los padres o cuidadores, ya que en algunos casos la causas de no adherencia son la falta de comprensión del tratamiento, las preocupaciones sobre la eficacia del tratamiento o el miedo sobre los efectos secundarios de la medicación⁹. Se debe hacer hincapié en la necesidad de seguir el tratamiento continuado, especialmente si los síntomas se han resuelto ya y a pesar de la posible resistencia del niño a tomar la medicación. Se ha de integrar al niño en la entrevista con los padres o cuidadores para informar sobre el tratamiento, empleando un lenguaje claro adaptado a las necesidades del paciente y ayudándose de material informativo apropiado a la edad.

En los niños más pequeños hay que tener en cuenta el sabor, el olor, la palatabilidad y el aspecto del preparado. Se recomienda usar endulzantes o saborizantes de chocolate para enmascarar el sabor amargo de los medicamentos, mezclar la medicación con una pequeña cantidad de zumo o comida o refrigerarla para mejorar la palatabilidad y la predisposición del niño a tomar la medicación. Siempre que sea posible, se debe intentar usar formas farmacéuticas líquidas.

A partir de la edad escolar se recomienda escoger fármacos de una o dos tomas al día para favorecer la adherencia al tratamiento.

La evidencia de las diferentes intervenciones en pediatría es limitada¹⁰. McGrady et al.¹¹ realizaron una revisión sistemática y metanálisis para evaluar los efectos de las intervenciones conductuales en pediatría.

Con datos procedentes de 20 estudios, los autores concluyen que, en comparación con el grupo de control, las intervenciones para mejorar la adherencia mejoran la calidad de vida de los pacientes de manera significativa. Además, los cuidadores refieren mejor calidad de vida y mejor funcionamiento familiar.

Las intervenciones para mejorar la adherencia reducen el uso de recursos sanitarios, incluyendo visitas a urgencias y hospitalizaciones.

Las intervenciones más habituales son las conductuales y el uso de recompensas por tomar la medicación, en forma de objetos materiales (pegatinas) u otros premios (por ejemplo, pasar la noche con un amigo). Siempre son preferibles las recompensas positivas a la pérdida de privilegios, y deben estar asociadas a objetivos alcanzables¹².

Los pacientes adolescentes plantean mayores retos, por su desarrollo mental y psicosocial y su estilo de vida. Es especialmente importante en esta etapa incidir en la educación, por parte de diferentes profesionales sanitarios y en distintos formatos. Además de la educación sobre los medicamentos, es necesario informar cerca de los efectos secundarios de los medicamentos y su manejo en caso de que ocurran¹³. La entrevista motivacional también es un recurso de utilidad en adolescentes¹⁴.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se han publicado diversos estudios que han intentado mejorar la adherencia al tratamiento y se han evaluado en varias revisiones y metanálisis.

Las evidencias con mayor valor son aquellas que provienen de ensayos clínicos aleatorizados que evalúan tanto la mejora en la adherencia como en los resultados clínicos.

Demonceau et al. llevaron a cabo una revisión en la que únicamente incluyeron las intervenciones para mejorar la adherencia en las que la adherencia se medía mediante dispositivos electrónicos. Incluyeron 79 ensayos clínicos publicados entre 1995 y diciembre de 2011¹.

Los pacientes aleatorizados en el grupo de intervención presentaron una adherencia del 74,3 %, que fue un 14,1 % superior a la de los pacientes aleatorizados al grupo de control (60,2 %). El aná-

lisis de regresión lineal múltiple estimó un 8,8 % de aumento en la adherencia cuando la intervención incluía *feedback* al paciente acerca de su adherencia ($p < 0,01$) y un 5 % de incremento cuando la intervención incluía un componente cognitivo-educacional ($p = 0,02$). El efecto de la intervención disminuyó un 1,1 % cada mes ($p < 0,01$).

Sin embargo, pocas de las intervenciones tuvieron impacto en resultados clínicos. De los 57 estudios que incluían resultados clínicos, únicamente 8 (14 %) refirieron un efecto significativo en las variables clínicas. Se debe destacar que la mayoría de los estudios no tenía el suficiente poder estadístico como para detectar diferencias.

Como limitaciones principales del estudio incluyen la heterogeneidad de los estudios y las diferentes medidas de adherencia, así como la falta de una descripción detallada de la intervención en el grupo de control.

Muchos estudios incluyen intervenciones complejas y no analizan el efecto de cada uno de los componentes por separado, de forma que dejan abierta la pregunta de si todos los elementos utilizados son necesarios.

En el año 2014 se publicó una actualización de la revisión de la Cochrane de las intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento. Esta revisión incorpora 109 nuevos estudios publicados desde la última revisión en enero de 2007 hasta enero de 2013¹⁵.

Únicamente se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó un grupo que recibía la intervención para mejorar la adherencia con un grupo que no la recibía. Los estudios incluidos debían medir tanto la adherencia como los resultados clínicos, con un seguimiento al finalizar el estudio de, como mínimo, el 80 % de los pacientes incluidos, y para los tratamientos a largo plazo, como mínimo seis meses de seguimiento.

Consideraron que los estudios que solo miden la adherencia no pueden demostrar que se produzca algún beneficio clínico, y si solo se miden variables clínicas no se puede verificar que los efectos obtenidos se deban a una mejora en la adherencia.

Los estudios fueron heterogéneos en cuanto a los pacientes incluidos, patologías, tratamientos, intervenciones realizadas, medidas de la adherencia utilizadas y variables clínicas, y muchos presentaban un elevado riesgo de sesgo. Debido a estas diferencias consideraron que no se podían comparar los resultados mediante un análisis estadístico para llegar a una conclusión general.

Las patologías más estudiadas fueron: virus de la inmunodeficiencia humana (36), enfermedades psiquiátricas (29), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (27), enfermedad cardiovascular (21), hipertensión (17) y diabetes (16).

Del total de 182 estudios, 17 presentaron un bajo riesgo de sesgo. Los estudios con un bajo riesgo de sesgo generalmente incluyeron intervenciones complejas, con múltiples componentes, intentando superar las barreras para una correcta adherencia mediante soporte adaptado por parte de profesionales sanitarios como farmacéuticos, que proporcionaron educación de forma intensiva, *counselling* (incluyendo entrevista motivacional o terapia cognitivo-conductual) o soporte en el tratamiento (o ambos) y en algunos casos soporte adicional por parte de la familia o por parte de pares. Únicamente cinco de estos estudios refirieron mejoras tanto en la adherencia como en los resultados clínicos. Tres mejoraron solo la adherencia, uno mejoró solo las variables clínicas y ocho no mejoraron ni la adherencia ni las variables clínicas.

Las conclusiones de los autores son que los resultados de las intervenciones son inconsistentes y que solo una minoría de los estudios con un bajo riesgo de sesgo es capaz de mejorar tanto la adherencia como las variables clínicas.



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

A continuación, se comentan los cinco estudios que consiguieron mejorar tanto la adherencia como los resultados clínicos:

- Ellis et al.¹⁶, en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, incluyeron a 146 adolescentes con diabetes mal controlada (media de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] del 11,7 %, cuando un buen control sería un 7 %). Realizaron una intervención implicando a los familiares durante 5,6 meses compararon este grupo con un grupo de control en el que se realizó soporte telefónico semanal durante 4,9 meses. En el grupo de intervención los terapeutas contactaban con la familia u otra persona allegada (otros familiares, médicos, personal de la escuela, etc.) o ambas como mínimo dos veces por semana al inicio del tratamiento, con opción de reducir el número de sesiones al final del tratamiento en función del progreso de la familia en la consecución de los objetivos. Todos los participantes incluidos en el ensayo recibieron el cuidado médico estándar además de la intervención familiar o el soporte telefónico. A los 7 y 12 meses de seguimiento la intervención disminuyó la HbA_{1c} y mejoró la adherencia referida por los familiares, pero no la referida por los adolescentes. Los autores indican que se debería evaluar si esta intervención tan intensiva es coste-efectiva, teniendo en cuenta que las mejoras en la HbA_{1c} fueron relativamente pequeñas (HbA_{1c} : -74 %; intervalo de confianza del 95 %: -1,48 a -0,01 a 12 meses) y que el control basal era bastante pobre (HbA_{1c} del 1,7 %).
- Farooq et al.¹⁷, en un estudio realizado en Paquistán, aleatorizaron a 110 pacientes con esquizofrenia o trastornos psicoafectivos a recibir tratamiento supervisado por la familia o el cuidado habitual. Los pacientes del grupo de intervención tenían un supervisor del cuidado que era un familiar que debía vivir con el paciente como mínimo seis meses y que el paciente hubiera indicado que le daba soporte en el tratamiento. Al familiar se le proporcionó educación acerca de la naturaleza de la enfermedad, conceptos erróneos acerca del tratamiento, las causas de la enfermedad, la importancia de seguir una correcta adherencia y herramientas básicas para supervisar la toma de la medicación. Los pacientes del grupo de intervención recibieron el tratamiento gratuitamente, mientras que los pacientes del grupo de control tenían que ocuparse de conseguir la medicación. La proporción de pacientes con adherencia perfecta, medida mediante un cuestionario autorreferido y por recuento de medicación, fue superior en el grupo de intervención a los 3 y 12 meses, pero no a los 6 meses. El tratamiento supervisado también mejoró los síntomas medidos mediante la evaluación de la actividad global (*Global Assessment of Functioning Scale* [GAF]) y la escala de síndromes positivos y negativos (*Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS]). No obstante, no está claro si el hecho de proporcionar la medicación en el grupo de intervención contribuyó a este efecto positivo.
- Morgado et al.¹⁸, en un estudio realizado en Portugal, incluyeron a 197 pacientes con hipertensión arterial que habían recibido tratamiento antihipertensivo durante al menos seis meses, y se aleatorizaron a recibir *counselling* por parte de un farmacéutico de hospital en una consulta de pacientes externos especializada o el cuidado habitual en una clínica tradicional sin farmacéutico hospitalario. Los farmacéuticos de hospital entrevistaron a los pacientes, evaluaron los problemas de control de la presión arterial, educaron a los pacientes, aconsejaron a los médicos cambios de tratamiento y proporcionaron material educativo escrito. Se animó a los pacientes a traer todas las envases vacíos para reciclar y para medir la adherencia. Se realizó una sesión basal de 30 minutos y dos sesiones de seguimiento a los tres y seis meses de 20 minutos. Se podían llevar a cabo más sesiones en caso de que el farmacéutico lo considerara necesario. La intervención incrementó el porcentaje de pacientes con presión arterial controlada y redujo la proporción de pacientes con baja adherencia en el mes 9. La adherencia se midió mediante un cuestionario de 5 ítems basado en el test de Morisky.
- Lester et al.¹⁹, en un estudio efectuado en Kenia, incluyeron a 538 pacientes que iniciaban

tratamiento antirretroviral y tenían acceso a un teléfono móvil. Se aleatorizaron a recibir un servicio interactivo de mensajes cortos (SMS) o al cuidado habitual. Los pacientes en el grupo de intervención recibieron una sesión educativa breve acerca de la intervención y recibieron cada lunes un SMS en el que se les preguntaba cómo estaban. Los pacientes tenían que responder en un plazo de 48 horas indicando si todo estaba bien o tenían algún problema. En caso de que no hubieran respondido en 48 horas o que indicaran un problema, el médico llamaba al paciente. En el análisis por intención de tratar, la intervención realizada mejoró la proporción de pacientes con una adherencia autorreferida mayor del 95 %, así como el número de pacientes con supresión viral (virus de la inmunodeficiencia humana 1, ácido ribonucleico < 400 copias/ml).

- Wu et al.²⁰, en un estudio llevado a cabo en Hong Kong, midieron el efecto del *counselling* telefónico por parte de un farmacéutico en la adherencia y la mortalidad. Se incluyeron pacientes polimedcados en tratamiento con cinco o más medicamentos crónicos no adherentes al tratamiento. De 442 pacientes aleatorizados, 219 se incluyeron en el grupo de intervención y 223 en el grupo de control. La adherencia se midió utilizando un cuestionario estructurado en combinación con los registros de dispensación. Un paciente se consideró adherente si había tomado entre el 80 y el 120 % de las dosis prescritas. Los pacientes del grupo de intervención recibieron entre seis y ocho llamadas por parte de un farmacéutico durante un período de dos años. Durante estas llamadas el farmacéutico preguntaba al paciente acerca del tratamiento que estaba recibiendo, clarificaba conceptos erróneos, proporcionaba información sobre los efectos secundarios, recordaba la siguiente cita, reforzaba la importancia de la adherencia al tratamiento y otros aspectos relevantes del estilo de vida y animaba a los pacientes a informar a su médico de los efectos secundarios o cualquier otra preocupación que pudieran tener relacionada con el tratamiento. En el grupo de intervención hubo menos pacientes no adheren-

tes en el momento basal que continuaron siendo no adherentes y más pacientes adherentes en el momento basal que continuaron siendo adherentes. En el grupo de intervención la mortalidad por cualquier causa fue inferior, el 18 % frente al 11 % (riesgo relativo: 0,59; intervalo de confianza del 95 %: 0,35-0,97; $p = 0,039$).

- Como se puede observar, parece que los programas complejos en los que se realizan múltiples intervenciones consiguen mejores resultados. Teniendo en cuenta que los motivos de falta de adherencia son muchos y muy variados, una intervención única es fácil que no sea efectiva. Es lógico que si se utilizan intervenciones dirigidas a diferentes barreras el resultado sea más significativo.

¿CÓMO MEJORAR LOS RESULTADOS?

Los estudios publicados presentan una serie de limitaciones, como son la corta duración de la intervención, el tipo de intervención heterogéneo y no claramente definido, el número reducido de pacientes en cada grupo y el método utilizado para medir la adherencia. En la revisión de la Cochrane, 44 de los estudios no cumplían el tamaño muestral mínimo requerido de 60 pacientes por grupo de tratamiento para detectar una diferencia absoluta de la adherencia del 25 % con una potencia del 80 %.

Otro factor que dificulta la consecución de resultados es la calidad del cuidado estándar en el grupo de control. De Bruin et al.²¹ efectuaron un metanálisis de las intervenciones para mejorar la adherencia controlando la variabilidad de lo que se considera cuidado estándar en el grupo de control para estimar de una manera más precisa el efecto de la intervención. Incluyeron 20 estudios en el análisis y concluyeron que, en todos los estudios, tanto el grupo de intervención como el grupo de control están sometidos a intervenciones efectivas para mejorar la adherencia. Aunque las intervenciones son en general beneficiosas, la efectividad se reduce de manera notable con el aumento en la calidad



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

del cuidado estándar del grupo de control. En un escenario con un estándar de cuidado de baja calidad, la mayoría de las intervenciones estudiadas mejorarían los resultados clínicos; sin embargo, actualmente la calidad del estándar de cuidado hace que la efectividad de las intervenciones se reduzca considerablemente.

Otra estrategia clave para mejorar la eficacia de las intervenciones consiste en individualizar la intervención en función de los motivos de no adherencia del paciente. Es lógico pensar que, si la adherencia es multifactorial, una única estrategia no será efectiva en todos los grupos de pacientes. En la mayoría de los estudios se utiliza la misma intervención para los pacientes con falta de adherencia intencionada y no intencionada, generalmente debido al desconocimiento de los motivos de la falta de adherencia de los pacientes estudiados. Antes de diseñar una intervención específica es muy importante caracterizar la naturaleza de la falta de adherencia. Por ejemplo, en un paciente que se olvida tomar la medicación, será más adecuado emplear alarmas recordatorias o la simplificación del tratamiento; en cambio, en un paciente que no toma la medicación por temor a las reacciones adversas, serían más adecuadas las intervenciones educativas de manejo de reacciones adversas o las estrategias conductuales como la entrevista motivacional.

Además, las intervenciones conductuales que han sido efectivas en un grupo de población pueden no serlo en otros grupos con diferentes barreras económicas, sociales o conductuales. Al seleccionar una estrategia de intervención es esencial tener en cuenta el contexto sociocultural, la factibilidad y la organización del sistema sanitario de la población estudiada.

Es necesario avanzar en la investigación en este campo, incluyendo mejoras en el diseño de las intervenciones:

- Métodos objetivos para medir la adherencia. La adherencia autorreferida es menos fiable y tiende

a sobrestimar la adherencia, lo que dificulta la detección del impacto de la intervención.

- Diseñar el estudio minimizando el riesgo de sesgo lo máximo posible, aleatorización ciega. Explicar con detalle los procedimientos y, también con mucho detalle, en qué consiste la «práctica habitual» del grupo de control.
- Incluir a los pacientes que realmente tienen problemas de adherencia y no a aquellos que quieren participar en estudios (muchas veces son pacientes con buena adherencia).
- Aumentar el número de pacientes incluidos en cada grupo para tener la suficiente potencia estadística.
- Diseñar intervenciones que sean factibles y que se puedan mantener en el tiempo. Algunas de las intervenciones publicadas que han conseguido mejorar la adherencia son intervenciones muy complejas que no se pueden mantener a lo largo del tiempo.
- Aprender de los errores, no repetir intervenciones que ya se han estudiado y no han mostrado resultados.
- La gran mayoría de los estudios no tienen en cuenta la forma más grave de la falta de adherencia, que es la de los pacientes que no están en el sistema sanitario o que no quieren participar en estudios. Evitar la salida de los pacientes del sistema sanitario constituye una intervención muy importante.

Como conclusión, los resultados de los estudios publicados muestran que la adherencia al tratamiento se puede mejorar mediante diferentes intervenciones, aunque los resultados son modestos y más difícilmente se traducen en resultados clínicos. Observando los estudios realizados, no se puede recomendar una única estrategia, pero parece ser que las intervenciones que utilizan una combinación de estrategias muestran una mayor repercusión en la mejora de la adherencia.

La aproximación más efectiva estaría basada en la estratificación del paciente y en desarrollar una intervención individualizada teniendo en cuenta los factores que han influido en la falta de adherencia.

En la tabla 2 se resumen las diferentes estrategias de intervención considerando los factores implicados.

COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ADHERENCIA

La falta de adherencia es una causa de aumento del gasto sanitario, pero existen muy pocos ensayos clínicos aleatorizados que estudien el coste-efectividad de las intervenciones sobre la adherencia. En la revisión sistemática llevada a cabo por Oberjé et al.²², los ensayos encontrados eran muy variables en cuanto al diseño del estudio y el tipo y la calidad de la evaluación económica. Un gran número de estudios examina intervenciones que no son efectivas (porque no presentan cambios significantes o relevantes en adherencia o variables clínicas). Sin embargo, existen algunos estudios de buena calidad que demuestran que las intervenciones para mejorar la adherencia pueden mejorar variables clínicas y reducir el gasto económico, pero hacen falta más estudios con diseños rigurosos y evaluación económica.

A continuación, se mencionan los tres estudios más relevantes en este campo. En primer lugar, en el estudio realizado por Freedberg et al.²³, se compara el coste-efectividad de una intervención sobre la adherencia en pacientes con virus de la inmunodeficiencia

humana realizada por enfermería, que consistió en seis visitas educativas realizadas las seis primeras semanas de tratamiento en casa del paciente. Esta intervención mejoró tanto en los parámetros clínicos medidos como en pacientes con carga viral indetectable, y se calculó una ratio de coste-efectividad de 14 100 dólares por años de vida ganados ajustados por calidad de vida (QALY).

Khdour et al.²⁴ realizaron un ensayo clínico en Irlanda en el que se comparó una intervención efectuada por farmacéuticos con la práctica clínica habitual, y resultó ser coste-efectivo. La intervención consistía en un programa de educación y manejo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para pacientes con volumen máximo de aire espirado en el primer segundo entre el 30 y el 70 %.

Por último, De Bruin et al.²⁵ compararon una estrategia para mejorar el automanejo de la adherencia por parte de los pacientes. Consistía en una intervención conductual en la que el profesional sanitario (en este caso, una enfermera) analizaba los datos de adherencia obtenidos mediante monitores electrónicos de control de medicación junto con el paciente. En este ensayo se incluyeron 221 pacientes y la intervención se consideró coste-efectiva. Se calculó un ahorro total de 592 € por paciente.



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Tabla 2

Causas potenciales de falta de adherencia y posibles estrategias de intervención.

Factores	Causas de falta de adherencia	Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos y educativos	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de apoyo social o familiar • Recursos escasos • Nivel educativo bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • Buscar una alianza con la familia y allegados • Conocer las necesidades sociales • Reclutar organizaciones comunitarias • Educación intensiva y explicaciones claras, comprensibles y adaptadas
Factores relacionados con el equipo asistencial	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de recursos • Atención masificada e impersonal • Ausencia de coordinación entre diferentes servicios • Insuficiente formación en los fármacos utilizados • Insuficiente formación en comunicación con el paciente • Falta de accesibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Accesibilidad y continuidad asistencial • Equipo multidisciplinar • Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados • Formación sólida en el tratamiento y en las técnicas de comunicación con el paciente • Plantear la terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales
Factores relacionados con el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas • Número de dosis diarias • Intrusión en la vida del paciente • Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente • Efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> • Individualizar y adecuar el tratamiento a las rutinas del paciente • Simplificar el régimen terapéutico • Revisar el tratamiento de los pacientes polimedcados y suspender la medicación no necesaria • Negociar y consensuar el plan terapéutico • Técnicas especiales para la toma de la medicación • Información y educación en el manejo de los efectos adversos
Factores relacionados con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • No aceptación • Rechazo del diagnóstico • Rechazo del tratamiento • Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento y de la relación riesgo/beneficio • Olvidos • Barreras 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la información/educación del paciente • Trabajar para modificar las creencias erróneas del paciente respecto a la enfermedad y su tratamiento • Entrevista motivacional • Intervenciones sociopsicoafectivas • Recordatorios de la toma de medicación (alarmas, aplicaciones, diarios de medicación, etc.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al.; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*;73:545-62.
2. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009;15:e22-33.
3. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior. New York: Guilford Press; 1991.
4. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;64:527-37.
5. Rivera Mercado S, Villouta Cassinelli MF, Ilabaca Grez A. Entrevista motivacional: ¿cuál es su efectividad en problemas prevalentes de la atención primaria? *Aten Primaria* 2008;40:257-61.
6. Rodríguez Chamorro MA, Pérez Merino EM, García Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Martínez Martínez M, Faus Dader MJ. Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico. *Pharm Care Esp* 2014;16:110-20.
7. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. *JAMA* 2013;310:2611-2.
8. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *INFAC* 2011; 19 Supl 1 Disponible en: https://secure-web.cisco.com/1SsdbtZ2Gu1AiyTLb_DqGEgtbbbrKb2MLv9Mjk1qdt-nae2HrCC5AkqsjcDOGVISgEKmCZrNRcEDisF5ERQpp5ra8mK5cJoyBuyasQCcPCp1Hq_yzziEE1V0Fq0poh5zqA8q2NGRGY9UD5hTGghYYZERAc6T2L5SmrLYICaa5u_h3uQX-iM_iJ4XE-KW26ccAR--mE05fDQCv7DTWpLX0DqSRJmmqxXJsLetCn7JCOLrT-mITq6cdo034qP0EB-yHR3zpUbu8o5wFAAKfPGIridSMLPe7-7k2nZWKZL5EI8DQJZc_F9qnfFd-BQyHkDOC-tA1S9ZsjyXyKehkAKLwCZ_hkw/https%3A%2F%2Fwww.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf.
9. Gardiner P, Dvorkin L. Promoting medication adherence in children. *Am Fam Physician* 2006;74:793-8.
10. Costello I, Wong IC, Nunn AJ. A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev* 2004;30:647-65.
11. McGrady ME, Ryan JL, Gutiérrez-Colina AM, Fredericks EM, Towner EK, Pai AL, et al. The impact of effective paediatric adherence promotion interventions: systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev* 2015;41:789-802.
12. Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1534-45.
13. Nevins TE. Non-compliance and its management in teenagers. *Pediatr Transplant* 2002;6:475-9.
14. Taddeo D, Egedy M, Frappier JY. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health* 2008;13:19-24.
15. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000011.
16. Ellis DA, Naar-King S, Chen X, Moltz K, Cunningham PB, Idalski-Carcone A. Multisystemic therapy compared to telephone support for youth with poorly controlled diabetes: findings from a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2012;44:207-15.



ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

17. Farooq S, Nazar Z, Irfan M, Akhter J, Gul E, Irfan U, et al. Schizophrenia medication adherence in a resource-poor setting: randomised controlled trial of supervised treatment in out-patients for schizophrenia (STOPS). *Br J Psychiatry* 2011;199:467-72.
18. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2011;33:132-40.
19. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WeiTelKenya1): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1838-45.
20. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522.
21. De Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma HP, Kok G, Abraham C, Hospers HJ. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:240-50.
22. Oberjé EJ, De Kinderen RJ, Evers SM, Van Woerkum CM, De Bruin M. Cost effectiveness of medication adherence-enhancing interventions: a systematic review of trial-based economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2013;31:1155-68.
23. Freedberg KA, Hirschhorn LR, Schackman BR, Wolf LL, Martin LA, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of an intervention to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(Suppl 1):S113-8.
24. Khdour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC, Crealey GE, et al. Cost-utility analysis of a pharmacy-led self-management programme for patients with COPD. *Int J Clin Pharmacol* 2011;33:665-73.
25. De Bruin M, Oberjé EJM, Viechtbauer W, Nobel H-E, Hiligsmann M, Van Nieuwkoop C, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a nurse-delivered intervention to improve adherence to treatment for HIV: a pragmatic, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:595-604.

ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Beatriz Bernárdez Ferrán¹
Virginia Martínez Callejo²

¹Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela (La Coruña).

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.



INTRODUCCIÓN

El uso de tratamientos orales en oncología ha revolucionado la atención farmacéutica en los últimos años. El gran desarrollo de quimioterápicos orales en las últimas décadas y su posterior irrupción en el arsenal terapéutico oncológico, junto con la mayor duración de los tratamientos y la toxicidad inherente a su uso, hace que la adherencia terapéutica en este campo adquiera una relevancia creciente.

Actualmente, más del 25 % de tratamientos oncohematológicos (OH) son tratamientos orales, y este porcentaje va en aumento¹. Se incluyen dentro de los tratamientos orales en OH los citostáticos orales convencionales (ciclofosfamida, capecitabina, temozolamida o mercaptopurina), así como moléculas dirigidas (imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib, pazopanib, erlotinib, gefitinib, lenvatinib, cabozantinib, afatinib, palbociclib, idelalisib, ibrutinib o lenalidomida) y hormonoterapia (como los clásicos tamoxifeno y anastrozol o abiraterona o enzalutamida).

El aumento de pacientes ambulatorios OH viene acompañado de un esfuerzo dentro de la farmacia hospitalaria por ofrecer una adecuada atención far-

macéutica en la dispensación de antineoplásicos orales. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través del Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (MAPEX)², en su sección de MAPEX oncología, pretende diseñar un modelo de atención farmacéutica individualizado para pacientes con enfermedades OH en función de la complejidad de la patología, del propio paciente y del tratamiento, así como una herramienta informática que dé soporte al modelo.

Este esfuerzo se plasma también en el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico: Líneas Estratégicas y Objetivos 2020³, proyecto llevado a cabo por GEDEFO, el grupo de desarrollo de la Farmacia Oncológica de la SEFH. Concretamente, la primera de sus líneas, «desarrollo organizativo» (cuyo objetivo es incorporar cambios organizativos y tecnológicos en procesos que permitan mejorar la organización y calidad de la atención OH, así como la seguridad y el cuidado integral en el proceso farmacoterapéutico de dichos pacientes), contempla, entre otros aspectos, la inclusión en los servicios de Farmacia Hospitalaria de elementos dirigidos a asegurar la adherencia y la correcta educación sanitaria del paciente sobre su medicación.



ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Otra de sus líneas es la atención farmacéutica al paciente OH (cuyo objetivo, en este caso, es **optimizar la farmacoterapia individualizada con la finalidad de obtener el máximo beneficio clínico**), que establece que los hospitales contarán con programas de adherencia al tratamiento antineoplásico y de soporte y se potenciarán las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para favorecer la adherencia.

En definitiva, buscamos optimizar la farmacoterapia y proveer al paciente de información sobre su tratamiento con el fin de mejorar su seguridad y comprensión, potenciar su autonomía, favorecer su adherencia y mejorar así los resultados terapéuticos.

El farmacéutico OH ocupa un lugar estratégico como promotor de la adherencia, en su integración en el equipo multidisciplinar de atención al paciente con cáncer y la relación directa con el paciente a través de la dispensación de los tratamientos orales. Su trabajo permite concienciar sobre la importancia de la adherencia, reducir la complejidad del régimen terapéutico e incrementar la autogestión y el empoderamiento del paciente.

TASAS DE ADHERENCIA EN ONCOLOGÍA Y MÉTODOS DE ESTIMACIÓN/MEDICIÓN USADOS

La falta de adherencia en OH es un problema relativamente reciente. La administración parenteral de los tratamientos en los hospitales de día garantiza el cumplimiento terapéutico, pero el número creciente de fármacos orales y la duración más prolongada de estos tratamientos justifican la importancia creciente de conseguir una administración adecuada de estos.

La gravedad asociada a la enfermedad hacía suponer, *a priori*, que las tasas de adherencia serían óptimas; sin embargo, la variabilidad es enorme y las tasas de adherencia en OH oscilan entre el 14 y el 100 %⁴.

En cuanto a la medición de la adherencia, el principal obstáculo es que no disponemos de un método

validado en pacientes OH, y los diferentes resultados ponen de manifiesto las distintas limitaciones de los métodos empleados⁵. Además, existe una gran variabilidad de enfermedades OH, con determinantes propios, y, al igual que existen cuestionarios de calidad validados por patología e indicación, es muy posible que los test de adherencia también se tengan que validar por patología e indicación.

El tratamiento directamente observado resulta impracticable para el uso rutinario y no hay ejemplos aplicados a tratamientos orales oncológicos. El método farmacocinético cuenta con la gran ventaja de su objetividad, pero no siempre está disponible, bien por falta de desarrollo para todos los antineoplásicos, bien por falta de disponibilidad en todos los centros. Actualmente, se piden niveles de imatinib en muchos hospitales ante la no obtención de respuesta o pérdida de esta. En algunos casos se piden niveles de dasatinib para poder reducir dosis y evitar uno de los efectos adversos más característicos, el derrame pleural.

Los informes del paciente o cuestionarios son simples y baratos. Son métodos subjetivos que, cuando se han comparado con otros métodos de medida en OH, tienden a la sobrestimación de la adherencia. En general, está ampliamente reconocido que se comete más error cuando se espacian más las visitas.

Tanto el recuento de comprimidos como la tasa de posesión de medicación (TPM) son dos métodos de medida objetivos y fáciles de llevar a cabo. Sin embargo, en el primer caso son datos fácilmente alterables por el paciente, mientras que en el segundo se precisa un sistema de farmacia cerrado o, en otros casos, ficheros de datos de dispensaciones.

Es posible que el método de medida o el tamaño muestral utilizado condicione la obtención de resultados. Por ejemplo, un estudio español⁶ llevado a cabo con 31 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y en tratamiento con imatinib evaluó el grado de asociación entre variables de respuesta y adhesión terapéutica. La adhesión se midió a través

del test de Morisky-Green y la contabilización de las dispensaciones. La respuesta molecular mayor fue alcanzada por el 68,4 % de los pacientes con alta adhesión y por el 75 % de los pacientes con adhesión media. La respuesta molecular completa fue alcanzada por el 57,9 % de los pacientes con alta adhesión y por el 58,3 % de los pacientes con adhesión media. No se observó asociación entre el grado de adherencia y la respuesta terapéutica.

Los dispositivos electrónicos de medida o monitores electrónicos (*medication event monitoring systems* [MEMS]) son precisos, pero también caros. En la mayoría de trabajos se considera el patrón de oro de los métodos de medida y el que menos sobrestima los resultados.

En el estudio belga ADAGIO⁷, en el que se evaluaron 169 pacientes con LMC que recibieron imatinib, la adherencia al tratamiento se midió mediante la *Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale* (BAASIS) adaptada al imatinib, entrevistas a los pacientes, escala visual analógica (EVA) y recuento de comprimidos sobrantes en relación con los prescritos. La tercera parte de los pacientes se consideró no adherente. Solo el 14 % tomó correctamente el 100 % de las dosis de imatinib que se le había prescrito. No obstante, el resultado de la EVA comunicada por médicos, pacientes y cuidadores fue muy alta: 94,9-97,1 en escala de 0-100. Estos resultados confirman la sobrestimación de la adherencia que se atribuye a pacientes y profesionales de la salud y la discrepancia de resultados según los distintos métodos.

Otro estudio francés⁸, con 46 pacientes con diagnóstico de LMC y en tratamiento con imatinib, desarrolló y validó una entrevista con 10 preguntas. Cada respuesta correcta suponía un punto, y el cuestionario se validó frente a una medida objetiva de adherencia, como es la TPM. Así, una puntuación de 8 se asoció con una TPM menor del 90 % (con un valor predictivo positivo de 0,83). Se identificó a la mitad de los pacientes que tomaban imatinib como no adherente (sensibilidad: 0,5). Pocos

pacientes fueron erróneamente clasificados como no adherentes (especificidad: 0,97).

Sin embargo, la TPM, que es una medida frecuentemente usada en estudios de adherencia en los que se tratan datos de dispensación obtenidos de aseguradoras o de ficheros de datos que registran las dispensaciones en farmacia, no parece ser un método adecuado de referencia. En ocasiones, en poblaciones comparables con igual indicación, se obtienen (usando este método) conclusiones contrarias. En dos estudios que compararon la adherencia al nilotinib y dasatinib según la TPM^{9,10}, se obtuvo en uno de ellos mayor tasa de adherencia para el nilotinib y en el otro mayor para el dasatinib.

Resulta muy interesante un trabajo¹¹, recientemente publicado, en el que se compara el registro comunicado por el propio paciente frente a la monitorización electrónica de la apertura del envase que realizan los MEMS. Se ha llevado a cabo en una cohorte de 416 niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en primera remisión y en tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina (6-MP). El 84 % de los pacientes difiere en al menos una toma, la comunicada de la registrada mediante el sistema electrónico (la comunicada es siempre mayor que la registrada), y solo en el 12 % de los casos lo comunicado coincide plenamente con el registro electrónico. Los autores concluyen que los datos facilitados por el propio paciente tienden a sobrestimar la adherencia y recomiendan, por tanto, su utilización con gran cautela.

Esta sobrestimación se observa en un trabajo publicado en 2009¹², realizado en 100 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, en tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno o anastrozol. En dicho trabajo todas las pacientes se declararon 100 % adherentes. La edad media del grupo con tamoxifeno era de 65 años (± 3) y de 72 años (± 3) en el grupo con anastrozol. Tras realizar un control de las prescripciones, solo el 80 % de las que estaban en tratamiento con tamoxifeno y el 69 % con anastrozol eran adherentes. La diferencia en la tasa de



ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

adherencia no se correlacionó con el distinto perfil de efectos adversos de ambos fármacos, aunque en la discusión del estudio no haber encontrado predictores de falta de adherencia se relacionó con el tamaño muestral.

Las tasas de adherencia con capecitabina en el cáncer de mama rondan el 78 %, según un estudio que incluyó a 161 pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento con capecitabina¹³ (usando MEMS para medir la adherencia). Dicho estudio concluye que el 25 % de las pacientes tiene una tasa de adherencia inferior al 80 %. Otros estudios con capecitabina que emplearon métodos más subjetivos obtuvieron tasas de adherencia media más altas. Por ejemplo, en un estudio¹⁴ con 177 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, colon o recto, la tasa de adherencia media fue del 91 % (usando los cuestionarios como método de medida).

Tampoco existe un consenso acerca de cuál debe ser el nivel de adherencia para considerar al paciente buen adherente, pero todo porcentaje distinto al 100 % debe interpretarse como una oportunidad de mejora en la que centrar nuestros esfuerzos. En algunos estudios los pacientes se consideran no adherentes con tasas < 80 %, en otros con tasas < 95 %.

Por ejemplo, la adherencia al erlotinib¹⁵ en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) se evaluó en un estudio retrospectivo que utilizaba los registros de dispensaciones del fichero de datos Humana Research Database. Se incluyeron 1452 pacientes que llevaban más de un año en tratamiento. Se calculó la TPM y se comprobó que un 12 % de los pacientes era no adherente, con una tasa de adherencia < 80 %. También se evaluó en un estudio¹⁶ que incluyó a 62 pacientes utilizando MEMS. En este estudio, un tercio de los pacientes tenía una adherencia < 95 %. Comparando ambos estudios, en el segundo se duplican los pacientes no adherentes; sin embargo, ni los métodos de medida son iguales ni el corte para la no adherencia. Actualmente, no existe definida una tasa de adherencia con erlotinib en el CPNM que garantice el resultado terapéutico.

Algunos estudios comparan la adherencia de fármacos posicionados en la misma indicación, como el trabajo de By field et al.¹⁷, en el que se analiza retrospectivamente la TPM de pacientes con carcinoma renal en tratamiento de primera línea con pazopanib ($n = 97$) o sunitinib ($n = 349$), utilizando los datos de dos ficheros de datos de dispensaciones (Optum Research Database e Impact National Benchmark Database). No hay diferencias entre las cohortes en el porcentaje de pacientes con alta TPM, definida como ≥ 80 %: un 81,4 % para pazopanib y un 93,2 % para sunitinib, respectivamente ($p > 0,071$).

En algunos casos se ha combinado el estudio de adherencia en distintas patologías empleando dos métodos de medida de adherencia, MEMS y cuestionarios¹⁸. La tasa de adherencia media fue, con MEMS, del 89,3 % y el 25 % de los pacientes fue no adherente (adherencia < 90 %). Por patología, el porcentaje de pacientes no adherentes fue del 34,8 % en 23 pacientes con carcinoma de células renales metastásico; del 34,8 % en 16 pacientes con LMC; del 17,4 % en 22 pacientes con cáncer de mama metastásico y del 13 % en los 21 pacientes con CPNM.

Todavía no disponemos de todos los datos de las tasas de adherencia en vida real de los fármacos oncológicos y en todas sus indicaciones. Este reto representa un campo de investigación muy interesante para el farmacéutico oncológico.

Cuando se analice un estudio de adherencia en OH, es importante fijarse en el método empleado, teniendo en cuenta que posiblemente el método más fiable es el uso de MEMS. Los MEMS cuentan con algunos detractores (aun habiendo demostrado en muchos estudios en OH que son los que menos sobrestiman), ya que la apertura del envase no significa necesariamente la toma del fármaco.

La uniformidad en la definición del paciente no adherente solo se podrá consensuar con estudios bien diseñados y con tamaño muestral suficiente para correlacionar la baja adherencia con fracaso terapéutico.

ADHERENCIA Y RESULTADOS TERAPÉUTICOS

La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta, en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Además, la falta de adherencia se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios, como en otras patologías¹⁹.

Las patologías que cuentan con el mayor número de trabajos publicados (y, por tanto, mayor evidencia) son aquellas en las que bien los agentes quimioterápicos utilizados son fácilmente monitorizables, bien se dispone de un parámetro objetivable con el que relacionar la respuesta al tratamiento.

El fármaco cuya adherencia se ha estudiado más en OH es el imatinib, y el estudio de referencia que relaciona adherencia con resultado terapéutico es el publicado en 2010 por Marín et al.²⁰. En él, 87 pacientes con diagnóstico de LMC en tratamiento con imatinib y en respuesta citogenética completa (mediana: 59,7 meses; rango: 25-104 meses) se incluyeron en el estudio con el objetivo de determinar si la adherencia al imatinib se correlaciona con el grado de respuesta molecular, monitorizado con MEMS. Se consideraron también otras variables: expresión de *hOCT1*, polimorfismos en *MDR1* o *ABCB1*, mutaciones en el dominio cinasa de *BCR-ABL1* y niveles plasmáticos de imatinib. Los pacientes debían llevar, al menos, dos años en tratamiento con el fármaco, y el registro de la adherencia se llevó a cabo durante una mediana de 91 días (84-120 días). La mediana de adherencia encontrada fue del 98 % (24-104 %). En el 26 % de los pacientes fue ≤ 90 % y en el 14 % fue ≤ 80 %. En resumen, los autores concluyen que en este grupo de pacientes una adherencia ≥ 90 % guarda una fuerte correlación con la respuesta molecular mayor y también con una respuesta molecular completa. El análisis multivariante realizado identificó la adherencia y la expresión de *hOCT1* como los únicos predictores independientes para alcanzar respuesta molecular mayor y la adherencia, sola, para conseguir res-

puesta molecular completa. Ningún paciente con adherencia ≤ 80 % alcanzó respuesta molecular.

En la misma línea, con igual fármaco y patología (imatinib en la LMC), se han publicado varios estudios con similares resultados: es decir, a mayores tasas de adherencia, menores niveles de *BCR-ABL1*. Un grupo italiano llevó a cabo un trabajo retrospectivo²¹ en el que se estudió la adherencia al imatinib en pacientes con diagnóstico de LMC durante dos años. Se situó el valor de corte de adherencia en 0,9 para establecer su relación con la obtención de buenos resultados clínicos. El método que se empleó para medir la adherencia fue el cociente entre la dosis diaria recibida y la prescrita.

En el campo de la hematología, destacan también los trabajos con tiopurinas en niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda.

Uno de ellos²², prospectivo, englobó a 742 niños de 94 centros, desde mayo de 2005 hasta septiembre de 2011. Todos ellos eran menores de 21 años, con una media de 5 años.

La adherencia se midió mediante un sistema electrónico que registraba la fecha y el momento de apertura del envase. A su vez, se determinaron los niveles eritrocitarios de tioguanina (TGN) mensualmente durante seis meses consecutivos y, empleando coeficientes de variación (CV) intraindividuales, los pacientes se clasificaron en estables (CV [%] < percentil 85) o variables (CV [%] \geq percentil 85). Los investigadores concluyeron que los pacientes con baja adherencia al tratamiento (tasa media < 95 %) tienen un riesgo 2,7 veces mayor de recaída (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,3-5,6; $p = 0,01$) en comparación con pacientes con una media del 95 % o superior. Entre los pacientes con buena adherencia, se observa que las altas variaciones intraindividuales en niveles de TGN se relacionan con un mayor riesgo de recaída (*hazard ratio* [HR]: 4,4; IC del 95 %: 1,2-15,7; $p = 0,02$). La variación de niveles de TGN se relaciona con una intensidad de dosis de 6-MP variable (*odds ratio* [OR]: 4,5; IC del 95 %: 1,5-13,4; $p = 0,01$) e in-



ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

terrupciones del tratamiento (OR: 10,2; IC del 95 %: 2,2-48,3; $p = 0,003$).

El mismo grupo de investigadores publicó un año después otro trabajo²³ muy interesante con 441 pacientes (6 años de media de edad y rango de 2-20 años) también en tratamiento con 6-MP. El método usado para medir la adherencia fue también electrónico (como en el estudio anterior) y la no adherencia se definió como < 95 %. En esta cohorte de pacientes, el 43,8 % fue no adherente; curiosamente, el hallazgo más significativo, además del alto porcentaje de falta de adherencia, fue que, una vez ajustadas las variables de adherencia, no se encontró relación entre los hábitos de la toma de la medicación y el riesgo de recaída o los niveles eritrocitarios de TGN (entendiendo hábitos por tomar la 6-MP con o sin comida, el momento del día de la administración o con la ayuda de un diario). Así, concluyen que las restricciones habituales para la toma de 6-MP podrían no influir en los resultados, pero dificultan, sin duda, la adherencia; asimismo, consideran que se debería simplificar, en la medida de lo posible, la posología y las condiciones de la toma de la medicación.

También los tratamientos con amplia experiencia de uso, como la hormonoterapia en el cáncer de mama, cuentan con un gran número de publicaciones que estudian las consecuencias de la falta de adherencia en la enfermedad.

Con tamoxifeno y letrozol existen muchos estudios publicados acerca de la adherencia. En general, la tasa de adherencia que más frecuentemente se ha usado para considerar a un paciente adherente fue de un 80 %.

En un estudio²⁴ con 8769 mujeres en estadio I-III y tratamiento hormonal adyuvante durante el período de 1996-2007, el 31 % de las pacientes discontinuó el tratamiento y, de las que continuaron, el 28 % fue no adherente. Con una mediana de seguimiento de 4,4 años, 813 fallecieron. La supervivencia estimada a los 10 años fue del 80,7 % para las que continuaron frente al 73,6 % para las que discontinuaron

($p < 0,001$). De la cohorte que siguió en tratamiento, la supervivencia a los 10 años del grupo adherente fue del 81,7 y del 77,8 % para el grupo no adherente ($p < 0,001$). Una vez hechos los correspondientes ajustes para variables demográficas y clínicas, tanto la discontinuación temprana (HR: 1,26; IC del 95 %: 1,09-1,46) como la no adherencia (HR: 1,49; IC del 95 %: 1,23-1,81) entre las que continuaron fueron predictores independientes de mortalidad.

Se publicó un análisis²⁵ de 2080 pacientes en tratamiento con tamoxifeno en el que se determinó la relación de la adherencia con cualquier causa de muerte. La mediana de adherencia fue del 93 % (84-100 %). La adherencia < 80 % se asoció con peor supervivencia (HR: 1,10; IC del 95 %: 1,001-1,21). En 2011, otro estudio²⁶, con 8769 pacientes en tratamiento con tamoxifeno, obtuvo resultados parecidos: la falta de adherencia (< 80 %) y la discontinuación temprana del tamoxifeno resultaron predictores independientes de mortalidad.

PREDICTORES DE FALTA DE ADHERENCIA Y DE ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Conocer las causas de la no adherencia nos orienta hacia las intervenciones más adecuadas para minimizarla o evitarla.

En relación con el estudio de Marín et al. (2010), se publicó un subestudio²⁷ un año más tarde, realizado por el mismo equipo, para analizar las causas de la no adherencia. En él se entrevistó, de manera reglada y exhaustiva, a 21 pacientes de los incluidos en el estudio anterior. Se había clasificado a 17 como no adherentes (según el método de registro electrónico utilizado), 11 hombres y 6 mujeres, con una mediana de edad 41 años (rango: 26-62 años). Los 4 pacientes adherentes eran 3 hombres y 1 mujer, con una mediana de edad de 63 años (rango: 33-70 años). El trabajo revisó a fondo los motivos por los que algunos pacientes no tomaron imatinib tal y como lo tenían prescrito. El análisis resultante es muy interesante; entre otras conclusiones, los autores ponen en evidencia que un mismo paciente puede presentar

falta de adherencia de forma intencionada y no intencionada. La causa más común de falta de adherencia, de manera voluntaria, es el manejo de los efectos adversos; y la más frecuente, no voluntaria, es el olvido de la toma. Las causas voluntarias aumentan según se incrementa la duración del tratamiento.

Los motivos para una falta de adherencia en OH pueden ser varios, pero **la toxicidad** es la causa más habitual para que el paciente no tome la medicación²⁸, de ahí la importancia de asesorar adecuadamente sobre la incidencia y el tipo de efectos adversos, su prevención y manejo.

Varios estudios observacionales han señalado la edad < 35 años como un factor predictor de falta de adherencia. Las pacientes jóvenes presentan tasas más bajas de adherencia con terapia hormonal, lo que hace pensar en la toxicidad (principalmente sexual) como principal motivo de no adherencia en este grupo; asimismo, se demuestra que es peor tolerada por pacientes menores de 35 años²⁹⁻³¹.

Al comparar³² dos grupos de pacientes (menores y mayores de 35 años) en los ensayos clínicos Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT) y Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT), realizados en 5707 mujeres en total con tratamiento hormonal adyuvante, se observa que la cohorte de pacientes menores de 35 años presentó mayores tasas de no adherencia: 11 % (a un año), 17 %, 23 % y 25 % (a 2, 3 y 4 años, respectivamente); mientras que las tasas para las pacientes con 35 años o más fueron: 9 %, 14 %, 18 % y 21 %, respectivamente. En ambos grupos, las tasas de adherencia disminuyen con los años.

Por tanto, la **duración del tratamiento** es otro elemento que va en contra de la adherencia, y puede pasar del 99 al 64 % a los tres meses³³.

En un estudio observacional³⁴, prospectivo, llevado a cabo en nuestro país con 111 pacientes en tratamiento con capecitabina, independientemente del diagnóstico o la indicación, los resultados obtenidos

van en la misma línea. Nivel de adherencia: 78,4 %; subgrupo de inicio del 81,7 % frente al de continuación del 72,5 %. Los autores concluyen que el bajo nivel de adherencia en el subgrupo de continuación puede relacionarse con la duración del tratamiento, las toxicidades, la evolución clínica y la percepción de su estado de salud.

Otro estudio, llevado a cabo en Japón, incluyó a 117 pacientes con patología oncológica gastrointestinal, y solo el 56,4 % de ellos se declaró 100 % adherente (la medición de la adherencia fue a través de cuestionarios comunicados por el propio paciente). El análisis de regresión logística mostró que los determinantes de la no adherencia fueron el empeoramiento de síntomas, la diarrea, experimentar dolor, la reducción de la sensación de la medicación como algo prioritario y la toma del fármaco cada ocho horas. En concreto, el **empeoramiento de síntomas** (*adjusted OR*: 9,59; IC del 95 %: 1,38-66,47) y la **frecuencia de la toma** (*adjusted OR*: 5,52; IC del 95 %: 1,71-17,81) son los determinantes más influyentes. Cabe destacar que en oncología, como en otras patologías crónicas, se debe procurar la simplificación de pautas³⁵.

Además de los elementos vistos hasta ahora, hay toda una serie de factores psicosociales que pueden actuar como verdaderas barreras para una correcta adherencia.

En una revisión sistemática³⁶ sobre el cáncer de mama, adherencia y, al menos, un aspecto psicosocial de adherencia, se analizaron 1752 trabajos. Los factores más frecuentemente comunicados como facilitadores fueron una buena **relación paciente-profesional** y, en general, una visión emocional positiva del tratamiento en su conjunto. Asimismo, se evidenció el impacto de **problemas emocionales**, con alta prevalencia en estas patologías, como la **depresión, la tristeza, la preocupación y el nerviosismo**. Existen herramientas³⁷ para valorar el estrés de un paciente, cuyo resultado nos alertará de si el paciente debe ser atendido por un psicooncólogo o derivado a una unidad de salud mental.



ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Un estudio retrospectivo³⁸ con 1452 pacientes con diagnóstico de CPNM en tratamiento con erlotinib arroja un 13 % de pacientes no adherentes. En este caso, la medición se hizo utilizando la TPM y estableciendo la no adherencia con valores de 0,80 o menores. La mayoría de los pacientes eran estadounidenses y con cobertura por Medicare.

La aportación más destacable de este artículo, además del estudio de la adherencia, es la introducción de factores con relevancia significativa en la adherencia, como son los **costes** y el tipo de seguro. Además de los factores habituales (como son los tratamientos previos, el estadio de la enfermedad, otros diagnósticos oncológicos o la geografía), se suma el estado de subsidio por bajos ingresos y el incremento en el coste del tratamiento como factores que se asocian con menores valores de adherencia. Que el paciente no pueda comprar el medicamento para su tratamiento es un determinante de falta de adherencia primaria que, a fecha de hoy, no es representativo en España.

En el estudio de Jacobs et al.¹⁸ sobre adherencia y satisfacción con el tratamiento (que incluyó a 90 pacientes de 4 patologías oncológicas), además del cálculo de la adherencia por patología, se intentó correlacionar la adherencia con diversos factores. El aumento en la satisfacción del tratamiento y la comunicación con los clínicos (B: 0,71; IC del 95 %: 0,48-0,94 $p = 0,01$) y la reducción de la carga al entorno percibida por el paciente (B: 20,92; IC del 95 %: 21,76-20,09 $p = 0,03$) fueron los predictores más relevantes de adherencia según regresión lineal. Fueron los únicos factores predictivos de adherencia una vez aplicado el análisis multivariante.

La medida del aumento de la satisfacción del tratamiento y la comunicación con los clínicos se realizó a través de la *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Treatment Satisfaction-Patient Satisfaction* (FACIT-TS-PS)³⁹, escala de 33 ítems que evalúa la confianza percibida por los pacientes en sus médicos y enfermeras, la capacidad de comunicarse y

participar en la toma de decisiones y la exhaustividad de las explicaciones recibidas por los clínicos. Esta evaluación se ha validado para el cáncer⁴⁰ y ha evidenciado una fuerte fiabilidad en la muestra.

La reducción de la carga percibida se evaluó según una de las 5 subescalas de medición del estrés del *Cancer Worries Inventory* (CWI), un test de 24 ítems. Las 5 subescalas que contiene son: muerte, percepción de carga a los amigos y la familia, la espiritualidad, la quimioterapia y el tratamiento. El CWI tiene buenas propiedades psicométricas⁴¹.

INTERVENCIONES RECOMENDADAS APLICABLES A NUESTRO ENTORNO

El farmacéutico es un miembro clave en el equipo de atención al paciente con cáncer⁴². La dispensación de la mayoría de los tratamientos orales en España (dispensación hospitalaria) lo sitúa en un lugar privilegiado para la promoción de la adherencia.

En los estudios en los que se implementan intervenciones que fomentan la información al paciente sobre el medicamento y el manejo de efectos adversos, en los que se favorece la comunicación entre el paciente y los profesionales de la salud que lo atienden y en la que se facilita el acceso del paciente al profesional, la adherencia mejora.

En un estudio⁴³ que relacionaba la adherencia con la tasa de control de la enfermedad, se midió la adherencia al erlotinib en el CPNM por distintos métodos, incluyendo el recuento de comprimidos. Se compararon dos cohortes de pacientes: la primera, de 50 pacientes, retrospectiva, en la que la prescripción de erlotinib no se acompañaba de ninguna intervención; y la segunda, prospectiva, en la que la dispensación de erlotinib se acompañaba de un programa de monitorización que consistía en identificación del cuidador principal, educación del paciente y cuidador, calendario de visitas y disposición de un teléfono de contacto o posibilidad de visita por una vía rápida. Los resultados obtenidos muestran que los pacientes con tasa de adherencia > 95 % presentaron me-

iores tasas de control de la enfermedad (respuesta parcial + completa + estabilización de la enfermedad) y que hay mayor porcentaje de pacientes adherentes en el grupo de intervención: el 84 % frente al 72 % en el grupo de no intervención ($p = 0,042$).

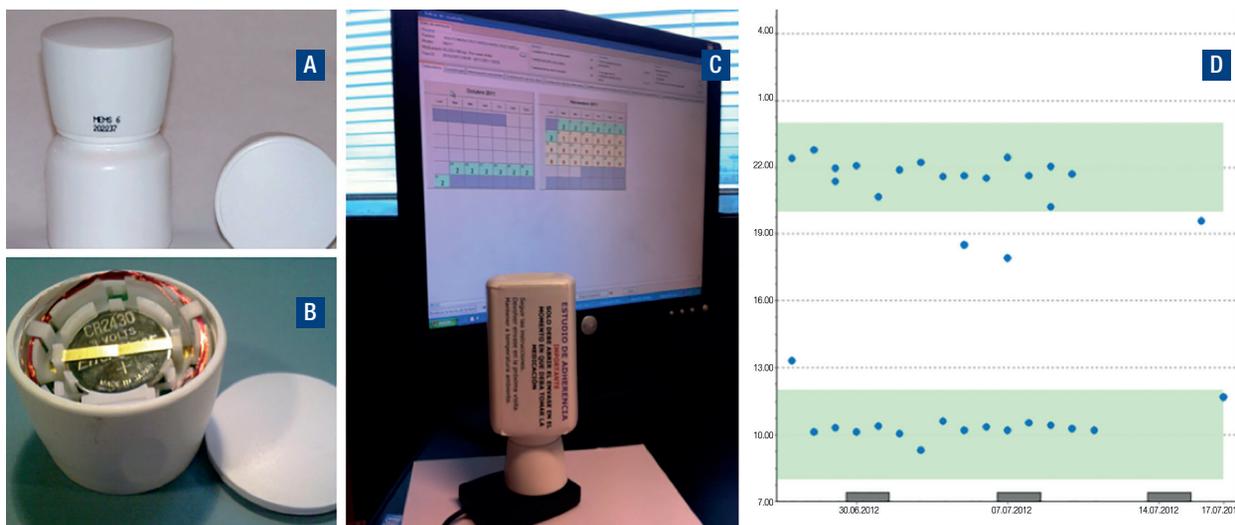
Muchos programas de monitorización están íntimamente relacionados con procesos incluidos dentro de la atención farmacéutica al paciente OH.

Algunos trabajos relacionan al farmacéutico OH con mayores tasas de adherencia; por ejemplo, en un estudio de nuestro grupo⁴⁴ realizado en 69 pacientes en tratamiento con capecitabina por carcinoma colorrectal metastásico ($n = 53$) o carcinoma gástrico ($n = 13$), se midió la adherencia durante al menos tres ciclos con MEMS, recuento de comprimidos y entrevista. La mediana de adherencia obtenida con los MEMS fue del 98,9 %, muy superior a la obtenida en otros estudios con el mismo fármaco, la misma patología e indicación y el mismo método de medida.

Por eso, se concluyó que esta mejora podría atribuirse a la atención farmacéutica de los farmacéuticos oncológicos integrados en el equipo oncológico, hecho diferencial con los comparadores. En la figura 1 se incluye la estructura de un MEMS utilizado en este trabajo. En otro estudio⁴⁵ en el que había dos cohortes de pacientes, una sin intervención y otra en la que se ofrecía atención farmacéutica dentro del equipo multidisciplinar, se obtuvo un 97,9 % de adherencia en el grupo de intervención frente al 90,5 % en el de no intervención, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,069$). Al final del tiempo de observación (126 días), la probabilidad de seguir con el tratamiento era del 48 % en el grupo de no intervención frente al 83 % en el grupo de intervención ($p = 0,019$, *log-rank test*). Se concluye que intensificar la atención farmacéutica puede aumentar la adherencia y prolongar el tratamiento y que los resultados subrayan la importancia de los equipos multidisciplinarios para asegurar la efectividad de los tratamientos orales.

Figura 1

Estructura de un *medication event monitoring system* (A). Con su chip en el tapón (B); dispositivo de lectura en ordenador (C) y gráfico como ejemplo de lectura de un ciclo de capecitabina en un paciente incluido en un estudio propio (D).





ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Todos tenemos presente una atención centrada en el paciente más enfocada hacia el domicilio. La e-salud es una tendencia que se asienta y crece. Por eso, en la promoción de la adherencia el apoyo de las TIC es y será fundamental.

La tecnología puede desempeñar un papel clave en oncología, dirigida no solo a contrarrestar uno de los determinantes involuntarios de la adherencia (el olvido), ya que también puede desempeñar un papel clave para el manejo de la toxicidad, con registro de datos y recomendaciones dirigidas.

Que conozcamos, solo existe una publicación⁴⁶ que recoge el protocolo, diseño y desarrollo de una aplicación que promueve la adherencia: CORA. Actualmente, hay en marcha un ensayo clínico aleatorizado que pretende determinar la efectividad de esta aplicación en la mejora de la adherencia a tratamientos orales, calidad de vida, síntomas y efectos adversos.

Son varias y diversas las acciones que se pueden llevar a cabo, complementarias unas de otras, y la

mayoría dirigidas a mejorar la educación sanitaria del paciente. Los pacientes OH requieren especial atención y seguimiento de su patología y tratamiento, pues presentan un potencial desarrollo de problemas relacionados con el medicamento. Además, será clave ser capaces de adaptar las intervenciones a las necesidades, teniendo en cuenta que estas pueden ser diferentes para cada paciente, pero también cambiantes, incluso para un mismo paciente, según se encuentre en diferentes fases de la enfermedad. Nuestra capacidad para, en primer lugar, detectar los problemas y, en segundo lugar, individualizar la atención serán críticas para el éxito de nuestra intervención. El abordaje del paciente oncológico resulta especialmente complicado por la situación de vulnerabilidad que siente el paciente y el impacto emocional que sufre. Los pacientes OH son especialmente sensibles, lo que obliga a prestar atención y establecer una comunicación adaptada a cada paciente.

Los elementos clave de una consulta de farmacia oncológica dirigida a la promoción de la adherencia se recogen en la tabla 1.

Tabla 1 Elementos de una consulta de farmacia oncológica orientada a la promoción de la adherencia.

Conciliación, revisión y simplificación de pautas	
Obtención de la máxima información del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Morbilidad, ingresos recientes y asistencias a urgencias, medicación prescrita, analíticas, últimas pruebas, historia oncohematológica, etc.
Conciliación	<ul style="list-style-type: none"> • Como protocolo estandarizado
Revisión de la medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso individualizado en el que se ha de tener en cuenta la prescripción oncológica más reciente, la situación del paciente y la revisión de interacciones

Continúa.

Tabla 1 | *Continuación.* Elementos de una consulta de farmacia oncológica orientada a la promoción de la adherencia

Educación del paciente y empoderamiento	
Entrevista motivacional Obtención de información no clínica Información y educación del paciente Fomentar la cultura de la adherencia	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento que tiene de su enfermedad y del tratamiento, de los hábitos cotidianos y estilo de vida, horarios de comidas y de trabajo, problemas reales o potenciales relacionados con la medicación, etc. • Recomendaciones generales • Información sobre el fármaco • Manejo de efectos adversos • En el caso de las consultas de seguimiento, seguimiento de efectos adversos y calidad de vida • Siempre con soporte escrito de la información • Explicar al paciente el concepto y la importancia de la adherencia y convertirse en un aliado para ayudar a conseguirla • Facilitar un ambiente propicio para que el paciente pueda exponer si hay alguna causa voluntaria de no adherencia (cansancio, no percepción de la necesidad del fármaco o miedo a los efectos adversos) para poder ayudarle a gestionar el cambio de esa actitud
Plan farmacoterapéutico adaptado a los hábitos del paciente	
Simplificación de pautas Entrega al paciente de su plan farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Proposición del plan farmacoterapéutico más sencillo con el objetivo de facilitar la adherencia al equipo médico y optimizar la terapia (evitar interacciones y otros problemas relacionados con la medicación) • En un formato adaptado a sus necesidades • Si se considera al paciente con riesgo de olvidos (causa involuntaria de pérdida de adherencia), transmitir estrategias de ayuda, mostrar aplicaciones móviles, sugerir el uso de pastilleros (no para los citostáticos orales oncohematológicos), alarmas o pedir al paciente que cuente con la supervisión de algún familiar
Favorecer la comunicación continua con el paciente	
Establecer vías de acceso del paciente al farmacéutico oncológico	<ul style="list-style-type: none"> • A través de un teléfono de contacto, un correo electrónico o utilizando otras tecnologías de la información y comunicación: webs, e-sanidad, aplicaciones, etc.

ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA



La atención farmacéutica al paciente OH promueve la adherencia, y, posiblemente, las intervenciones recomendadas para mejorar la adherencia (y con ello los resultados terapéuticos) tengan que ver con procesos habituales de nuestra asistencia diaria, implementados en mayor o menor medida algunos de ellos, como, por ejemplo, el uso de TIC.

La aceptación de las intervenciones farmacéuticas por parte de oncólogos y hematólogos, y con ello el aprovechamiento máximo de la atención farmacéutica y la mejora de la adherencia que se ofrece, depende en un porcentaje no despreciable de la integración en el equipo. Y la integración en el equipo de atención al cáncer requiere un alto nivel formativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verbrugge M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2013;39:610-21.
2. Morillo R, Saez J, Calleja MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp* 2015;39:189-91.
3. Cajaraville G, Carreras MJ, Clopés A, Lamas MJ, Mangues I, Martínez MJ, et al. Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico: líneas estratégicas y objetivos 2020. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=85:plan&catid=36:consenso&Itemid=90. Última consulta: 27 septiembre 2017.
4. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:56-66.
5. Feiten S, Weide R, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Köppler H, et al. Adherence assessment of patients with metastatic solid tumors who are treated in an oncology group practice. *Springer Plus* 2016;5:270.
6. García-Queiruga M, Martínez-López LM, Martín-Herranz MI, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response. *Farm Hosp* 2016;40:141-9.
7. Noens L, Van Lierde MA, De BR, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-11.
8. Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, Rouvet J, Jardin F, Bubenheim M, et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy* 2013;33:152-6.
9. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:213-9.
10. Guérin A, Chen L, Wu EQ, Ponce de Leon D, Griffin JD. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1155-62.
11. Landier W, Chen Y, Hageman L, Kim H, Bostrom BC, Casillas JN, et al. Comparison of self-report and electronic monitoring of 6MP intake in childhood ALL: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2017;129:1919-26.
12. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:431-6.
13. Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Pérez E, et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104. *J Clin Oncol* 2010;28:2418-22.
14. Winterhalder R, Hoesli P, Delmore G, Pederiva S, Bressoud A, Hermann F, et al.; SAEDA Investigators Group (Swiss prospective cohort group). Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. *Oncology* 2011;80:29-33.



ADHERENCIA EN ONCOHEMATOLOGÍA

15. Hess LM, Louder A, Winfree K, Zhu YE, Oton AB, Nair R. Factors associated with adherence to and treatment duration of erlotinib among patients with non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:643-52.
16. Timmers L, Boons CC, Moes-Ten Hove J, Smit EF, Van de Ven PM, Aerts JG, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1481-91.
17. Byfield SA, McPheeters JT, Burton TM, Nagar SP, Hackshaw MD. Persistence and compliance among U.S. patients receiving pazopanib or sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:515-22.
18. Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, et al. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2017;13:e474-85.
19. Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care* 2000;9(Suppl):S7-12.
20. Marín D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve a complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
21. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A, et al. Medication adherence to tyrosine kinase inhibitors: 2-year analysis of medication adherence to imatinib treatment for chronic myeloid leukemia and correlation with the depth of molecular response. *Acta Haematol* 2016;136:45-51.
22. Bathia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun C-L, et al. Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *JAMA Oncol* 2015;1:287-95.
23. Landier W, Hageman L, Chen Y, Kornegay N, Evans WE, Bostrom BC, et al. Mercaptopurine ingestion habits, red cell thioguanine nucleotide levels, and relapse risk in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group study AALL03N1. *J Clin Oncol* 2017;35:1730-6.
24. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-37.
25. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1763-8.
26. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-37.
27. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marín D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res* 2011;35:626-30.
28. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg* 2011;66:85-96.
29. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershnerbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28:4120-8.
30. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:602-6.

31. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A metaregression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:325-8.
32. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, et al.; SOFT; TEXT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol* 2017. [Epub ahead of print.]
33. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Constantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care* 2014;23:22-35.
34. Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. *Farm Hosp* 2017;41:204-21.
35. Claxton AJ, Crammer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
36. Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB, Zullig LL. Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:247-60.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Distress management. Version 1. 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive. Última consulta: 27 septiembre 2017.
38. Hess LM, Louder A, Winfree K, Zhu YE, Oton AB, Nair R. Factors associated with adherence to and treatment duration of erlotinib among patients with non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:643-52.
39. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.
40. Peipert JD, Beaumont JL, Bode R, Cella D, García SF, Hahn EA. Development and validation of the functional assessment of chronic illness therapy treatment satisfaction (FACIT TS) measures. *Qual Life Res* 2014;23:815-24.
41. D'Errico G, Galassi J, Schanberg R, wave WB. Development and validation of the Cancer Worries Inventory. *J Psychosoc Oncol* 2008;17:119-37.
42. Holle LM, Boehnke Michaud L. Oncologypharmacists in health care delivery: vital members of the cancer care team. *J Oncol Pract* 2014;10:e142-5.
43. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferrà F, Tralongo P, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2013;14:390-8.
44. Bernárdez B, Giráldez JM, Durán G, Esteban H, Vidal Y, Candamio S, et al. Adherence to capecitabine in patients with colorectal or gastric cancer using microelectronic monitoring systems. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):e14671.
45. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemo-therapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011;19:1009-18.
46. Fishbein JN, Nisotel LE, MacDonald JJ, AmoyalPensak N, Jacobs JM, Flanagan C, et al. Mobile application to promote adherence to oral chemotherapy and symptom management: a protocol for design and development. *JMIR Res Protoc* 2017;6:e62.

ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

Herminia Navarro Aznárez¹

Alicia Lázaró López²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.



ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Introducción

Desde la aparición de la zidovudina, en 1987, se han aprobado 25 agentes antirretrovirales de distintas familias para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La posibilidad de un tratamiento combinado de gran actividad, que se materializó a finales de los años noventa, supuso una impactante disminución de las muertes por sida y el paso a que la infección por el VIH se considerase una enfermedad crónica.

Actualmente, el tratamiento antirretroviral (TAR) es altamente efectivo, y se han conseguido grandes avances para maximizar la tolerabilidad y la seguridad a largo plazo. Hoy por hoy, no es posible la erradicación del VIH, pero el TAR reduce la morbilidad asociada al VIH, prolonga la supervivencia y previene la transmisión del VIH. Con los tratamientos actuales se consigue una alta y mantenida supresión virológica, se restaura y se preserva la función inmunológica, se retrasa o se previene el desarrollo de resistencias y también parece que dis-

minuye la activación inmunológica y el grado de inflamación sistémico que se asocia a daño orgánico. Dado el perfil y la cronicidad de estos tratamientos, la efectividad depende en gran parte de la adherencia del paciente a la terapia, por lo que es necesario conocer los principales factores que pueden ayudar a predecir una mala adherencia¹.

Adherencia y resultados terapéuticos

Definición de adherencia al tratamiento antirretroviral

No existe una definición universalmente aceptada. El Grupo de Estudio del SIDA/Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria/Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (GESIDA/SEFH/SPNS), en el documento actualizado en 2008 sobre las recomendaciones para mejorar la adherencia al TAR², proponen la siguiente definición para los pacientes con infección por VIH: «Adherencia es la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR, de manera que permita mantener el cumplimiento riguroso de este con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral».

La adherencia incorrecta no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas. La adherencia a corto y largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y el entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo.

No está claramente establecido el porcentaje de adherencia suficiente para conseguir una adecuada supresión viral y, como consecuencia, una buena respuesta clínica. El objetivo debe ser que el paciente cumpla el tratamiento al 100 %, aunque esto no siempre es posible, por lo que se establece entonces un umbral mínimo. Hasta hace algunos años, este umbral se situó en el 95 %; sin embargo, los nuevos fármacos con vida media más larga van permitiendo que este umbral pueda disminuir. Existen estudios recientes que reducen ese umbral hasta el 85-90 %³⁻⁶.

Adherencia y resultados terapéuticos

La adherencia al TAR desempeña un papel crucial en el éxito o fallo del tratamiento de la infección por el VIH. Una adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, y resulta el mayor determinante de fallo virológico, emergencia de resistencias al TAR, progresión de la enfermedad, hospitalización, mortalidad y aumento de costes sanitarios⁷.

En la tabla 1 se representan los resultados terapéuticos relacionados con la adherencia al TAR.

En la infección por el VIH, son varios los estudios que constatan que es necesaria una elevada adherencia al TAR con el fin de lograr una adecuada supresión virológica⁸⁻¹⁰. Un adecuado cumplimiento del tratamiento se correlaciona tanto con una respuesta virológica como con una restauración inmunológica (incremento en el número de células CD4)^{11,12}.

Con una adherencia incorrecta, los niveles de los fármacos antirretrovirales alcanzados serían subterapéuticos y el VIH-1 podría replicarse. Esta supresión virológica incompleta entraña la posibilidad de

Tabla 1

Adherencia al tratamiento antirretroviral y resultados terapéuticos.

Adecuada supresión virológica
Restauración inmunológica
Prevención del desarrollo de resistencias
Disminución de la progresión de la enfermedad
Reducción de la mortalidad
Menores tasas de hospitalización
Menores costes sanitarios
Disminución del grado de inflamación sistémica
Reducción de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

generar cepas virales resistentes por selección de mutantes virales¹³. La relación entre la adherencia al tratamiento, el control virológico y el desarrollo de resistencia varía entre las diferentes clases de fármacos antirretrovirales y la situación clínica del paciente (carga viral plasmática, tiempo de indetectabilidad, etc.). En un reciente trabajo de Blanco-Arévalo¹⁴, se mencionan dos conceptos relacionados con la barrera a las resistencias: «robustez» y «barrera genética». El primero de ellos queda definido como la dificultad que tiene un fármaco para generar resistencias a una sustancia en presencia de replicación viral y valores plasmáticos detectables de esta, y el segundo, como el número de mutaciones ante un determinado fármaco que se deben acumular para que exista resistencia fenotípica a este fármaco. Cabe destacar en este trabajo la alta barrera a desarrollar resistencias de los inhibidores de la proteasa potenciados, por su dificultad (años) en generar resistencias en presencia de replicación viral y por necesitar un número alto de mutaciones (> 3 mutaciones) para presentar resistencia fenotípica.

Boussari et al. relacionan el porcentaje de adherencia al TAR y su variabilidad a lo largo de 10 años con la respuesta inmunoviológica y la mortalidad, y concluyen que la probabilidad de tener carga viral indetectable y una mayor recuperación inmunológica y aumento de CD4 se relaciona con promedios altos de adherencia y bajas dispersiones de esta. En este estudio, un aumento del 10 % en el promedio de adherencia induce una disminución del 30 % del riesgo relativo de muerte, y un aumento de una unidad en la desviación estándar produce un aumento del 50 % del riesgo relativo de muerte. Es importante conseguir una adherencia alta y constante, ya que tanto el grado de adherencia del paciente al TAR como su variabilidad a lo largo del tiempo tienen un impacto en la respuesta inmunoviológica y la supervivencia de los pacientes con VIH¹⁵.

En un trabajo de Bangsberg et al.¹⁶, cuyo objetivo es determinar la relación de la adherencia al TAR con la progresión de la enfermedad a sida (definiendo progresión como una disminución en el recuento de células

CD4 por debajo de 200 células/μl o por el desarrollo de una infección oportunista durante el seguimiento), la adherencia al TAR se midió mediante el recuento de la medicación y se clasificó en ≤ 50 %, 51-90 % o > 90 %. Se encontró una fuerte relación entre el nivel de adherencia y el riesgo de progresión a sida.

La adherencia óptima está estrechamente relacionada con la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH¹⁷. Hogg et al. demuestran una asociación directa entre el uso intermitente del TAR y el incremento de la mortalidad¹⁸.

En los estudios de Sax et al. y Cohen et al., se muestra que los pacientes adherentes al TAR presentan menos probabilidades de ser hospitalizados. Estos datos apoyan que estrategias encaminadas a facilitar una mayor adherencia al TAR (como la toma de un comprimido único o *single-tablet regimen* [STR]), en cualquier etapa de la enfermedad, pueden reducir el riesgo de hospitalización, que se correlaciona con disminución del coste sanitario^{19,20}.

Respecto a la asociación del grado de adherencia y la inflamación sistémica e inmunoactivación, en el trabajo de Castillo-Mancilla et al.²¹ se plantean como objetivo evaluar si una adherencia subóptima al TAR, con independencia de la supresión viral, se asocia con una mayor inflamación e inmunoactivación residual que la que presentan los pacientes con una adherencia óptima al TAR (100 %).

La justificación para realizar este estudio es que el uso continuado del TAR es esencial para lograr la máxima eficacia frente al VIH; además, son muchos los factores que influyen en la eficacia del TAR. No obstante, el factor que más impacto tiene a largo plazo es la adherencia. Otra justificación del trabajo es que, en los pacientes con VIH, la supresión viral asociada con la toma del TAR se relaciona con una menor inflamación sistémica e inmunoactivación, pero esta supresión viral no revierte el grado de inflamación hasta los niveles observados en las personas seronegativas. Los estados crónicos de inflamación e inmunoactivación se han relacionado

con el desarrollo de eventos no sida, por lo que Castillo-Mancilla et al. proponen que una adherencia antirretroviral subóptima, incluso cuando se ha logrado una supresión virológica, podría contribuir a la persistencia de la inflamación e inmovinactivación y, por lo tanto, a un mayor riesgo para el desarrollo de eventos no sida. Las conclusiones del estudio reflejan un mayor grado de inflamación e inmovinactivación en los pacientes con VIH que han logrado una supresión virológica, pero con una adherencia subóptima (< 100 %), aumento significativo (ajustado por edad, virus de la hepatitis C [VHC], hipertensión, raza y tabaquismo) en las concentraciones séricas de determinados biomarcadores como el factor de necrosis tumoral α , interferón γ , proteína C reactiva, interleucina (IL) 2, IL-10 e IL-6, lo que sugiere que la adherencia al TAR puede tener implicaciones biológicas, con independencia de la supresión virológica. Pero son necesarios nuevos estudios que corroboren estos hallazgos.

Los esfuerzos para prevenir la transmisión del VIH se han centrado, principalmente, en personas en riesgo de contraer el VIH. Pruebas recientes destacan el fuerte impacto del TAR en la transmisión del VIH. En personas infectadas por el VIH tratadas, existe una disminución de la concentración del virus en las secreciones genitales, de manera que se reduce la transmisión del VIH¹.

Recientemente, se ha desarrollado como estrategia de prevención la denominada «profilaxis preexposición» (PrEP) en el ámbito del VIH, que consiste en la administración de fármacos a individuos no infectados que tienen una elevada exposición o vulnerabilidad a este patógeno. El análisis detallado de los estudios señala la falta de adherencia como la principal causa de las diferencias de resultado encontradas. Así, la PrEP se torna una estrategia de eficacia muy elevada cuando los pacientes alcanzan tasas de adherencia elevadas; por tanto el cumplimiento de la pauta prescrita es el talón de Aquiles de la PrEP como estrategia para la prevención²².

Métodos de estimación de la adherencia

El método ideal debería ser sensible y específico y permitir medidas cuantitativas y continuas, fiables, reproducibles, aplicables en diferentes situaciones, rápidas y económicas.

La tabla 2 recoge los distintos métodos para la valoración de la adherencia definidos por el panel de expertos de la SPNS, SEFH y GESIDA y las recomendaciones que se establecen para cada uno de ellos^{2,23}.

Entre los cuestionarios validados en población española, se encuentran el *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), validado en pacientes con inhibidores de la proteasa no potenciados²⁴, y el *Self-Reported Adherence* (SERAD), que permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia²⁵. Otro cuestionario validado en pacientes con VIH es el del AIDS Clinical Trials Group (ACTG), utilizado principalmente en Estados Unidos²⁶.

En resumen, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia proporcionan valores sobrestimados de adherencia, mientras que los sistemas electrónicos tipo *medication event monitoring system* (MEMS) aportan valores infraestimados. El problema derivado de la sobrestimación es no identificar a pacientes no adherentes, con lo que se pierde así la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

Un reciente estudio compara seis métodos de medidas de adherencia: adherencia autorreferida por el paciente, recuento de medicación, registro de dispensación por farmacia, concentraciones plasmáticas, dispositivo electrónico de medida de adherencia a tiempo real y cálculo de días sin medicación *gaps*, y mide su utilidad para predecir un fallo virológico o desarrollo de resistencias. Concluye que el recuento de medicación, el registro de medicación en farmacia y los dispositivos electrónicos son los mejores predictores de fallo virológico y desarrollo de resistencias, y los dos primeros métodos son de fácil aplicación y bajo coste²⁷.



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

Tabla 2 | Métodos de estimación de la adherencia y recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria /Grupo de Estudio del Sida.

Métodos directos	Recomendaciones
Medida de concentraciones plasmáticas	Los métodos directos suelen adolecer de baja especificidad, por lo que no deben utilizarse individualmente (nivel B). Se debe considerar su utilización solo en el ámbito de la investigación
Evolución clínica y datos analíticos	La evolución clínica debe analizarse siempre que se estudie la adherencia, pero no debe considerarse un método de estimación de esta, sino una consecuencia (nivel C)
Métodos indirectos	Recomendaciones
Valoración del profesional sanitario	Evitar la valoración directa y subjetiva, por parte del profesional sanitario, por su conocida sobrestimación, ya que puede provocar decisiones subóptimas (nivel B)
Sistemas de control electrónico	El uso de estos sistemas queda restringido al ámbito de la investigación clínica. Se debería emplear para la valoración de intervenciones con objeto de mejorar la adherencia, así como en la validación de otros métodos (nivel A)
Recuento de medicación	Es un método aceptable, pero es conveniente utilizarlo en combinación con otros (nivel B). Su uso rutinario exige disponibilidad de tiempo y personal, por lo que su implantación debería ir precedida de un estudio de factibilidad (nivel C)
Registros de dispensación	Este método es relativamente objetivo. Los registros se realizan de forma rutinaria, independientemente de que se aborden estudios de adherencia, y las aplicaciones informáticas disponibles son cada vez más sofisticadas, lo que facilita la explotación de estos datos. Por ello, resulta un método francamente recomendable en su aplicación rutinaria (nivel B). Es aconsejable su uso combinado con otros métodos, ya que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada (nivel C)

Continúa.

Tabla 2 | *Continuación.* Métodos de estimación de la adherencia y recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria /Grupo de Estudio del Sida.

Métodos directos	Recomendaciones
Cuestionarios	<p>Son métodos sencillos y económicos, especialmente útiles si el individuo se identifica como no adherente. En procesos de investigación, los cuestionarios o sus resultados deben compararse teniendo en cuenta al menos tres atributos: la adherencia valorada como variable cualitativa de conducta frente a su valoración cuantitativa, la clasificación de la adherencia como variable continua o dicotómica y el intervalo de tiempo evaluado (nivel A)</p> <p>Son recomendables, combinados con otros, siempre que se haya procedido a su validación y adaptación al ámbito concreto de aplicación (nivel A)</p>

No obstante, debido a las limitaciones que presenta cada uno de los métodos, se recomienda combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible²⁸. Según las recomendaciones de adherencia de 2008, se considera aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral².

Factores relacionados con la falta de adherencia

Las causas de la falta de adherencia son multifactoriales, habitualmente clasificadas en factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tratamiento y con el equipo asistencial y el sistema sanitario.

En una incorrecta adherencia pueden influir tanto factores intencionales como no intencionales. La falta de adherencia no intencionada se debe a las limitaciones en la capacidad del paciente y sus recursos y la intencionada es una decisión del paciente influida por sus creencias y preferencias.

Entre los factores asociados con una adherencia incorrecta al TAR destacan: mala relación médico-paciente,

consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad y efectos secundarios del tratamiento²⁹⁻³³.

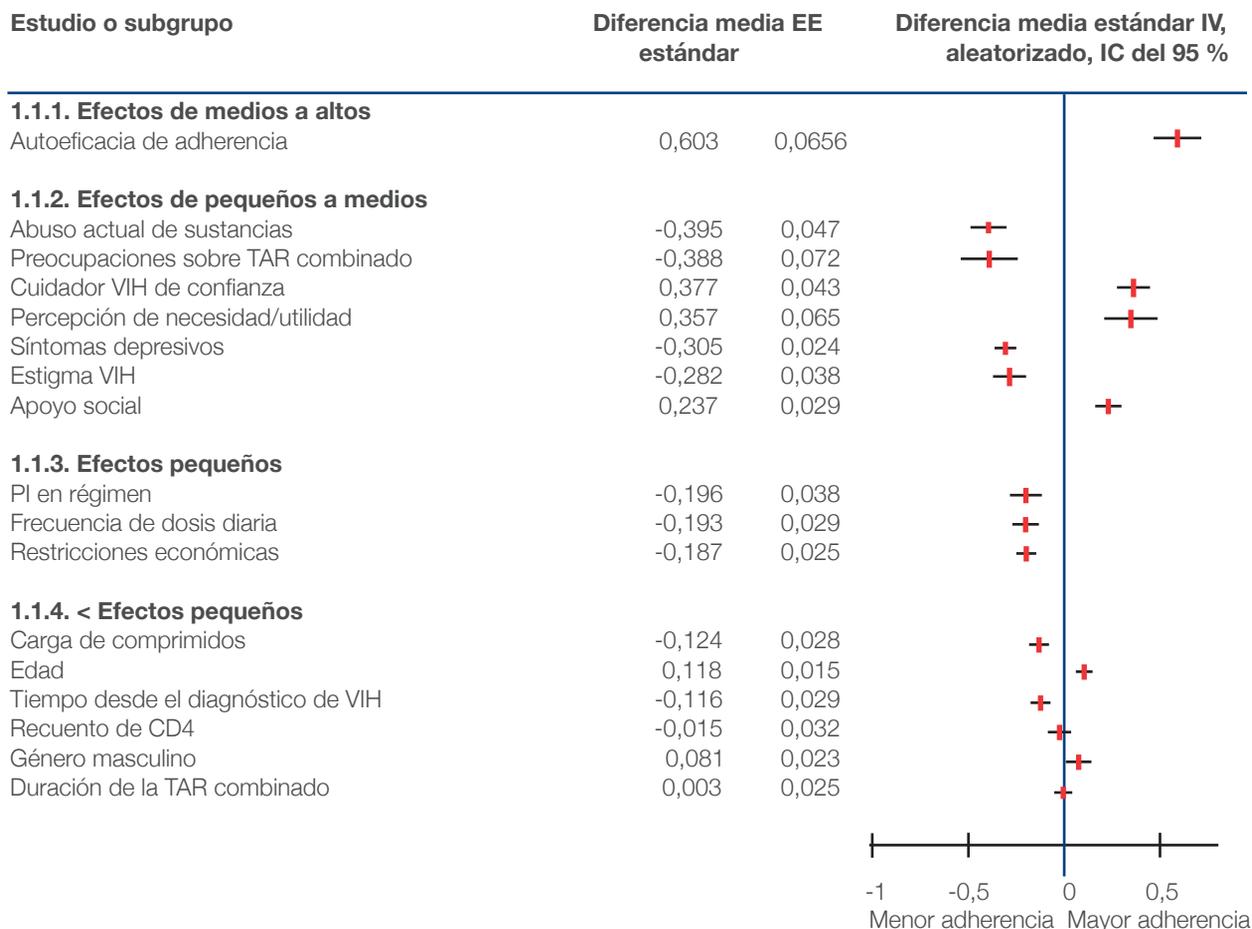
Se han realizado múltiples trabajos con el fin de identificar factores predictores de no adherencia a los fármacos antirretrovirales y estimar su impacto en la adherencia al TAR. En este sentido, en un metanálisis realizado por Langebeek et al.³⁴, cuyo objetivo fue identificar estas variables y cuantificarlas, se seleccionaron 207 artículos publicados entre 1996 y 2014 sobre predictores relacionados con una adecuada adherencia ($n = 103\ 836$ pacientes), y se identificaron como factores relacionados fuertemente con la adherencia la autoeficacia, el consumo de drogas, preocupaciones acerca del TAR, creencias sobre la necesidad del TAR, satisfacción y relación con el equipo sanitario, síntomas depresivos, estigma del VIH y soporte social. Con una menor asociación, pero significativa, se evidenciaron: contener inhibidores de la proteasa en el TAR, frecuencia de dosis, limitaciones económicas y número de comprimidos (figura 1)³⁴. Estos hallazgos sugieren que las intervenciones dirigidas a aspectos como autoeficacia y preocupaciones/creencias acerca de la eficacia y la



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

Figura 1

Predictores asociados a la adherencia al tratamiento antirretroviral³⁴.



seguridad del TAR pueden mejorar en gran medida la adherencia al tratamiento. Por otra parte, la simplificación de los tratamientos también podría tener efectos significativos en el cumplimiento correcto del tratamiento.

Cada uno de los factores descritos anteriormente desempeña un papel importante; sin embargo, el olvido es una de las causas más comunes de falta de

adherencia. En un trabajo publicado en el año 2000, al preguntar a los pacientes por qué no tomaban adecuadamente el tratamiento, un 52 % contestó que el olvido se encontraba entre los motivos de la no adherencia³⁵.

La complejidad del tratamiento está relacionada con la no adherencia. Martin et al. diseñaron una herramienta para cuantificar la complejidad del régimen

mediante criterios objetivos que abordasen aquellos factores que pudieran afectar la adherencia al TAR, como el número de medicamentos, la pauta de dosificación, la forma de administración e instrucciones especiales y preparación específica. Con la ponderación de cada uno de estos factores se obtiene una puntuación global o nivel de complejidad del TAR³⁶. Los tratamientos actuales han conseguido reducir el grado de complejidad, no solamente en cuanto al número de unidades, sino también en relación con el número de tomas diarias y las restricciones alimentarias.

Como se ha comentado anteriormente, el uso de TAR ha reducido significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, lo que ha causado un importante aumento de la esperanza de vida en estos pacientes. Con el envejecimiento se produce un incremento de pacientes infectados por el VIH con otras comorbilidades y polimedcados. En el trabajo de Cantudo-Cuenca et al.³⁷ se identifica la polifarmacia como un predictor de no adherencia a la terapia antirretroviral.

En resumen, la adherencia al tratamiento está condicionada por múltiples aspectos relacionados con las características psicosociales y estilo de vida del paciente, complejidad y tolerancia del tratamiento, así como aspectos relativos a la relación médico-paciente.

Intervenciones más relevantes para mejorar la adherencia

Detectar y corregir aquellos factores que pueden influir en la adherencia es esencial en el seguimiento del paciente VIH, con el fin de conseguir unos resultados terapéuticos óptimos. Antes de iniciar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas potenciales de adherencia incorrecta. Una vez iniciado el TAR, se recomienda efectuar un control a las 2-4 semanas para comprobar la adherencia, y corregirla si es preciso, y monitorizar y reforzar la adherencia en cada visita clínica. El control de la adherencia debe ser llevado a cabo por un

equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya a médicos, personal de enfermería y profesionales de apoyo psicológico y farmacia hospitalaria³⁸.

Las intervenciones para mejorar la adherencia son complejas, y es difícil determinar los resultados clínicos conseguidos en el paciente. Es necesario, por tanto, investigar en este campo y diseñar intervenciones factibles a largo plazo.

Dentro de las estrategias dirigidas a mejorar la adherencia, podemos encontrar intervenciones educativas, conductuales, psicosocioafectivas y de simplificación del tratamiento.

Las estrategias educativas son intervenciones orientadas a facilitar al paciente la información necesaria (oral, escrita o audiovisual) para un uso adecuado de los medicamentos: objetivo e importancia del tratamiento, cómo tomarlo, cómo conservarlo, efectos adversos e importancia de las interacciones.

La finalidad de las estrategias dirigidas al paciente es conseguir la participación de este en la toma de decisiones; lo que se busca es un paciente activo y empoderado. En este sentido, tenemos el proyecto Paciente Experto 2.0 VIH+ de la SEFH.

El Paciente Experto es un programa de salud diseñado para promover el autocuidado en pacientes con patologías crónicas. El entorno 2.0 aporta un valor añadido que aumenta la accesibilidad, ya que ofertan un canal bidireccional manteniendo la confidencialidad. En este caso, está dirigido a pacientes VIH+ con el objetivo de mejorar el proceso asistencial de dichos pacientes. Este programa sigue la metodología de la Universidad de Medicina de Stanford, universidad que durante más de tres décadas ha desarrollado y ha evaluado programas para la autogestión de enfermedades crónicas. Estos programas aportan evidencias respecto a resultados en salud, económicos y calidad de vida, como fomentar el autocuidado para adquirir un correcto manejo de la enfermedad; mayor implicación y satisfacción de



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

los participantes; mejorar la calidad de vida, los conocimientos y los hábitos y estilos de vida sobre la enfermedad y mejorar el cumplimiento terapéutico y disminuir el número de visitas al médico de familia, los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias a causa de la enfermedad.

El proyecto Paciente Experto 2.0 VIH+ de la SEFH es una importante innovación, ya que hasta ahora no existía ninguna experiencia en el mundo que explorará esta posibilidad en el paciente con VIH. El objetivo de este proyecto es desarrollar e implantar una plataforma de desarrollo de Paciente Experto 2.0 *online* integrada en el equipo asistencial que atiende a sujetos con esta patología, para la mejora asistencial a pacientes VIH+³⁹. Este programa está avalado por la SEFH y GESIDA y liderado por Ramón Morillo, y en él han participado distintos hospitales y organizaciones de pacientes.

Otra de las iniciativas en el cuidado del paciente con VIH mediante las nuevas tecnologías es el llamado Hospital Virtual, que provee un sistema web que permite a los profesionales realizar una gestión asistencial integrada y completa de los pacientes⁴⁰. Además, la incorporación de procesos de telemonitorización y telecuidado en el sistema mejora el seguimiento de los pacientes y la gestión de los tratamientos y consigue una mayor implicación y responsabilidad de los pacientes en su infección.

Como se ha indicado en el apartado anterior, el olvido es una de las causas más comunes de falta de adherencia. La popularidad de la tecnología de la telefonía móvil, incluso en zonas con recursos limitados, hace de esta tecnología un recurso potencial para establecer recordatorios y reforzar la transmisión de información. Partiendo de este hecho, Manzano et al. plantearon un estudio con el objetivo de determinar la influencia del envío de mensajes de texto en la adherencia al TAR en pacientes infectados por el VIH y concluyeron que la recepción de mensajes de texto muestra una relación positiva con la adherencia al TAR en pacientes infectados por el VIH⁴¹.

Las estrategias de simplificación del tratamiento buscan reducir el número de comprimidos o utilizar una combinación fija de tratamiento (*fixed-dose co-formulations*), disminuir la frecuencia de dosificación o suspender alguno de los componentes del TAR, con el fin de facilitar la adherencia del paciente. En un metanálisis publicado en 2015 (que incluía 35 artículos y cuyo objetivo era comparar la adherencia, resultados clínicos y coste de dos tipos de tratamiento (TAR basados en STR frente a TAR de múltiples comprimidos [*multiple tablet fixed-dose regimen*]), se mostró que los pacientes con regímenes basados en STR tenían un porcentaje de pacientes con carga viral (< 50 copias/ml) mayor y una adherencia significativamente mayor que los tratados con regímenes de múltiples comprimidos⁴².

Influir sobre las creencias y percepciones del paciente y buscar el soporte familiar y social está dentro de las intervenciones psicosocioafectivas. En el documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre adherencia a los tratamientos a largo plazo, se incluye dentro de los mensajes fundamentales que la familia, la comunidad y las organizaciones de pacientes son un factor clave para el éxito en la mejora de la adherencia terapéutica⁴³.

En el documento de la OMS también se incluye como mensaje fundamental que aumentar la efectividad de las intervenciones sobre adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora de los tratamientos médicos específicos.

ADHERENCIA EN HEPATOPATÍAS VÍRICAS

Introducción

Las hepatopatías víricas que mayor morbimortalidad ocasionan son las hepatitis B y C. La hepatitis C afecta en torno a 900 000 personas en España⁴⁴, y aproximadamente el 70 % de ellas ignora que la tienen^{44,45}. En los últimos años se ha registrado una disminución de la incidencia de esta enfermedad

en muchos países, debido al uso de material médico desechable, la introducción del test anti-VHC y una mayor conciencia sobre el riesgo de compartir jeringuillas entre las personas usuarias de drogas⁴⁶. Sin embargo, la prevalencia continúa siendo elevada debido a la escasa sintomatología de la enfermedad, al desconocimiento de las vías de transmisión y a la no existencia de una vacuna como estrategia de prevención.

La prevalencia de hepatitis B en España es baja debido a la vacunación universal y al establecimiento de medidas preventivas sanitarias. Se estima en un 0,34 % (0,32-0,37 %), lo que supone una población de 158 287 personas con infección crónica por virus de la hepatitis B⁴⁷.

En la actualidad, el tratamiento de ambas hepatopatías víricas se basa en el uso de antivirales de administración oral.

La adherencia a la medicación es un fenómeno complejo, influido por numerosos factores, que debe considerarse un proceso y no un evento aislado e integrarse dentro de la práctica clínica de todos los miembros del equipo multidisciplinar.

En general, existe una falta de uniformidad en la terminología utilizada para definir adherencia a los tratamientos crónicos y en los métodos de medida empleados. Esto es especialmente llamativo en el tratamiento de las hepatopatías.

La OMS define la adherencia como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente⁴⁸. La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Medication Compliance and Persistence Workgroup⁴⁹, define la adherencia o cumplimiento como la medida en que el paciente toma la medicación tal y como se le ha prescrito (dosis e intervalo posológico), mientras que la persistencia hace referencia a la continuación del tratamiento en el período de tiempo prescrito, es decir, la duración o

número de días desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, la adherencia hace referencia a «cómo de bien» toma el paciente el tratamiento, mientras que la persistencia indica «cuánto tiempo» toma el tratamiento.

Weiss et al.⁵⁰, en 2009, recomendaron utilizar el término «exposición al fármaco» a la hora de evaluar la adherencia al tratamiento del VHC. Este término abarca tres conceptos: persistencia (duración del tratamiento), adherencia (porcentaje de los dosis prescritas) y reducción de dosis (porcentaje de dosis original o teórica administrada).

Adherencia y resultados terapéuticos

Las actuales guías de tratamiento de la infección crónica por VHC^{51,52} recogen que la determinación de la carga viral entre las semanas 2 y 4 puede dar información sobre la adherencia del paciente a su tratamiento.

Numerosos estudios han mostrado la estrecha relación entre las diferentes formas de no adherencia y la baja respuesta a tratamientos basados en interferón⁵³⁻⁵⁶; sin embargo, existe una limitada evidencia de la adherencia con los actuales antivirales de acción directa (AAD) utilizados para tratar el VHC y su impacto en el porcentaje de curación y en la valoración del estado de salud, así como el nivel óptimo de adherencia recomendable y los factores implicados.

En los estudios en fase III llevados a cabo con sofosbuvir/ledipasvir en más de 1000 pacientes con genotipo 1, *naïve* y previamente tratados, se observaron solo cinco casos de falta de respuesta viral sostenida (RVS). En dos de estos casos se catalogó a los pacientes como sospechosos de falta de adherencia^{57,58}, y se confirmaron en ambos casos niveles subterapéuticos de fármaco.

Puenpatom et al.⁵⁹ evaluaron la adherencia al tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir en la vida real, entendiendo adherencia como persistencia al



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

tratamiento, y observaron que, en los pacientes que se estimaba una duración de tratamiento de 12 semanas, un 99,8 % se adhirió a esa estimación de tratamiento.

Butt et al.⁶⁰ evaluaron el impacto de la adherencia en la RVS en pacientes tratados con diversos regímenes basados en el sofosbuvir. La RVS a sofosbuvir + peginterferón + ribavirina, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir + simeprevir o a sofosbuvir + simeprevir no disminuyó significativamente cuando la adherencia era baja. Sin embargo, en los pacientes con sofosbuvir + ribavirina que recibieron un 50-80 % de la dosis prescrita, la RVS fue baja (67,6 %).

El estudio retrospectivo de Louie et al.⁶¹, llevado a cabo en 213 pacientes, analizó como variable secundaria la adherencia a los esquemas utilizados (sofosbuvir + ribavirina y sofosbuvir + ribavirina + interferón). Se observó que un 96 % de los pacientes presentó una adherencia > 80 %. Se obtuvo RVS tras 12 semanas de finalizar el tratamiento en el 82,4 % de los pacientes adherentes y en el 66,7 % de los no adherentes.

El estudio observacional español de Cañamares et al.⁶², realizado en 155 pacientes, analizó la adherencia a los nuevos AAD, la influencia de la valoración global del estado de salud y la satisfacción de la atención farmacéutica recibida sobre el grado de adherencia al tratamiento. Un 84,5 % de los pacientes se consideró adherente al tratamiento según el test de Morisky-Green, mientras que un 73,5 % evidenció una adherencia óptima (> 9) según la escala visual analógica (EVA). Se asociaron con una peor adherencia los pacientes con mayor dificultad para tomar la medicación en el horario establecido y los que tomaban ledipasvir/sofosbuvir. No se encontró relación entre mejores resultados en las variables de calidad de vida relacionada con la salud y mejor adherencia al tratamiento. Se observó una tendencia a una mejor adherencia en los pacientes con una mejor valoración de la atención farmacéutica recibida.

Con respecto a la hepatitis B, se ha visto que la mala adherencia se relaciona con un mayor riesgo de replicación virológica, con una progresión de la fibrosis hepática y con la posibilidad de aparición de resistencias a los análogos de nucleós (t)idos^{63,64} (AN).

La adherencia al tratamiento con AN parece ser el primer factor asociado con presentar niveles de ácido desoxirribonucleico-virus de la hepatitis B < 400 copias/ml a la semana 48 de tratamiento⁶⁵.

La causa más frecuente de rebrote virológico cuando se utilizan AN potentes y con alta barrera genética a la resistencia es el mal cumplimiento terapéutico⁶⁶. En pacientes con buen cumplimiento debe investigarse la posibilidad de desarrollo de resistencias.

La adherencia media a los fármacos orales usados para el tratamiento del virus de la hepatitis B se sitúa entre el 66 y el 99 %⁶³⁻⁶⁷. En el estudio español que analiza la adherencia a los tratamientos nuevos con entecavir⁶⁷ se observó que el 85,7 % de los pacientes adherentes logró respuesta virológica frente al 71,4 % de los de no adherentes.

Métodos de estimación de la adherencia

En los estudios previamente reflejados⁵⁴⁻⁶³ llevados a cabo en pacientes tratados con AAD, los métodos de adherencia más empleados han sido los autocuestionarios o autoinformes estructurados (generalmente, el test de Morisky-Green), el registro de dispensaciones de farmacia, la EVA y el índice de posesión de medicación (medication possession ratio). Otros métodos menos utilizados son los dispositivos electrónicos de administración de fármacos (MEMS)⁶⁸, el recuento de comprimidos⁶⁵ y la medida de niveles plasmáticos de fármacos⁶⁴.

Las EVA evalúan la adherencia del 1 al 10, y se considera óptima cuando es superior a 9.

El índice de posesión de medicación es igual a la suma de todos los días que el paciente tiene medicamentos dividida entre el número de días que el medicamento se le recetó en el período de estudio. Indica la relación entre las dosis de fármacos dispensadas (o cobertura teórica) y las dosis necesarias (o cobertura real), tomando como referencia la siguiente vez en que el paciente acude a recoger medicación⁴⁹.

En general, se observa que los valores de adherencia que se obtienen con los autocuestionarios son más altos que los que se obtienen con el registro de dispensaciones de farmacia, y la adherencia medida por MEMS es más baja que la obtenida con los autocuestionarios.

Aunque no existe un umbral estándar, se considera buena adherencia cuando el valor es > 80 %. El origen de esta cifra se sitúa en el estudio de McHutchison et al.⁵⁴ y su famosa «regla 80/80/80». En este estudio se justificó la selección del corte del 80 %, al considerar que era un umbral de adherencia ampliamente utilizado en el VIH y en otras patologías crónicas. Esta regla suponía recibir una dosis de ribavirina superior o igual al 80 % y una dosis de interferón también superior o igual al 80 % de las dosis teóricas; además, los pacientes debían haber recibido tratamiento durante al menos el 80 % de la duración estimada del tratamiento. En dicho estudio, la RVS fue mayor en los pacientes que cumplieron la regla 80/80/80.

En la regla 80/80/80, el primer y segundo 80 % son en realidad una mezcla entre adherencia entendida como omisión de dosis y reducción de dosis por efectos adversos, y el tercer 80 % hace referencia a la persistencia.

Aunque el estudio de McHutchison et al. es antiguo, se sigue manteniendo el punto de corte del 80 % porque es el corte más frecuentemente usado en otras enfermedades crónicas⁶⁹⁻⁷¹.

El estudio de Lo Re et al.⁵⁶ es de los pocos que jus-

tifican la elección de un corte del 85 %, por encima del cual ven que la respuesta virológica se mantiene constante.

Otros estudios llevados a cabo en pacientes con hepatitis B consideran buena adherencia valores > 94 %^{65,67}, que se asemejan al corte recomendado en la actualidad en el VIH.

Factores predictores de falta de adherencia

La OMS considera que la adherencia está influida por una serie de factores que se clasifican en cinco grupos: factores sociales y económicos, relacionados con el sistema sanitario, relacionados con la enfermedad, relacionados con el tratamiento y factores individuales⁴⁸.

En la mayoría de estudios publicados en pacientes con hepatitis C tratados con esquemas basados en interferón, los factores de riesgo asociados a una mala adherencia fueron la presencia de trastornos psiquiátricos y el consumo de sustancias ilegales^{55,72,73}. Varios estudios encontraron mayor adherencia en los pacientes coinfectados por VIH/VHC^{72,74}.

Se observó que el miedo a la morbimortalidad asociada a la hepatitis C^{75,76} y proporcionar información sobre resultados virológicos durante el tratamiento⁷⁷ favorecía la adherencia a estos tratamientos.

El compromiso de los pacientes con los profesionales que los atienden en el manejo de la hepatitis C^{73,78} y el apoyo familiar o de amigos durante el tratamiento son factores favorecedores de adherencia.

Los estudios de adherencia publicados con AAD sugieren que, aunque de modo global los niveles de adherencia son altos, disminuyen con esquemas de tratamiento más largos, y fundamentalmente entre las semanas 8 y 12 del tratamiento, en personas con hepatitis C con genotipo 1 y en personas mono infectadas o con coinfección por VIH/VHC^{68,79}. Las personas mayores con un elevado número de comorbi-



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

lidades también tienen más probabilidad de no ser adherentes⁸⁰.

Por otro lado, los usuarios de drogas por vía parenteral, con problemas sociales o con historial de enfermedades psiquiátricas son un grupo de pacientes con un alto riesgo de baja adherencia al tratamiento antiviral para la hepatitis C⁵².

Con respecto a la adherencia a los AN utilizados en el tratamiento de la hepatitis B, los factores predictores de ausencia de adherencia encontrados son: edad más joven, inicio reciente del tratamiento, uso de lamivudina y el sexo femenino^{63,64,81,82}.

Intervenciones más relevantes para mejorar la adherencia

En la actualidad no existe un umbral óptimo de adherencia a los AAD, pero se recomienda que se hagan todas las intervenciones necesarias para conseguir una adherencia del 100 %.

La valoración pretratamiento del paciente es clave para analizar los factores que pueden afectar a la adherencia al tratamiento. Esta valoración debe incluir los siguientes aspectos: conocer si el paciente está preparado para el inicio del tratamiento, conocer el nivel educativo y las creencias sobre la hepatitis C y el tratamiento (esquema terapéutico, efectos adversos, importancia sobre la adherencia, etc.) y conocer cómo el estilo de vida facilita o pone barreras a la adherencia a la medicación⁸³.

Los subgrupos importantes de pacientes con hepatitis en los cuales tiene gran relevancia realizar intervenciones⁵² son:

- **Consumidores de alcohol.** Se debe asesorar al paciente para que abandone o disminuya el consumo de alcohol antes de iniciar tratamiento antiviral. La monitorización de la adherencia debe ser muy estrecha durante todo el tratamiento.
- **Usuarios de drogas por vía parenteral.** Se deben derivar a programas de deshabituación de drogas.

- **Personas con problemas socioeconómicos importantes e inmigrantes.** Se deben derivar a servicios sociales.

Existen *guidelines* para la valoración pretratamiento y el cuidado de los usuarios de drogas por vía parenteral⁸⁴. En ellas se recoge que la educación preterapéutica debe incluir el asesoramiento sobre las vías de transmisión del VHC, los factores de riesgo de progresión de la fibrosis, el tratamiento y el riesgo de reinfección. La valoración preterapéutica debe incluir una evaluación de la situación social, cultural y nutricional y del uso de alcohol y drogas. La valoración de la adherencia debe incluir tanto las dosis olvidadas como las discontinuaciones de tratamiento.

En el consenso de la Australasian Hepatology Association⁸³, las estrategias para el manejo de la adherencia al tratamiento de la hepatitis C se dividen en cuatro grupos: intervenciones de apoyo al paciente, papel del profesional de la salud en el manejo de la adherencia, herramientas de apoyo de la adherencia y papel del sistema sanitario.

Las intervenciones de apoyo al paciente^{50,85-93} que pueden favorecer la adherencia al tratamiento son:

- **Colocar la medicación cerca de un objeto que diariamente utilice el paciente:** entre el cepillo de dientes y la crema dentífrica, cerca de otra medicación o vitaminas, encima de la cama o la almohada, cerca del despertador, cerca de la cafetera o tetera, etc.
- **Recordatorios automáticos:** alarmas diarias en el *smartphone*, descargas de aplicaciones en el *smartphone* que recuerden tomar la medicación, notas en el frigorífico, diarios de dosis de medicación, etc.
- **Dispositivos dispensadores de medicación:** pastilleros.

Con respecto al papel del profesional de la salud en el apoyo de la adherencia terapéutica, se ha estudiado el gran impacto que tiene la creación de equipos multidisciplinares en el manejo de la hepatitis C,

incluyendo personal de enfermería y farmacéuticos. Estos equipos son claves para la valoración y el manejo de la adherencia y para aumentar la respuesta al tratamiento^{62,89-91,94,95}.

Algunas intervenciones sanitarias llevadas a cabo con *smartphones* se han diseñado para facilitar la notificación de resultados y para mejorar la adherencia a la medicación⁹⁶. Cantudo et al.⁹⁷ analizaron en 2014 las características y el contenido de 33 aplicaciones móviles disponibles sobre hepatitis víricas, así como el nivel de participación de los profesionales médicos en su desarrollo. Observaron que 3 tenían puntuaciones menores de 3,9 estrellas (de 5 posibles) y solo 6 aplicaciones superaban las 1000 descargas. Un total de 12 aplicaciones estaban dirigidas a profesionales sanitarios, mientras que 4 se centraban en los pacientes (7 para ambos colectivos).

La participación de los profesionales sanitarios en el desarrollo de las aplicaciones era del 56,6 %. Este alto porcentaje de aplicaciones sin validar hace necesario conocer muy bien las fuentes de información que utilizan los pacientes para el manejo de su enfermedad y la necesidad de validarlas o rechazarlas como profesionales sanitarios.

Hepatitis Connect es una aplicación diseñada para ofrecer apoyo a pacientes y familiares de pacientes con diagnóstico de hepatitis viral.

PREP-C⁹⁸ es una herramienta *online* desarrollada por el Hospital Monte Sinarí que permite hacer una valoración psicosocial y multidisciplinar del paciente antes de empezar el tratamiento y establecer un plan terapéutico adaptado al paciente para facilitar la realización correcta del tratamiento.



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

BIBLIOGRAFÍA

1. Cihlar T, Marshall F. Current status and prospects of HIV treatment. *Current Opinion in Virology* Cihlar T, Marshall F. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol* 2016;18:50-6.
2. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización: junio de 2008). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/recomendaciones-de-gesidasefh-pns-para-mejorar-la-adherencia-al-tratamiento-antirretroviral-junio-2008>. Última consulta: 15 de junio de 2017.
3. Robbins GK, Daniels B, Zheng H, Chueh H, Meigs JB, Freedberg KA. Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:30-7.
4. Smith RJ. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges? *Proc R Soc B* 2006;273:617-24.
5. Crane JT, Kawuma A, Oyugi JH, Byakika JT, Moss A, Bourgois P, et al. The price of adherence: qualitative findings from HIV positive individuals purchasing fixed dose combination generic HIV antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS Behav* 2006;10:437-42.
6. Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:493-8.
7. Nachege JB, Marconi VC, Van Zyl GU, Gardner EM, Preiser W, Hong SY, et al. HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:167-74.
8. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008;22:75-82.
9. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2002;14:357-66.
10. Martín M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:1263-8.
11. Lima VD, Harrigan R, Murray M, Moore DM, Wood E, Hogg RS, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naive HIV-infected individuals. *AIDS* 2008;22:2371-80.
12. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007;21:1579-89.
13. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:65-72.
14. Blanco-Arévalo JL. Darunavir como tratamiento de inicio de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y como estrategia de cambio no motivado por fracaso. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2016;34(Supl 1):S3-10.
15. Boussari O, Subtil F, Genolini C, Bastard M, Iwaz J, Fonton N, et al.; ANRS 1215 study group. Impact of variability in adherence to HIV antiretroviral therapy on the immunovirological response and mortality. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:10.

16. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15:1181-83.
17. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:78-84.
18. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
19. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7:e31591.
20. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US Medicaid population with HIV. *BMJ Open* 2013;3:e003028.
21. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, Palella FJ, Gardner Bernard EM, Macatangay BJC, et al. Suboptimal cART adherence is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. *Clin Infect Dis* 2016;63:1661-7.
22. Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención? *Farm Hosp* 2016;40:219-24.
23. Panel de expertos de SPNS, SEFH y GESIDA. Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp* 2008;32:349-57.
24. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-13.
25. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, et al.; The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1166-75.
26. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instrument. *AIDS Care* 2000;12:255-66.
27. Orrell C, Cohen K, Leisegang R, Bangsberg DR, Wood R, Maartens G. Comparison of six methods to estimate adherence in an ART-naïve cohort in a resource-poor setting: which best predicts virological and resistance outcomes? *AIDS Res Ther* 2017;14:20.
28. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:484-90.
29. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006;3:e438.
30. Grierson J, Koelmeyer RL, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med* 2011;12:562-9.
31. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

- daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:1297-307.
32. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013;25:400-14.
 33. Andrade AS, Deutsch R, Celano SA, Duarte NA, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:282-92.
 34. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdóttir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:142
 35. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:386-95.
 36. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:535-44.
 37. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:844-50.
 38. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización: enero 2017). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>. Última consulta: 15 de junio de 2017.
 39. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de un programa de Paciente Experto 2.0 para pacientes VIH+. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/2016/04/desarrollo-de-Monografico-II.pdf>. Última consulta: 15 de junio de 2017.
 40. Cáceres C, Fernández E, León A, Chausa P, Martín M, Codina C, et al. A new telemedicine approach for chronic HIV/AIDS patient home care. In XVII International AIDS Conference. México, agosto de 2008.
 41. Manzano García M, Cantudo Cuenca M, Jiménez Galán R, Morillo Verdugo R. Efecto de los mensajes cortos de texto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos. *Revista de la OFIL* 2016;26:35-40.
 42. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1677.
 43. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. 2003. Disponible en: <http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf>. Última consulta: 15 de junio de 2017.
 44. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Disponible en: URL: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2013/10/campaña-Informativa-Hepatitis.pdf>. Última consulta: 25 de mayo de 2017.
 45. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31(Suppl 2):s30-60.
 46. Diago M. Transmisión de la hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:309-14.

47. Boix R, Amillategui R, Martínez E, Villarrubia S, Cano R. Una visión general de la hepatitis B. *BES* 2016;24:48-59.
48. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en. Última consulta: 19 de diciembre de 2015.
49. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
50. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C-building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14-27.
51. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C [actualización: marzo de 2017; citado: 25 de mayo de 2017]. Disponible en: www.aeeh.es y www.seimc.org.
52. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-94.
53. Lieveld FI, Van Vlerken LG, Siersema PD, Van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol* 2013;12:380-91.
54. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al.; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
55. Wagner G, Chan Osilla K, Garnett J, Ghosh-Dastidar B, Bhatti L, Goetz MB, et al. Patient characteristics associated with HCV treatment adherence, treatment completion, and sustained virologic response in HIV coinfecting patients. *AIDS Res Treat* 2011;2011:903480.
56. Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:353-60.
57. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al.; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
58. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al.; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
59. Puenpatom A, Hull M, McPheeters J, Schwebke K. Treatment discontinuation, adherence, and real-world effectiveness among patients treated with ledipasvir/sofosbuvir in the United States. *Infect Dis Ther* 2017. [Epub ahead of print.]
60. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Chung RT, Sherman KE; ERCHIVES study. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. *Liver Int* 2016;36:1275-83.
61. Louie V, Latt NL, Gharibian D, Sahota A, Yanny BT, Mittal R, et al. Real-world experiences with a direct-acting antiviral agent for patients with hepatitis C virus infection. *Perm J* 2017;21
62. Cañamares I, Sáez J, Izquierdo E, Esteban C, Such A, Escobar I. Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C. *Farm Hosp* 2016;40:569-78.
63. Giang L, Selinger CP, Lee AU. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires. *World J Hepatol* 2012;4:43-9.
64. Hilleret MN, Larrat S, Stanke-Labesque F, Leroy V. Does adherence to hepatitis B antiviral treatment correlate with virological response and risk of breakthrough? *J Hepatol* 2011;55:1468-9.
65. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with



ADHERENCIA EN PATOLOGÍAS VÍRICAS: VIH, VHC Y VHB

- emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-17.
66. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:512-28.
 67. Romero V, Sánchez M, Rodríguez MA, Bermejo T. Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica. *Farm Hosp* 2015;39:378-381.
 68. Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan S, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral hepatitis C treatment among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int* 2016;10:310-9.
 69. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.
 70. Hungin AP, Hill C, Molloy-Bland M, Raghunath A. Systematic review: patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:109-16.
 71. Simpson RJ Jr, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2010;4:462-71.
 72. Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516-24.
 73. Sylvestre DL, Clements BJ. Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:741-7.
 74. Lo Re V 3rd, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey-Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis* 2009;48:186-93.
 75. Evon DM, Golin CE, Bonner JE, Grodenky C, Velloza J. Adherence during antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C: a qualitative study of patient-reported facilitators and barriers. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:e41-50.
 76. Brett Hauber A, Mohamed AF, Beam C, Medjedovic J, Mauskopf J. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *J Viral Hepat* 2011;18:619-27.
 77. Fufeld L, Aggarwal J, Dougher C, Vera-Llonch M, Bubb S, Donepudi M, et al. Assessment of motivating factors associated with the initiation and completion of treatment for chronic hepatitis C virus (HEPATITIS C) infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:234.
 78. Sublette VA, Smith SK, George J, McCaffery K, Douglas MW. The hepatitis C treatment experience: patients' perceptions of the facilitators of and barriers to uptake, adherence and completion. *Psychol Health* 2015;30:987-1004.
 79. Townsend K, Petersen T, Gordon LA, Kohli A, Nelson A, Seamon C, et al. Effect of HIV co-infection on adherence to a 12-week regimen of hepatitis C virus treatment with ledipasvir and sofosbuvir. *AIDS* 2016;30:261-6.
 80. Kamble PS, Walker DR, Marx S, Harvey R, Uribe CL, Bunniran S, et al. Adherence and discontinuation rates of sofosbuvir-based regimens: modelling real world experience in a large managed care organization. *Hepatology* 2015;62(Suppl 1).
 81. Chotiayputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat* 2012 Mar;19:205-12.

82. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trabut JB, et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther* 2012;17:395-400.
83. Richmond JA, Sheppard-Law S, Mason S, Warner SL. The Australasian Hepatology Association consensus guidelines for the provision of adherence support to patients with hepatitis C on direct acting antivirals. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2479-89.
84. Grebely J, Robaeys G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015;26:1028-38.
85. Adherence Project Working Group. Optimising adherence to antiretroviral medication. Sydney: Adherence Project Working Group, Roche Products; 2001.
86. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). AHRQ health literacy universal precautions toolkit. 2nd ed. 2016. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/literacy> Última consulta: 23 de marzo de 2016.
87. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injecting drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49:561-73.
88. Mathes T, Antoine SL, Pieper D. Factors influencing adherence in hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:203.
89. Henderson RR, Visaria J, Bridges GG, Dorholt M, Levin RJ, Frazee SG. Impact of specialty pharmacy on telaprevir-containing 3-drug hepatitis C regimen persistence. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1227-34.
90. Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination treatment. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368-73.
91. Namba S, Miyake K, Ikeda F, Hazama T, Hitobe Y, Yamasaki N, et al. Nursing support increases the efficacy of interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Okayama* 2014;68:263-8.
92. Steel DJ, Jackson TC, Gutmann MC. Have you been taking your pills? The adherence-monitoring sequence in the medical interview. *J Fam Pract* 1990;30:294-9.
93. Shea SC. Improving medication adherence-how to talk with patients about their medications. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Inc.; 2006.
94. Carrión JA, González-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cirera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:926-33.
95. Falade O, Sutcliffe C, Moon J, Chander G, Wansom T, Keruly J, et al. High hepatitis C cure rates among black and non-black HIV-infected adults in an urban center. *Hepatology* 2017. [Epub ahead of print].
96. Hardy H, Kumar V, Doros G, Farmer E, Drainoni ML, Rybin D, et al. Randomized controlled trial of a personalized cellular phone reminder system to enhance adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2011;25:153-61.
97. Cantudo MR, Robustillo MA, Cantudo MD, Morillo R. A better regulation is required in viral hepatitis smartphone applications. *Farm Hosp* 2014;38:112-7.
98. PREP-C [internet]. New York: Mount Sinai School of Medicine [actualización: 12 de noviembre de 2016; citado: 20 de julio de 2017]. Disponible en: <https://prepc.org/>.

Lo que debes saber sobre
la **ADHERENCIA**
al tratamiento

ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Miriam Álvarez Payero
Guadalupe Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia.
Área de Gestión Integrada de Vigo.



INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que se caracteriza por la existencia de inflamación, desmielinización y daño neuroaxonal. Afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, es más común en mujeres (3:1) y suele cursar con episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas, conocidos como brotes. La clínica es muy variable. Los principales síntomas derivan de la afectación medular, troncoencefálica o visual. Aunque estos síntomas suelen remitir al inicio de la enfermedad, la repetición de los brotes (en la forma remitente-recurrente [EMRR]) tiende a dejar secuelas permanentes; así, al cabo de 10-15 años con la enfermedad, se entra en una fase de deterioro progresivo (forma secundaria progresiva [EMSP]). En torno a un 10 % de los pacientes tiene un comienzo de deterioro neurológico progresivo sin brotes (forma primaria progresiva [EMPP])¹.

Se estima que existen entre 40 000 y 50 000 personas afectadas en nuestro país². La enfermedad tiene un alto impacto personal, social y sanitario por su incidencia, la tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, su repercusión laboral negativa, las necesidades de cuidado y los costes del tratamiento¹.

En los últimos 20 años se han aprobado en la Unión Europea 12 medicamentos para el tratamiento modificador del curso de la enfermedad, con distintas frecuencias y vías de administración, a los que se suma en algunos países como España la azatioprina (tabla 1). En 2011 se comercializó la primera terapia oral modificadora del curso de la enfermedad (TME), el fingolimod para la EMRR; a principios de 2014, la teriflunomida y el dimetilfumarato en primera línea, también orales, y se esperan nuevos fármacos. La Agencia Europea de Medicamentos acaba de emitir el informe favorable para la cladribina en comprimidos. El ocrelizumab intravenoso ha sido ya autorizado por la Food and Drug Administration en marzo de este año.

**Tabla
1**

Fármacos autorizados para la esclerosis múltiple, por orden cronológico de aprobación.

Fármaco	Vía de administración	Pauta	N.º administraciones 4 semanas
IFNβ-1b (Betaferon®/Extavia®)	Subcutánea	250 µg/48 horas	14
IFNβ-1a (Avonex®)	Intramuscular	30 µg/semana	4
IFNβ-1a (Rebif®)	Subcutánea	Escalado de dosis: 8,8 µg × 2 semanas; 22 µg × 2 semanas; después: 22 µg o 44 µg/3 veces a la semana	12
Acetato de glatirámero (Copaxone®)	Subcutánea	20 mg/24 horas 40 mg/3 veces por semana	28 12
Natalizumab (Tysabri®)	Intravenosa	300 mg/4 semanas	1
Fingolimod (Gilenya®)	Oral	0,5 mg/24 horas	28
Teriflunomida (Aubagio®)	Oral	14 mg/24 horas	28
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Intravenosa	12 mg × 5 días (primer año) 12 mg × 3 días (segundo año)	-
Dimetilfumarato (Tecfidera®)	Oral	120 mg/12 horas (primera semana) 240 mg/12 horas	56
IFNβ-1a-pegilado (Plegridy®)	Subcutánea	63 µg (primera semana) y 94 µg (segunda semana) 125 µg/2 semanas	2
Daclizumab* (Zinbryta®)	Subcutánea	150 mg/mes	1

INF: interferón.

* Autorizado, pero pendiente de comercialización.

No se incluyen mitoxantrona intravenosa y azatioprina en comprimidos debido al escaso uso de estas terapias actualmente en la esclerosis múltiple.



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Todos los medicamentos han demostrado eficacia en las formas recidivantes de EM donde predomina la inflamación; varios de ellos (interferón [INF] y acetato de glatirámico [AG]) han sido eficaces en el síndrome desmielinizante aislado, demorando la conversión a EM, y otros (INF β -1b y β -1a subcutáneo, mitoxantrona) han mostrado eficacia en la EMSP asociada a brotes. Ninguno de los fármacos ha demostrado claramente modificar la EMPP o EMSP que cursa sin brotes. El fingolimod, el natalizumab y el alemtuzumab se consideran fármacos de segunda línea, aunque se pueden utilizar en primera línea en casos de enfermedad muy activa y curso muy agresivo¹. El ocrelizumab será el primer fármaco con indicación en EMPP; esto va a suponer un gran avance para este grupo de pacientes, puesto que actualmente no se tratan.

El inicio del tratamiento inmunomodulador debe instaurarse tras el diagnóstico tan pronto como sea posible, o bien tras un primer brote sugerente de enfermedad desmielinizante en pacientes con alto riesgo de conversión a EM¹.

La finalidad de estos tratamientos no es curativa, sino que tratan de modificar el curso de la enfermedad y conservar la calidad de vida, es decir, disminuir la frecuencia y gravedad de los brotes, reducir la aparición de nuevas lesiones en el sistema nervioso central y enlentecer la progresión de la discapacidad¹.

ADHERENCIA Y RESULTADOS TERAPÉUTICOS

Tasas de adherencia al tratamiento en esclerosis múltiple

La adherencia a un tratamiento, definida por la Organización Mundial de la Salud como el cumplimiento (tomar la medicación de acuerdo con la pauta prescrita en cuanto a dosis y frecuencia) y su persistencia (desde el inicio hasta la discontinuación de la terapia indicada), parece ser un factor contribuyente a la falta de eficacia en enfermedades crónicas³.

La optimización de la TME en la EM pasa, en cualquier caso, por una estricta adherencia al tratamien-

to. Lamentablemente, la realidad es que en este tipo de pacientes, al igual que en otras enfermedades crónicas, dicha adherencia no es óptima.

En un estudio multicéntrico⁴, en fase IV, observacional, se incluyeron 2648 pacientes de 22 países con EMRR y tratados con inmunomoduladores autoinyectables (IFN β -1a intramuscular, IFN β -1a [22 μ g] subcutáneo, IFN β -1a [44 μ g] subcutáneo, IFN β -1b y AG). Los pacientes completaron un cuestionario referente a las dosis omitidas en las últimas 4 semanas. La tasa de adherencia global a los inyectables de primera línea fue de un 75 % (66-85 %) y hasta un tercio de los pacientes omitía al menos una dosis. Este estudio indica que el autoinyectable que puede ofrecer una adherencia más óptima (85 %) es el IFN β -1a intramuscular, respecto al resto de fármacos ($p < 0,01$). El cumplimiento con el IFN β -1a (22 μ g) subcutáneo (12 administraciones/4 semanas) fue significativamente mayor que con el IFN β -1b (14 administraciones/4 semanas) o el AG (20 mg) subcutáneo (28 administraciones/4 semanas); el 78 % frente al 70 % ($p = 0,02$) y el 78 % frente al 66 %, ($p < 0,01$), respectivamente.

Los resultados a dos años, referentes a la cohorte española incluida en el estudio GAP (254 pacientes de 18 centros), muestran una tasa global de adherencia basal de un 85,4 % (algo mayor que en el estudio internacional) y de un 82,4 % a los dos años⁵. Esta diferencia con los resultados internacionales podría deberse a la propia idiosincrasia del sistema sanitario español, donde los pacientes tienen menos inconvenientes para acceder a este tipo de terapias. En cuanto a la adherencia por fármaco, se cumple el mismo patrón ya descrito; el IFN intramuscular es el fármaco con el que hay un mayor cumplimiento, posiblemente debido a la menor frecuencia de administración⁵. Aunque varios estudios^{4,6} señalan el AG como la TME con peor perfil de adherencia, otro trabajo⁷ recoge que, a pesar de ello, la persistencia es mayor que para el resto de IFN, lo que podría estar justificado, puesto que el AG suele tener mejor tolerancia a nivel sistémico. A día de hoy los datos referidos al AG podrían ya no ser representativos, ya que

actualmente con la nueva presentación de 40 mg (12 administraciones/4 semanas) se ha disminuido la frecuencia de administración. De hecho, la satisfacción percibida por los pacientes tratados con la nueva presentación de 40 mg de AG parece haberse incrementado, tal y como se indica en el ensayo GLACIER⁸, lo que puede repercutir en una mejoría del cumplimiento.

Otro estudio retrospectivo español⁹, observacional, en 975 pacientes en seguimiento por el Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña, sitúa la adherencia (medida como la TPM \geq 80 %) a los IFN y AG durante el primer año de tratamiento en el 77,8-85,2 %.

En el estudio transversal y multicéntrico COMPLIANCE¹⁰, se evaluó el cumplimiento en el último mes a IFN y AG a través del test de Morisky-Green. En la cohorte española de 220 pacientes, el cumplimiento global fue de un 75 % (62-87 %). En este estudio, a diferencia del GAP, no se obtuvieron diferencias significativas en función del fármaco, pero sí en función de la satisfacción percibida por el paciente en términos de comodidad. Los pacientes tienen una mayor preferencia por aquellos fármacos que les resultan más cómodos y se adhieren mejor. Puntuación en cuanto a satisfacción global de los pacientes adherentes frente a los no adherentes: $71,2 \pm 9,5$ frente a $65,7 \pm 21,9$; $p = 0,0787$. Resultan significativas las diferencias para las dimensiones de comodidad ($61,9 \pm 29,4$ frente a $55,3 \pm 18,1$; $p = 0,0257$) y efectividad percibida ($65,8 \pm 20,4$ frente a $58,7 \pm 21,5$; $p = 0,0275$).

La gran variabilidad en cuanto a las tasas de adherencia observada en la bibliografía para la EM dificulta las comparaciones entre estudios. En este sentido, en una revisión sistemática⁶, realizada sobre 24 estudios seleccionados para evaluar la tasa de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores autoinyectables, esta osciló entre el 41 y el 88 %. Esta variabilidad se debe, fundamentalmente, a los métodos elegidos para valorar el cumplimiento, la definición de adherencia y a la ausencia de consenso respecto a cuál debe ser el umbral mínimo de referencia para considerar a un paciente como buen o mal cumplidor en esta pa-

tología concreta. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que la adherencia terapéutica es un proceso dinámico que va a depender del momento en el que se mida, de forma que los resultados obtenidos mediante un seguimiento a lo largo de un tiempo determinado pueden variar respecto a los obtenidos de una serie retrospectiva o de un corte transversal. Algunas revisiones apuntan a que en el seguimiento prospectivo parece que puede existir una sobrestimación del grado de adherencia (el 72,8 % frente al 53,1 %) respecto a los retrospectivos⁶; sin embargo, los estudios retrospectivos basados en registros de dispensaciones de medicación también podrían sobrestimarla debido a que se asume que el paciente toma toda la medicación que recoge.

Debido a la cronicidad de los tratamientos y los problemas de intolerancia de algunos de ellos, la adherencia se reduce de manera importante con el tiempo, y es significativa ya desde el primer año^{5,11}. Así, entre el 17 y el 39 % de los enfermos con EM abandonan el tratamiento con INF en los tres primeros años^{12,13}. Incluso entre el 10 y el 20 % de los que abandonan lo hacen durante los primeros seis meses¹³.

La mayoría de los estudios publicados evalúa la adherencia a los tratamientos autoinyectables, por lo que los datos disponibles reflejan más bien lo que ocurre con los inmunomoduladores clásicos (IFN y AG). Aunque en general las tasas encontradas en nuestro entorno respecto a otros países u otras patologías crónicas autoinmunes son ligeramente más elevadas, los datos continúan siendo preocupantes, pues hasta un tercio de los pacientes podría no estar cumpliendo adecuadamente su tratamiento, a pesar de la gravedad de la enfermedad. Los nuevos inmunomoduladores orales de primera línea, a priori, parecen mejorar las expectativas de los pacientes en términos de efectividad, tolerabilidad y adherencia al tratamiento¹⁴ frente a sus homólogos autoinyectables; no obstante, es pronto para realizar esta afirmación con rotundidad, puesto que la bibliografía disponible hasta la fecha con datos de vida real todavía es escasa y con resultados contradictorios.



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Respecto al fingolimod, en 2014 un estudio retrospectivo¹⁵ que utilizaba datos de dispensaciones midió la proporción de días cubiertos (PDC) y el TPM durante un año en 1891 pacientes, con el fin de comparar el cumplimiento entre IFN, AG y fingolimod en primera línea. Tanto la PDC y el TPM medios como la proporción de pacientes con PDC y TPM $\geq 0,8$ fueron superiores en el caso del fingolimod (PDC = 0,83, un 73,7 % con PDC $\geq 0,8$; TPM = 0,92, un 90,5 % con TPM $\geq 0,8$). La persistencia al año también fue favorable al fármaco oral (el 68,8 % frente al 56,3 %; $p < 0,05$), ya que hubo un menor número de discontinuaciones y se produjeron de forma más tardía. Otro trabajo de metodología similar¹⁶, con 3750 pacientes, incluyó también el natalizumab en la comparación. El riesgo de discontinuación puede ser hasta 1,5-2 veces mayor en comparación con el de fingolimod; AG (hazard ratio [HR]: 1,75; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 49-2,07); IFN (HR: 2,01; IC del 95 %: 1,71-2,37) y natalizumab (HR: 1,53; IC del 95 %: 1,22-1,91). Aunque parece que el fármaco oral claramente optimiza la adherencia, estos datos deben interpretarse con cautela, puesto que, aunque todos los pacientes eran *naïve*, el perfil del paciente diana para el fingolimod en primera línea es con enfermedad más agresiva y, por tanto, con mayor sintomatología, lo que puede estar induciendo un mejor cumplimiento. En el caso del natalizumab, a pesar de tener garantizada la adherencia (puesto que se administra periódicamente por vía intravenosa en un hospital de día), la persistencia se ve afectada en muchas ocasiones por su perfil de seguridad.

Munsell et al.¹⁷ publicaron este año un análisis retrospectivo a partir de datos de dispensaciones obtenidas del IMS Health Real World Data Adjudicated Claims de Estados Unidos en 7207 pacientes que iniciaron TME autoinyectables y 1175 pacientes con TME orales (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida). El objetivo fue comparar la adherencia entre los fármacos al año de tratamiento. La adherencia se midió como TPM. Tras estratificar los fármacos según su administración, no se encontraron diferencias entre la proporción de pacientes con adherencia óptima (TPM $\geq 0,8$) a fármacos orales (53,0 %) e inyectables (54,1 %); $p = 0,507$. Tras ajustar por tipo de tratamiento, la administración oral no garantiza

una adherencia mejor (*odds ratio* [OR]: 1,062; IC del 95 %: 0,937-1,202; $p = 0,3473$).

Otro estudio retrospectivo¹⁸, similar al anterior, incluyó a 12 431 pacientes que iniciaron tratamiento oral ($n = 1018$) o inyectable ($n = 11 413$). En este estudio también se incluyó el natalizumab. La adherencia se midió como PDC. No hubo diferencias entre la adherencia media de orales e inyectables ($0,7257 \pm 0,2934$ frente a $0,7259 \pm 0,2869$, respectivamente; $p = 0,0787$) durante el año de estudio. Tampoco entre la proporción de pacientes con PDC $\geq 0,8$ (el 61,4 % frente al 58,6 %, respectivamente; $p = 0,0806$).

Recientemente, se ha publicado el primer estudio de adherencia/persistencia que compara las tres TME orales¹⁹. Se trata de un análisis retrospectivo a partir de los registros de MarketScan Commercial y Medicare en el que se incluyeron 1498 pacientes que iniciaron terapia oral durante el período de estudio (un año). La adherencia se midió como TPM ≥ 80 % y PDC ≥ 80 %. La persistencia se midió como la proporción de pacientes que estuvieron sin tratamiento durante un tiempo acumulado inferior a 30 días. La adherencia media obtenida fue del 93,2 % (desviación estándar [DE]: 9,0) para el fingolimod, del 87,8 % (DE: 16,8) para el dimetilfumarato y del 88,3 % (DE: 16,1) para la teriflunomida ($p = 0,03$). No hubo diferencias entre el dimetilfumarato y la teriflunomida. Se observó que durante el primer año de tratamiento el riesgo de discontinuación del dimetilfumarato (HR: 1,93; IC del 95 %: 1,44-2,59; $p < 0,001$) o la teriflunomida (HR: 2,27; IC del 95 %: 1,57-3,28; $p < 0,001$) fue el doble que con fingolimod. La probabilidad de tener un TPM ≥ 80 % fue también menor respecto al fingolimod, tanto para el dimetilfumarato como la teriflunomida (OR: 0,18; IC del 95 %: 0,09-0,36; $p < 0,001$ y OR: 0,19; IC del 95 %: 0,08-0,42; $p < 0,001$, respectivamente).

Adherencia y resultados terapéuticos

El 80 % de los pacientes comienza con una EMRR, y su pronóstico va a estar marcado por la frecuen-

cia y gravedad de los brotes. En este sentido, la usencia de brotes en los dos primeros años tras el diagnóstico se asocia con una menor discapacidad neurológica acumulada²⁰. Los fármacos inmunomoduladores han demostrado reducir la tasa y gravedad de los brotes, por lo que parece lógico pensar que la principal consecuencia de una mala adherencia es un beneficio clínico subóptimo, lo que puede dar lugar a un empeoramiento de la enfermedad y una merma de la calidad de vida del paciente.

Varios trabajos han constatado una asociación entre el grado de adherencia a las TME y el impacto clínico de los resultados terapéuticos^{18,21-24}. Así, la suspensión del inmunomodulador durante más de 90 días multiplica por dos la probabilidad de sufrir una recaída grave (entendida como aquella que precisa tratamiento, visita a urgencias hospitalización)²¹. Steinberg et al.²² observaron un aumento significativo del riesgo de recaídas en pacientes con adherencia < 85 %. En el análisis por tramos, cuanto menor era el punto de corte (70, 65 y 60 %) se obtenían mayores riesgos de recaída, respecto a los pacientes con adherencia \geq 85 %.

Dos estudios retrospectivos basados en datos *real-world* señalan que los pacientes adherentes (TPM \geq 80 %) desde el inicio del tratamiento consiguen un control o mejoría de los síntomas durante el período de seguimiento^{23,24}. Tan et al.²³ observaron que el riesgo de recaídas graves fue un 29 % menor entre los pacientes adherentes en comparación con el de los no adherentes (OR: 0,71; IC del 95 %: 0,59-0,85), y un 37 % menos de riesgo de hospitalización a causa de la EM (OR: 0,63; IC del 95 %: 0,47-0,83) durante el año de seguimiento. En el otro estudio²⁴, los pacientes adherentes también tuvieron menos tasas de recaídas graves (el 12,5 % frente al 19,5 %; $p = 0,013$) en comparación con los no adherentes, así como menor tasa de hospitalizaciones (el 7,6 % frente al 12,5 %; $p = 0,048$) y menos visitas a urgencias relacionadas con la EM (el 8,9 % frente al 15,0 %; $p = 0,022$).

Otro estudio¹⁸ comentado anteriormente que ya incluye todas las terapias disponibles hasta la fecha estimó que los pacientes adherentes tuvieron un 42 % menos de recaídas, un 52 % menos de hospitalizaciones y un 38 % menos de visitas a urgencias, en comparación con los no adherentes durante el año de estudio ($p < 0,0001$). Se estimó que los pacientes adherentes tenían un promedio de 0,7 menos visitas ambulatorias anuales frente a los pacientes no adherentes ($p < 0,0001$).

La adherencia subóptima en muchas ocasiones pasa desapercibida para los clínicos, lo que puede llevar a pensar erróneamente que estamos ante un fracaso terapéutico y precipitar la decisión de un cambio de tratamiento, de forma que se agotan líneas terapéuticas que podrían haber sido efectivas de haber tenido un correcto cumplimiento. Ello dificulta la evaluación de los resultados terapéuticos reales en relación con los observados en los ensayos clínicos, lo que genera una incertidumbre sobre la efectividad de los fármacos.

Adherencia y resultados económicos

La no adherencia desde el punto de vista económico conlleva un aumento en los costes sanitarios^{18,23,24} como consecuencia del incremento de las hospitalizaciones, las visitas a urgencias, las pruebas complementarias y la utilización de otras terapias de segunda línea que son más caras, además del desaprovechamiento de recursos que supone la financiación de fármacos cuando no se llegan a tomar o se toman de forma incorrecta.

La discapacidad acumulada provoca que entre el 43 y el 67 % de los pacientes se queden desempleados a los 12 y 15 años del diagnóstico, respectivamente²⁵. Si esta progresión se ve acelerada por brotes de repetición debidos a un cumplimiento incorrecto, esta adherencia subóptima estaría contribuyendo a una pérdida de productividad que se traduciría en el aumento de costes indirectos²⁴.

Se destacan tres estudios comentados anteriormente, que estiman el coste económico asociado



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

a la no adherencia. Tan et al.²³ tuvieron en cuenta los costes directos relacionados con la EM (incluyendo el coste del tratamiento). Los costes en el grupo de adherentes (TPM \geq 80 %) fue un 22 % menor, durante el año de seguimiento (3380 dólares [IC del 95 %: 3046-3750 dólares] frente a 4348 dólares [IC del 95 %: 3828-4940 dólares]; $p = 0,003$); resultado ajustado por edad, sexo, seguro médico, región geográfica, índice de Charlson, depresión y TME previa). Ivanova et al.²⁴ evaluaron el coste total (tanto directo e indirecto) entre pacientes con empleo activo adherentes (TPM \geq 80 %), también menor en el caso de los pacientes adherentes (14 095 dólares frente a 16 638 dólares; $p = 0,048$) a lo largo de los dos años de estudio. Burks et al.¹⁸ tuvieron en cuenta los costes directos médicos (excepto la medicación) y estimaron un ahorro para los pacientes adherentes respecto a los que no lo eran de 5816 dólares (-41,7 %) por paciente (1953 dólares menos en gastos de hospitalización, 171 dólares menos en visitas a urgencias y 2802 dólares menos en visitas ambulatorias).

En general, se estima un sobrecoste en costes directos en los pacientes no adherentes entre 1000 y 5800 dólares/paciente/año respecto a aquellos que sí lo son.

Los facultativos deben tener presente que tras un empeoramiento clínico o fracaso terapéutico puede haber un mal cumplimiento, por lo que hay que tratar de obtener dicha información antes de plantear un cambio de terapia. Las intervenciones para mejorar la adherencia pueden aumentar la efectividad de los tratamientos más que cualquier mejora biomédica que se pueda instaurar³, y han demostrado un ahorro en los costes sanitarios²⁶.

MÉTODOS DE ESTIMACIÓN/MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA EMPLEADOS EN EL ÁMBITO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Uno de los problemas para mejorar la adherencia es la dificultad para detectarla. Una barrera para lograrlo, ya comentada, es que el umbral mínimo para considerar a un paciente adherente no está claramente definido

en la EM. En la mayoría de la bibliografía revisada se acepta a un paciente como adherente si toma al menos el 80 % de la medicación prescrita, pero hay estudios que emplean otros umbrales, como es el caso de Steinberg et al.²² que consideran que el mínimo debe ser un 85 %, o Vicente et al.¹², que estiman que el mínimo debe ser un 95 %.

Tampoco hay una forma uniforme de expresarla, lo que contribuye a la gran variabilidad de tasas observada (41-88 %); no obstante, existen pros y contras para cada una de definiciones halladas en la literatura.

La administración supervisada o la medida de los niveles plasmáticos del fármaco resultan costosas y no se encuentran disponibles para su uso en la práctica clínica diaria, por lo que se usan, fundamentalmente, métodos indirectos.

La medida que más comúnmente aparece en la bibliografía revisada es el TPM. Puede encontrarse bajo dos enfoques distintos, bien referida a un intervalo variable (donde se divide el número total de días suministrados por el tiempo, en días, entre la primera y la última fecha de dispensación), bien referida a un intervalo fijo, también denominada PDC (donde se divide el número total de días suministrados de una TME entre un intervalo de tiempo fijo; por ejemplo, 365 días). Esta medida se calcula de forma retrospectiva y se obtiene a partir de registros de las dispensaciones farmacéuticas, por lo que analiza la adherencia desde el punto de vista del cumplimiento. Tanto el TPM como la PDC se pueden expresar en tanto por uno o en porcentaje: el valor óptimo más aceptado es 0,8 o el 80 %. Es frecuente ver asociada la PDC como variable complementaria al TPM, ya que nos da una idea de la persistencia al referirse a un tiempo fijo y ofrece mayor consistencia en comparaciones. Es una medida relativamente sencilla de obtener, pero puede sobrestimar la adherencia, puesto que *a priori* asume que el paciente se toma todo lo que se le dispensa.

En los estudios españoles^{9,12} es más habitual ver expresada la adherencia como número de unidades dispensadas en el servicio de Farmacia Hospitalaria

(descontando la última dispensación)/unidades necesarias teniendo en cuenta cada pauta de TME, con lo que se obtiene un porcentaje. Esta medida puede emplearse tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, en los que se debe tener en cuenta, además, la medicación sobrante del paciente en cada visita.

La falta de persistencia se ha encontrado expresada, de forma más frecuente, como proporción de pacientes que tienen una discontinuación mayor a 30 días¹⁹; otros amplían este período a 90 días¹⁷ y para otros es cualquier discontinuación independientemente del tiempo⁶. Puede analizarse también a partir de los registros de dispensaciones o de forma prospectiva a lo largo de seguimiento.

En cuanto a la adherencia comunicada por los pacientes, el cuestionario más utilizado en los trabajos de la EM⁶ es el test de Morisky-Green. Otras veces basta simplemente con preguntarle al paciente si ha omitido alguna dosis en un período de tiempo^{4,6}. Los cuestionarios proporcionan una medida dicotómica (el paciente es adherente sí o no). Estos cuestionarios tienden a sobrestimar la adherencia.

Existe un cuestionario desarrollado específicamente para determinar la adherencia y sus barreras en la EM, el *Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire* (MS-TAQ)²⁷. Es un cuestionario autocomunicado y tiene 30 preguntas en 3 subescalas: barreras, efectos secundarios y estrategias de afrontamiento. No hemos detectado que se esté empleando en la práctica clínica. Quizá tenga interés en trabajos de investigación, pero dada la extensión resulta poco efectivo para implementarlo en la práctica diaria.

En el ámbito de la EM, los *medication event monitoring systems* (MEMS) disponibles para la TME inyectable hacen referencia a unos contenedores electrónicos que registran la fecha y la hora de eliminación de la aguja por el paciente. Ofrecen información sobre las dosis omitidas. Biogen ha desarrollado un ensayo clínico (NCT02343159) para evaluar si el empleo de MEMS convencionales durante un año mejora la adherencia del dimetil fumarato, pero los resultados aún

no se encuentran publicados. Este tipo de sistemas apenas se usa en la EM.

Para medir la adherencia en el caso del IFN β -1a subcutáneo tanto de 44 μ g como de 22 μ g, se dispone de un *dispositivo electrónico* (RebiSmartTM)²⁸ que, además de facilitar la autoadministración, permite monitorizar la adherencia al tratamiento. Realiza un registro automático de las inyecciones ya administradas (dosis, fecha y hora), así como de la cantidad de medicamento restante en el cartucho, lo que facilita el cumplimiento. A través de un transmisor se conecta a un *software* (Mitra[®]) que descarga la información del registro en un ordenador. Este dispositivo es el único que ofrece a los profesionales una medida casi directa y más objetiva de la adherencia respecto a otros métodos empleados. Solo está disponible para este IFN, y para poder disponer de esta medida el paciente tiene que comprometerse a llevar el dispositivo a las visitas. Una versión más actualizada (MSdialog) permite la transmisión inalámbrica de los datos del historial del dispositivo y almacenarlos en una «nube», a la cual pueden tener acceso los profesionales (si el paciente así lo desea) y ver la información en tiempo real.

Hoy en día no existe ningún método considerado el patrón de oro, por lo que se recomienda la combinación de dos de ellos, fundamentalmente uno que mida el cumplimiento y otro que evalúe las posibles barreras. Los facultativos deben tratar de obtener dicha información del propio paciente, a ser posible sin condicionar su respuesta.

Al analizar un estudio de adherencia en EM, es importante fijarse en el método empleado y ser cautelosos a la hora de realizar comparaciones.

PREDICTORES DE FALTA DE ADHERENCIA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los factores que condicionan una adherencia y persistencia subóptimas en pacientes con EM pueden deberse a una variedad de razones relacionadas con la propia enfermedad, con las características



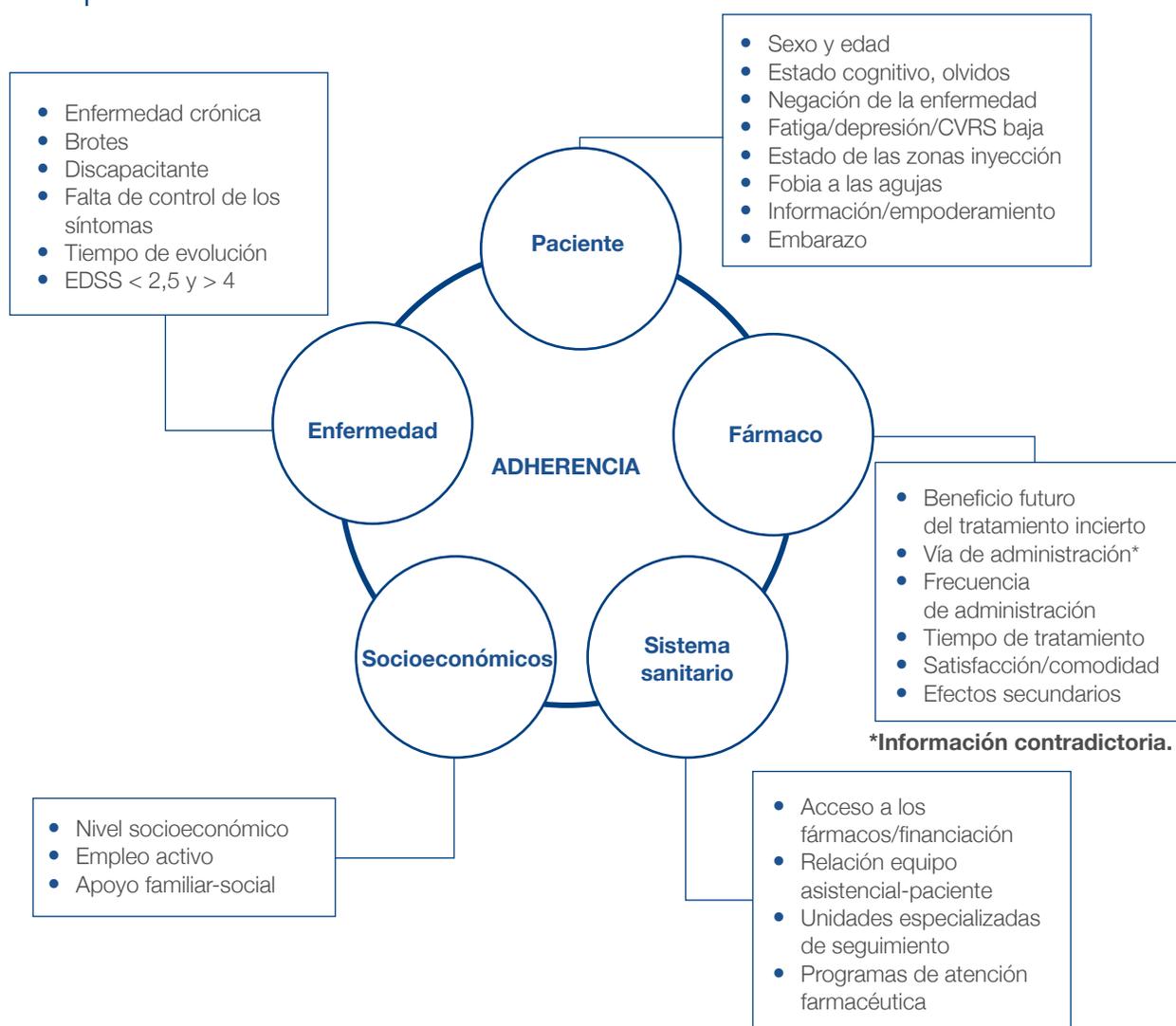
ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

del paciente o de los fármacos, con el sistema sanitario o con factores socioeconómicos. En líneas generales, dichos factores son similares a los descritos para otras enfermedades crónicas (figura 1).

El conocimiento de los factores que influyen en la adherencia terapéutica puede ayudar a los profesionales de la salud a identificar a aquellos pacientes que pueden precisar un tutelaje de su tratamiento.

Figura 1

Determinantes que condicionan la adherencia a las terapias modificadoras de la enfermedad en la esclerosis múltiple.



CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Uno de los primeros estudios encaminados a buscar factores pronósticos del abandono de las terapias fue el desarrollado por Tremlett y Oger²⁹. Ochocientos cuarenta y cuatro pacientes que recibían tratamiento con IFN β fueron seguidos desde 1995 hasta 2001 a fin de investigar las razones para la interrupción del tratamiento. La percepción de falta de eficacia terapéutica fue la principal causa de abandono. A la misma conclusión llegaron años más tarde en nuestro país Río et al.³⁰, tras seguir durante 4 años a una cohorte de 632 pacientes que recibían IFN y AG. En ambos estudios, la razón principal argumentada por el 50 % de los pacientes fue la falta de eficacia terapéutica percibida. En el estudio COMPLIANCE, también se encontró asociación entre el cumplimiento y los cambios de TME por ineficacia (el 39,3 % de cambios por este motivo entre los no cumplidores frente al 17,7 % en los cumplidores; $p = 0,0009$). El hecho de que algunos pacientes no perciban la efectividad de su terapia viene condicionada por la eficacia limitada de los tratamientos¹¹ y la naturaleza de la propia enfermedad, puesto que, aunque el paciente se trate, cursa con fatiga y brotes que van acumulando discapacidad en el paciente.

La *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) al inicio del tratamiento es uno de los principales factores pronósticos de interrupción de la medicación^{27,28,30}, pues una mayor puntuación dificulta que los pacientes puedan percibir el tratamiento como eficaz. Los trabajos que analizan la relación entre EDSS y falta de adherencia encuentran una relación significativa a partir de una puntuación de EDSS superior a 4³¹. Sin embargo, existe un riesgo aumentado también en aquellos pacientes con EDSS inferiores a 2,5, puesto que el paciente sin discapacidad tiene menos conciencia de la enfermedad y no siente tanta necesidad de medicarse³².

Varios de los estudios ponen en contexto que el sexo femenino^{17,19,33} y la edad inferior a 35¹⁷ o 45 años³³ parecen tener una asociación negativa con la adherencia.

La depresión o el estrés psicológico se han identificado como predictores clave de una baja adherencia³³ y hay que tener en cuenta que hasta el 50 %

de los pacientes padece una depresión concomitante^{17,34}. Este trabajo³⁵ analizó el impacto de la depresión sobre la adherencia en pacientes con EM en un estudio retrospectivo de cinco años. La mitad de los pacientes incluidos (436) tenía depresión y EM y la otra mitad solo EM. La adherencia fue medida como TPM y PDC $\geq 0,8$ %. De su estudio se desprende que los pacientes con depresión concomitante a su EM son un 50 % menos adherentes que los que no presentan depresión como comorbilidad (OR: 0,55; IC del 95 %: 0,42-0,74). Sin embargo, aquellos pacientes con depresión, pero que reciben un tratamiento antidepresivo al menos seis meses tras iniciar la TME, tienen el doble de probabilidades de alcanzar una adherencia óptima a su TME que los que no reciben tratamiento antidepresivo (OR: 2,16; IC del 95 %: 1,07-4,39). Hay que tener en cuenta que la enfermedad también es degenerativa, por lo que se va a desarrollar un *deterioro cognitivo* añadido.

Otro trabajo destacable realizado con el fin de analizar las causas de abandono terapéutico en pacientes que utilizan inyectables fue el estudio GAP⁴, con 2648 pacientes con EM reclutados en 22 países (entre ellos España)⁵. Los pacientes contestaban un cuestionario con preguntas relativas a la duración de la enfermedad, historia de recaídas, estado actual de la enfermedad, grado de deterioro, estructura de apoyo social, educación sobre EM y TME, puntos de vista sobre el manejo médico, terapia pasada y actual, adherencia al tratamiento actual, razones de omisiones de tratamiento, opiniones sobre su TME actual y complicaciones. También completaron un cuestionario de calidad de vida, *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL)³⁶, y otro de deterioro cognitivo, *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* (MSNQ)³⁷. En relación con el deterioro de las funciones cognitivas de los pacientes (puesto que la enfermedad es degenerativa), se encuentra el olvido de la administración de la medicación, que aparece en la literatura como una de las causas más frecuentes de incumplimiento (50,2 %) ^{4,21,34}. Esta disfunción cognitiva también afectaría al procedimiento de inyección, a pesar de que se hayan realizado es-



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

fuerzos por modificar el diseño del inyectable para facilitar su uso. Otras causas que alegaban los pacientes son la falta de percepción, la frecuencia de administración y los efectos secundarios.

La duración del tratamiento también es un factor pronóstico negativo, pues un 17-39 %^{27,28} de pacientes abandona el tratamiento en los 3 primeros años (el 21,5 % en el primer año, el 27,1 % en el segundo año y el 19,6 % en el tercer año)²⁸.

Otro factor que se debe destacar es el propio fármaco. El abanico farmacoterapéutico disponible ha crecido en los últimos años y se prevé que continúe así. La posología puede ser variada, con distintas vías de administración, aunque se dispone de sistemas que tratan de simplificar la complejidad de la autoadministración. No cabe duda de que existe una diversidad de motivos por los cuales^{4,5,10,17,20,33} los tratamientos inyectables limitan el cumplimiento, como pueden ser la fobia a las agujas, la incomodidad de tener que pincharse o efectos adversos ocasionados por la medicación (reacción en la zona de inyección, dolor, síntomas pseudogripales, etc.). Por tanto, parece lógico pensar que los tratamientos orales puedan mejorar la adherencia^{15,16}, pero hay estudios recientes que no están encontrando tal mejoría¹⁷. Más que la vía de administración, lo que sí puede condicionar la adherencia es la frecuencia de administración y, sobre todo, la «conveniencia»^{10,38}.

La consecuencia principal de la satisfacción o insatisfacción de los pacientes con el tratamiento es la administración o no de este. Como se desprende del estudio prospectivo COMPLIANCE, en el que los pacientes llevaban una media de cinco años en tratamiento, de los cuales 1,2 años con la TME evaluada, la satisfacción es mayor entre los pacientes cumplidores, especialmente en términos de comodidad ($61,9 \pm 29,4$ frente a $55,3 \pm 18,1$; $p = 0,0257$) y efectividad percibida ($65,8 \pm 20,4$ frente a $58,7 \pm 21,5$; $p = 0,0275$). La calidad de vida, medida mediante el cuestionario *Patient-Reported Indices for Multiple Sclerosis* (PRIMUS)³⁹, en cambio, se relacionó más bien con la discapacidad (EDSS < 3,5: $16,9 \pm 5,2$; EDSS < 3,5-5:

$10,9 \pm 4,8$; EDSS > 5: $8,8 \pm 4,2$; $p < 0,0001$) y el número de cambios de tratamiento (ningún cambio: $17 \pm 4,9$; un cambio: $15,1 \pm 6,1$; dos cambios: $12,4 \pm 6,4$; tres cambios: $12,3 \pm 6,6$; $p = 0,0125$).

Glanz et al.³⁸, en un estudio prospectivo de 226 pacientes, compararon la satisfacción de los pacientes con EMRR tratados con IFN β -1a intramuscular, IFN β -1a subcutáneo, AG y natalizumab, mediante el cuestionario de satisfacción con la medicación (TSQM). Como objetivo secundario se plantearon ver la asociación entre la satisfacción con el fármaco y la adherencia. Las tasas de adherencia fueron del 97 % para el natalizumab, del 93 % para el IFN β -1a intramuscular, del 77 % para el IFN β -1a subcutáneo y del 53 % para el AG. En el estudio se observó que la TME con un mayor número de dosis prescritas por mes tenía tasas más bajas de adherencia completa, $p < 0,001$. Encontraron que la comodidad estaba asociada con la adherencia en los participantes que tomaban IFN β -1a subcutáneo y AG, pero no con natalizumab ni con IFN β -1a intramuscular.

De los tres fármacos orales, la teriflunomida comparte régimen posológico con el fingolimod, y el perfil de eficacia es más afín al del dimetilfumarato, aunque tienen características muy diferentes en cuanto a efectos secundarios que podrían condicionar el cumplimiento. En este sentido, una reciente encuesta a 319 pacientes de la plataforma PatientsLikeMe, no tratados previamente y que comenzaron con uno de los tres inmunomoduladores orales (dimetilfumarato, teriflunomida o fingolimod), examinó las posibles causas de la no adherencia a estos tratamientos orales. Constató que los factores que más importancia tienen para los pacientes es el número de administraciones diarias (17,4 %), el perfil de seguridad durante el embarazo (14,1 %) y los efectos adversos graves (13,8 %), incluyendo la caída del cabello (14,8 %) y la diarrea (13 %)⁴⁰.

Otras variables que se ha demostrado que influyen en la adherencia incluyen el déficit de información y el apoyo social⁴¹.

RECOMENDACIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA APLICABLES EN NUESTRO ENTORNO

La EM es una de las patologías de alto impacto en las consultas de atención farmacéutica (AF) de los servicios de Farmacia Hospitalaria debido al número de pacientes y al coste económico de las TME.

Para mejorar la adherencia al tratamiento se debe incidir sobre las cinco dimensiones comentadas. Los factores relacionados con el paciente son los que representan una mayor relevancia en nuestro país, seguidos de los factores vinculados con la terapia y la relación del paciente con los profesionales⁵. En todas ellas los profesionales sanitarios tienen una gran capacidad de actuación.

La falta de motivación del paciente ante un nuevo tratamiento va a suponer una barrera para el cumplimiento. En este aspecto, el farmacéutico de hospital, al estar más accesible para el paciente, puede ser de gran ayuda, facilitando que los pacientes se sientan partícipes y motivados para seguir el tratamiento. Es importante establecer una relación de mutua confianza para ayudar al paciente a que confíe en el tratamiento, así se puede minimizar la no adherencia intencional.

Un buen plan de educación sobre la enfermedad, los tratamientos y su automanejo debe ser parte del tratamiento de fondo de la EM. Actualmente, los pacientes tienen acceso a una gran cantidad de información sobre las TME (a través de internet, televisión y otros medios) que en ocasiones no está suficientemente contrastada. En este sentido, el farmacéutico puede orientar y aconsejar sobre los portales, foros y guías que más se adaptan a cada paciente.

Las nuevas tecnologías pueden ser un gran apoyo en caso de olvidos frecuentes. Hay aplicaciones para cada una de las TME autoinyectables que recuerdan el día de la administración y permiten establecer un plan de rotación de zonas de inyección adecuados, entre otras funcionalidades.

Con la incorporación de las nuevas terapias orales, surge una nueva oportunidad para el farmacéutico de hospital para potenciar su papel en el seguimiento de estos pacientes, concretamente en el seguimiento de los efectos secundarios, manejo de algunos de ellos, detección de interacciones, optimización de la adherencia y, por qué no, en la medida de resultados en salud.

En los últimos años se están desarrollando nuevos programas de AF en EM que están mejorando la satisfacción (del 58 al 90 %; $p = 0,016$) en seis meses⁴² y la adherencia (llegando al 96 %)⁴³.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha elaborado un Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (MAPEX), para el paciente de EM, y pretende diseñar un modelo de AF individualizado y adaptado a las necesidades de los pacientes con EM. La SEFH está apostando por el modelo CMO (capacidad, motivación y oportunidad). Este nuevo modelo de AF puede contribuir no solo a conseguir mejores resultados clínicos, sino también a mejorar la calidad de vida de los pacientes y la eficiencia del sistema sanitario. El requisito mayor de este modelo es que necesita que el farmacéutico esté altamente especializado en la patología.

No obstante, hasta donde conocemos, en España apenas hay unidades de EM multidisciplinares en las que el farmacéutico se encuentre plenamente integrado y participe activamente al igual que el resto de profesionales, por lo que, en este sentido, hay un largo camino por recorrer. La acción coordinada de los profesionales resulta fundamental en aquellas iniciativas enfocadas a la detección de la falta de adherencia, así como en la educación sobre su importancia. El éxito de estas iniciativas radica en que los pacientes aumenten su capacidad y su voluntad para tomar parte activa en la gestión de la enfermedad y del tratamiento. Solo los pacientes que albergan unas expectativas realistas sobre su efectividad presentan un cumplimiento mayor.



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Recomendaciones que se deben tener presentes en la atención farmacéutica y promoción de la adherencia de pacientes con esclerosis múltiple

Visita de inicio

Recopilación de información sobre el paciente, previa a un inicio/cambio de terapia modificadora del curso de la enfermedad

- Conocer la historia clínica del paciente (fecha del diagnóstico, comorbilidades, nivel de discapacidad actual, grado de actividad de la enfermedad: brotes en el último año y gravedad de estos, hospitalizaciones, etc.).
- Conocer la historia farmacoterapéutica previa (alergias y TME previas, así como su motivo de cambio y adherencia a estas, historia de vacunas si procede) y actual (tratamientos concomitantes, evaluación de posibles interacciones y contraindicaciones, fitoterapia y terapias alternativas).
- Una vez que se disponga de toda la información, proceder a la validación del tratamiento, no antes.

Entrevista e información al paciente

- Realizar una entrevista motivacional encarándola con positividad, pero ofreciendo expectativas realistas para no generar falsas expectativas.
- Averiguar qué información tiene el paciente sobre el tratamiento y lo que está dispuesto a querer saber.
- Completar información relacionada con los hábitos de alimentación, horarios, actividad física, empleo activo, si tiene apoyo familiar, etc., para poder decidir junto con el paciente la mejor manera de incorporar la nueva TME a su vida diaria. En este sentido, es recomendable realizar un cuestionario de calidad de vida específico de la enfermedad.
- Ofrecer información farmacológica de forma oral y escrita. Asegurarse de que comprende, al menos, la información mínima para la correcta administración del TME y los efectos secundarios más frecuentes.

- Promoción de la adherencia explicando su importancia.
- Entrega del plan farmacoterapéutico de forma individualizada.

Visitas de seguimiento

- Preguntar por la tolerancia a la TME y posibles efectos secundarios. Detectar y resolver problemas relacionados con la medicación.
- Valorar la información que transmita el paciente sobre la tolerancia, sus preocupaciones e inquietudes que van surgiendo a lo largo del tratamiento.
- Evaluar la adherencia en cada visita (en caso de detección, indagar en las posibles causas, intentar corregirlas, reeducar y notificarlo al resto del equipo).
- Monitorizar el cumplimiento de los planes de gestión de riesgos de las TME para evitar problemas de seguridad y que acaben afectando a la adherencia.
- Medir la satisfacción con el tratamiento de forma periódica.
- Aclarar las dudas planteadas por el paciente en tiempo real si es posible; de no ser así, hacerlo a la mayor brevedad. Esto refuerza la relación farmacéutico-paciente.
- Registrar todo en la historia clínica.

Otras acciones

- Establecer una plataforma de acceso del paciente al farmacéutico del hospital: consultas telefónicas, correo electrónico, etc., para gestionar casos concretos.
- Emplear nuevas tecnologías para evitar olvidos o que permitan la medición de resultados comunicados por los pacientes o adherencia (Mitra®, MSDialog, aplicaciones, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2017;32:113-9.
2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS Database. Disponible en: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> Última consulta: 10 de junio de 2017.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization. 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Última consulta: 10 de junio de 2017.
4. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:69-77.
5. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, Sánchez-Soliño O. Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultado a 2 años. *Neurología* 2010;25:435-42.
6. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013;19(Suppl A):S24-40.
7. Oleen-Burkey, Cyhaniuk A, Swallow E. Retrospective US database analysis of persistence with glatiramer acetate vs. available disease-modifying therapies for multiple sclerosis: 2001-2010. *BMC Neurol* 2014;14:11.
8. Wolinsky J, Borresen, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:370-6.
9. López-Méndez P, Río J, Pérez-Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et al. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2013;56:8-12.
10. Saiz A, Mora S, Blanco J. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología* 2015;30:214-22.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
12. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznáez H, Serrano Mislata M, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuación y adherencia a largo plazo de la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. *Farm Hosp* 2012;36:77-83.
13. Tremlett H, Van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T, et al. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:565-76.
14. Bayas A, Mäurer M. Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:265-74.
15. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study.



ADHERENCIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- BMC Neurol 2013;13:138.
16. Bergvall N, Petrilla A, Karkare S, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ* 2014;17:696-707.
 17. Munsell M, Freaun M, Menzin J, Phillips A. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:55-62.
 18. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:251-60.
 19. Johnson K, Zhou H, Lin F, Ko J, Herrera V. Real-world adherence en persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patient over 1 year. *JMCP* 2017;23:844-52.
 20. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013;12:669-76.
 21. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:1-9.
 22. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010;30:89-100.
 23. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011;28:51-6.
 24. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ* 2012;15:601-9.
 25. Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1647-54.
 26. Katsarava Z, Ehlken B, Limmroth V, Taipale K, Patel SN, Niemczyk G, et al. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol* 2015;15:170.
 27. Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an online community to develop patient-reported outcome instruments: the Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ). *J Med Internet Res* 2011;13:e12.
 28. Merck Serono. RebiSmart. Disponible en: <http://www.rebismart.com/en/index.htm> Última consulta: 5 de septiembre de 2017.
 29. Tremlett HL, Orger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003;61:551-4.
 30. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arñealo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Cur Med Res Opin* 2009;25:77-92.
 31. Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D, Perrone V, Aledda L, Marrosu MG, et al. Changes in first-line injectable disease-modifying therapy for multiple sclerosis: predictors of non-adherence,

- switching, discontinuation, and interruption of drugs. *Neurol Sci* 2017;38:589-94.
32. McKay K, Tremlett H, Patten S, Fisk JD, Evans C, Fiest C, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a cross-Canada prospective study. *Mult Scler J* 2017;23:588-96.
 33. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *JMCP* 2016;22:1394-401.
 34. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality and cognition. *J Behav Med* 2010;33:219-27.
 35. Tarrant M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ. The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011;2011:271321.
 36. Fernández O, Fernández V, Baumstarck-Barrau K, Muñoz L, González Álvarez M, Arrabal JC, et al. Validation of the spanish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) questionnaire. *BMC Neurology* 2011;11:127.
 37. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003;9:95-101.
 38. Glanz BI, Musallam A, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, Healy BC. Treatment satisfaction in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2014;16:68-75.
 39. McKenna SP, Doward LC, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, Fisk J, et al. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Value Health* 2010;13:946-51.
 40. Wicks P, Brandes D, Park J, Liakhovitski D, Koudinova T, Sasane R. Preferred features of oral treatments and predictors of non-adherence: two web-based choice experiments in multiple sclerosis patients. *Interact J Med Res* 2015;4:e6.
 41. Klauer T, Zettl UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(Suppl 6):s7-92.
 42. Sánchez T, Tenias JM, Martínez F, Heredia M, Valenzuela JC, Navarro E, et al. Results of the implementation of a pharmaceutical care programme for patients with multiple sclerosis. *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:248-50.
 43. Solsona E, Monte Boquet E, Casanova Estruch B, Poveda Andrés JL. Impact of adherence on subcutaneous interferon beta-1a effectiveness administered by RebiSmart® in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:415-21.

Lo que debes saber sobre
la **ADHERENCIA**
al tratamiento

ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Vera Lucía Areas Del Águila¹
Emilio Monte Boquet²

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.



En los últimos años, el arsenal terapéutico para las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC) (artritis reumatoide [AR], artritis idiopática juvenil poliarticular, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn [EC] y colitis ulcerosa [CU]) se ha incrementado con la aparición de los nuevos fármacos biológicos, que han mejorado la progresión de estas enfermedades, impactando positivamente en la satisfacción del paciente con los tratamientos y en su calidad de vida. Sin embargo, para que cualquier fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental que el paciente sea consciente de la importancia de la adhesión o adherencia al tratamiento. En el caso de los fármacos biológicos la tasa de adherencia terapéutica para enfermedades inflamatorias se situaría entre el 22 y el 99 %, en función del fármaco y el método de evaluación de la adherencia, aunque generalmente se halla alrededor del 70 %¹.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), las tasas de adherencia se sitúan en el 30-45 %. La baja adherencia tiene impacto en los resultados en salud tales como incremento de los fallos al tratamiento, que llevan a nuevos procesos diagnósticos y a cambios de la terapia con un aumento

de los costes médicos. La efectividad clínica de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) depende de una adecuada adherencia, y la falta de adherencia al tratamiento prescrito contribuye al fracaso de este y a la recurrencia de la enfermedad. Tanto en la EC como en la AR, la buena adherencia se asocia con mayor efectividad del tratamiento y menor pérdida de respuesta².

Según Van der Have et al., la falta de adherencia a los anti-TNF, medida como índice de posesión de la medicación (*medication possession ratio* [MPR]) menor del 80 %, en pacientes con EII da lugar a una pérdida de respuesta a estos agentes (definida esta como empeoramiento de la enfermedad) que conlleva una cirugía relacionada con el proceso (resección, estructuroplastia u ostomía o cirugía perianal), hospitalización, intensificación de la dosis o discontinuación del anti-TNF, de tal forma que por cada 10 % de incremento en MPR se disminuye un 24 % el riesgo de la pérdida de respuesta³.

Los estudios publicados por Kane et al. y por Carter et al. demuestran cómo una mala adherencia al tratamiento en pacientes con EC incrementa significativamente tanto el número de hospitalizaciones

como la duración de la estancia hospitalaria y los costes asociados^{4,5}.

Los mayores costes del tratamiento con infliximab (INF) en pacientes con EC adherentes se compensan con los menores costes relacionados con el menor número de hospitalizaciones y de visitas médicas^{6,7}.

Las tasas de no adherencia entre los pacientes que reciben fármacos modificadores de la enfermedad (FMDE) para la AR oscilan entre el 41 y el 75 %. La baja o nula adherencia puede reducir la efectividad de cualquier terapia y llevar a una respuesta subóptima, retraso en la recuperación, progresión de la enfermedad y necesidad de más tratamientos y más agresivos con el consiguiente potencial aumento de reacciones adversas⁸.

La no adherencia a la medicación puede categorizarse en primaria, cuando el paciente no recoge la medicación prescrita, o secundaria, cuando el paciente deja de recoger el tratamiento una vez iniciado este. Más del 50 % de los pacientes con AR a los que se les prescriben FMDE biológicos (FMDEb) (el 87 % anti-TNF) no recibe este tratamiento en los 30 días siguientes a la prescripción por su médico y, transcurridos seis meses, todavía un 40 % no ha recogido su medicación⁸.

Los costes asociados a la asistencia sanitaria en pacientes con adherencia primaria a agentes biológicos para la AR son mayores que para los no adherentes, probablemente debido a que cuando se valoran estos costes no se tienen en cuenta aquellos asociados a posibles cirugías ortopédicas y a cuidados de enfermería que se requerirán después de este período inicial de tratamiento. Cuando se mide la adherencia secundaria, los costes directos asociados a la medicación son mayores para los pacientes adherentes en el primer año de tratamiento, pero los pacientes no adherentes incurren en otros, como los derivados de las visitas médicas y los de laboratorio, que incrementan el gasto sanitario generado por la falta de adherencia⁸.

La adherencia y la persistencia respecto a la medicación, en la AR, varía del 20 al 70 %. Los pacientes con mayor persistencia en el tratamiento, definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta su discontinuación, presentan menor actividad de la enfermedad y discapacidad y alcanzan una remisión sostenida más pronto y más frecuentemente que los no persistentes⁹.

Según el estudio de Tang et al., los costes sanitarios se incrementan cuando aumenta la persistencia con anti-TNF en pacientes con AR. Así, en los pacientes cuya persistencia fue superior o igual al 80 %, los costes de los fármacos fueron mayores, si bien se redujeron un 60 % los costes asociados a la asistencia en urgencias y a los ingresos hospitalarios. De forma global, los costes totales fueron superiores en el grupo de pacientes con mayor persistencia¹⁰.

Las enfermedades reumáticas pueden tener un impacto negativo sobre la calidad de vida. Los tratamientos disponibles no previenen ni curan estas enfermedades, pero deben mejorar la calidad de vida. En el estudio de Hromadkova et al., la adherencia fue mayor en los pacientes que tenía menor calidad de vida, en su componente físico, especialmente en los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil y espondiloartritis¹¹.

MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA EN EL ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Existen varios métodos para medir la adherencia, que se clasifican en directos e indirectos. Todos tienen sus ventajas e inconvenientes, aunque ninguno se considera de referencia.

Los métodos directos consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas (pero son caros y poco aplicables en la práctica de la atención sanitaria) y también en la observación directa de la toma de medicación. Los métodos indirectos son los más empleados, aunque presentan la desventaja de que son poco objetivos, ya que la información que



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

utilizan suele provenir del propio enfermo y, en general, sobrestiman la adherencia al tratamiento. Dentro de los métodos indirectos, la entrevista personalizada o autocuestionario es el recomendado por la mayoría de los autores. En la AR hay tres cuestionarios ampliamente usados: el test de Morisky-Green, que es un método muy fiable si el paciente se declara no cumplidor y es útil para indagar sobre las razones de la no adherencia; el de cumplimiento autocomunicado o *Medication Adherence Report Scale* (MARS), en el que 4 de 5 preguntas están relacionadas con la adherencia no intencional; y el *Compliance Questionnaire for Rheumatology* (CQR). Otros métodos indirectos son, por ejemplo, el registro de retirada de recetas/dispensaciones; dispositivos electrónicos (*medication event monitoring system* [MEMS]), que recopilan información sobre las dosis prescritas y omitidas; el recuento de unidades (por ejemplo, comprimidos) del fármaco o la evaluación de los resultados terapéuticos esperados (presión arterial, glucemia, etc.)^{12,13}.

En la AR la adherencia varía según el método utilizado: del 72 al 107 % con MEMS, del 22 al 73 % mediante registro de dispensaciones y del 50 al 99 % para adherencia autocomunicada¹³.

Para evaluar la no adherencia a FMDE orales el CQR es el único cuestionario validado en pacientes con AR mediante comparación con un sistema electrónico de dosificación. El cuestionario consta de 19 preguntas, en las que el paciente expresa su grado de acuerdo siguiendo la escala de Likert con valores de 1 al 4 (1: totalmente en desacuerdo; 2: en desacuerdo; 3: de acuerdo; 4: de acuerdo totalmente) con una sensibilidad del 62 % y una especificidad del 95 %¹⁴. Este cuestionario se ha traducido al español para su uso en pacientes con espondilitis anquilosante¹⁵.

La *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) es un instrumento validado con el control de retirada de recetas, para medir la adherencia al tratamiento en pacientes con EII. Consta de 8 preguntas, 7 de las cuales tienen respuesta binaria, asignando un punto por cada respuesta negativa en

las preguntas 1-4 y 6-7, y un punto para respuesta positiva de la pregunta 5. La octava pregunta tiene asignados 5 posibles valores entre 0 y 1 relacionados con la dificultad que muestra el paciente para recordar la toma de la medicación. Una puntuación total inferior a 6 se interpreta como baja adherencia¹⁶.

Otras escalas utilizadas para medir la adherencia en EII son la escala visual analógica (EVA), en la que se consulta al paciente cómo toma la medicación y se valora la respuesta sobre una línea en la que el valor 0 % indica que el paciente toma mal la medicación y, en el otro extremo, el valor 100 % indica que la toma bien, y la escala de olvido de medicación (OM), en la que se consulta al paciente cuántas veces olvida tomar su medicación diaria con seis posibles respuestas (nunca, excepcionalmente, en una semana menos de una vez, una vez, de una a tres veces o más de tres). Aunque hay una buena concordancia entre estas escalas y la MMAS-8, la EVA es la escala más fácil de aplicar y más completa, pero la MMAS-8 permite conocer posibles causas de no adherencia al tratamiento. En la MARS-5, compuesta por 5 preguntas (modifica la dosis, la olvida, deja de tomarla un tiempo, decide no tomar una dosis o toma menos de lo prescrito) valoradas con la escala de Likert (nunca, raramente, a veces, frecuente y muy frecuentemente), un valor de 25 puntos indicaba adherencia completa¹⁷.

En pacientes con AR, el estudio de Salt et al., que mide las propiedades psicométricas de tres escalas de medida de la adherencia (CQR, MARS y *Medication Adherence Scale* [MAS]), demuestra que están significativamente correlacionadas de forma moderada (lo que indica que no miden los mismos aspectos de la adherencia). La MARS modificada es la de más fácil aplicación, con mayor fiabilidad y validez¹⁸.

Para las terapias biológicas, la adherencia se ha medido utilizando puntos de corte como «menos de siete infusiones al año» para INF (cuando las esperadas son ocho) o «al menos un retraso o una pérdida de la inyección/infusión»¹⁷.

Los FMDEb subcutáneos se dispensan para su autoadministración en las farmacias, en cuyas bases de datos se recogen los días para los que se suministra el tratamiento, lo que permite el cálculo de la adherencia con medidas semejantes a las empleadas para la medicación oral, como el MPR o proporción de días cubiertos. Sin embargo, para los FMDEb intravenosos la dosis y los intervalos de administración se suelen modificar para adaptarlos a la situación del paciente, y la adherencia se mide usando los intervalos de infusión (infusiones administradas con un intervalo mayor al prefijado) o bien midiendo el tiempo de interrupción de la administración.

Tkacz et al.¹⁹ proponen siete nuevas medidas de adherencia para la fase de mantenimiento de FMDEb intravenosos en AR aplicadas a una base de datos de administración de abatacept e INF. Estas medidas se correlacionan significativamente con la media de intervalos de mantenimiento recomendados por las guías clínicas (56 días para INF y 28 para abatacept). La correlación es positiva para las medidas de tiempo de infusión acumulado con una diferencia mayor o igual al 20 % respecto al intervalo esperado (CG20), días de uso ininterrumpido (DoUU) y tiempo hasta discontinuación o persistencia (TTD), y negativa para la relación entre el número de infusiones recibidas en un período determinado y el número de infusiones esperadas (OvERR) y el número de infusiones con un retraso superior o igual al 10 % en 365 días respecto al intervalo de mantenimiento recomendado (RoUU).

La persistencia con los agentes biológicos se define como número de días de tratamiento ininterrumpido, calculada generalmente utilizando bases de datos de dispensaciones, y permitiéndose distintos períodos sin tratamiento (*gaps*) que oscilan (según los diferentes estudios) desde 30 hasta 90 días, o bien definiendo períodos mínimos sin interrupción (2, 6 o 12 meses). Algunos estudios emplean la persistencia definida como discontinuación comunicada por el paciente o por el médico²⁰.

La medida de adherencia a FMDEb en la AR mediante MPR se calcula dividiendo el número total de días para los que se suministra la medicación entre los días de un período fijo, generalmente un año (365 días), o bien referido a un episodio o período para el que se entrega la medicación, definido como la diferencia entre la primera y última dispensación excluyendo los días que cubre esta. Los pacientes son persistentes con el tratamiento si presentan un $MPR \geq 0,8$. En el caso del INF, el MPR se calcula dividiendo el número de administraciones recibidas entre las esperadas según el esquema de dosificación de este fármaco sin tener en cuenta ningún ajuste por respuesta incompleta²⁰.

La tasa de adherencia en AR es del 66 %. No hay diferencias entre los distintos métodos de medida (entrevistas, cuestionarios); la mayoría de los estudios definen una buena adherencia a partir del 80 %²¹.

PREDICTORES DE FALTA DE ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

La no adherencia al tratamiento en las enfermedades inmunomediadas impacta negativamente en los resultados en salud y está asociada a costes económicos.

Los factores relacionados con la no adherencia se pueden clasificar en cuatro categorías: demográficos (incluidos los socioeconómicos), clínicos, relacionados con el tratamiento y psicosociales²². Por su parte, la Organización Mundial de la Salud identifica cinco categorías de factores que determinan la adherencia relacionados con el paciente, el tratamiento, la enfermedad, el sistema de salud y los socioeconómicos²¹.

El conocimiento de los factores no modificables asociados a la no adherencia permite detectar a los pacientes con riesgo de ser no adherentes y centrar la atención en ellos, aunque no se puedan realizar intervenciones para evitar la falta de adherencia¹⁷.



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Entre los factores potencialmente modificables se incluyen la frecuencia de dosificación, la vía de administración (para los agentes biológicos), el conocimiento del paciente sobre la enfermedad, la ansiedad y depresión, las creencias sobre la medicación y pertenecer a asociaciones de pacientes²³.

Un concepto que ayuda a conocer por qué el paciente no es adherente a la medicación es la diferencia entre falta de adherencia no intencionada (derivada de los olvidos de la toma, poca destreza para su manejo, pérdidas del fármaco o no disponibilidad de este) y la no adherencia intencionada (derivada de la decisión de no tomar la medicación). Los motivos que conducen a la segunda son las creencias que tiene el paciente sobre su enfermedad y sobre el tratamiento. Estas creencias se pueden categorizar en preocupaciones (efectos adversos y dependencia de la medicación) y beneficios percibidos (disminución de los síntomas, prevención de la pérdida funcional y curación de la enfermedad)¹³.

La percepción de la enfermedad y las creencias sobre el tratamiento se consideran factores de riesgo conductuales. El *Brief Illness Perception Questionnaire* (BIPQ), que consta de 9 preguntas, es un cuestionario que explora 8 aspectos emocionales y cognitivos de la enfermedad. Las creencias sobre el tratamiento se pueden valorar con el *Beliefs about Medicines Questionnaire Specific* (BMQ-Specific), que consta de dos subescalas que valoran la necesidad de la medicación prescrita para el control de la enfermedad y la preocupación por los efectos adversos del tratamiento^{3,13}.

En la revisión de Vangeli et al.²² la mayor evidencia sobre factores asociados a la falta de adherencia corresponde a los psicosociales. La mayor preocupación por el tratamiento, la menor percepción sobre la eficacia y necesidad del tratamiento, la presencia de depresión y una relación médico-paciente subóptima tienen un impacto negativo sobre la adherencia al tratamiento. Hay una evidencia limitada sobre la asociación entre la no adherencia y factores relacionados con el tratamiento, como la frecuencia de ad-

ministración, mientras que los factores demográficos y clínicos no parecen estar asociados con la falta de adherencia^{13,20}.

Michetti et al. estudian el impacto que tienen las creencias sobre la adherencia al tratamiento en EIC utilizando los cuestionarios BMQ, BIPQ y MMAS-4, y concluyen que la necesidad del tratamiento percibida por el paciente (más que las preocupaciones) y motivada por la percepción que tiene sobre su enfermedad está asociada a una mayor adherencia a este²⁴.

Los estudios con el BMQ en AR ponen de manifiesto que la mayoría de los pacientes creen que necesitan el tratamiento, sobre todo si presentan más dolor, fatiga, número de FMDE, discapacidad física y sensación de desamparo. Hasta el 91 % de los pacientes no adherentes muestra preocupación por los efectos adversos, sobre todo del tratamiento a largo plazo¹³.

Las creencias acerca de la necesidad de la medicación y las preocupaciones por los efectos adversos han demostrado su influencia sobre la adherencia al tratamiento en la EII. Según Selinger et al., los pacientes con EII adherentes creen en la necesidad de su tratamiento, y ser miembros de una asociación de pacientes también aumenta su adherencia. Los pacientes que reciben inmunomoduladores o biológicos son más adherentes, probablemente, porque su enfermedad es más grave. La duda acerca de la necesidad de un tratamiento de mantenimiento ha demostrado que disminuye la adherencia²³.

En pacientes con EC, un mejor control de la enfermedad y un mayor nivel de ayuda percibida para el tratamiento se asocian con un menor riesgo de no adherencia. Los pacientes con CU que perciben su enfermedad como crónica y bien controlada, que tienen un nivel de comprensión de su enfermedad mayor y que reconocen la influencia de su enfermedad sobre su estado de ánimo presentan un menor riesgo de falta de adherencia al tratamiento²⁵.

Los pacientes con EI son más adherentes a las terapias biológicas que a la medicación oral; son más adherentes los que tienen EC que los que presentan CU. La adherencia de estos pacientes a adalimumab (ADA) es del 83,1 % y a INF es del 70,7 %. Esto se puede relacionar con la menor conveniencia del tratamiento intravenoso²⁶.

La influencia de factores conductuales sobre la adherencia al tratamiento con FMDEb también se pone de manifiesto en pacientes con AR. Así, en pacientes que inician su tratamiento con el biológico ADA, un factor predictor independiente de buena adherencia es la creencia en la necesidad del tratamiento, aunque este efecto disminuye con el tiempo; también mejora la adherencia la menor preocupación por el tratamiento, que se mantiene en el tiempo. El mayor apoyo familiar y profesional, la aceptación de la AR como una enfermedad crónica y la percepción del control del tratamiento son factores que también elevan la adherencia en estos pacientes²⁷.

La pérdida de respuesta es un problema importante en las terapias biológicas; esta se produce en un 40 % de los pacientes durante el primer año de tratamiento. La formación de anticuerpos parece incrementarse cuando los niveles de medicación son muy bajos, lo que sugiere que puede haber una relación entre la pérdida de respuesta y la baja adherencia; sin embargo, no hay evidencia de esta relación²⁷.

El mejor predictor de bajos niveles de ADA en pacientes con AR es el nivel de anticuerpos, pero también la baja adherencia y un mayor índice de masa corporal²⁸.

La adherencia a las medicaciones antiartríticas disminuye con el tiempo. La adherencia es mayor con etanercept e INF que con metotrexato. Es también mayor con este que con salazopirina. Las creencias sobre la eficacia del tratamiento son un factor predictor de la adherencia al tratamiento de la AR. No es posible obtener de la literatura una conclusión acerca de la influencia de la complejidad del tratamiento sobre adherencia a la medicación en la AR. Aunque

la edad es uno de los factores de riesgo más estudiados, los datos sobre su relación con la adherencia en esta patología son inconsistentes. Los datos existentes sobre la adherencia al tratamiento y la actividad de la AR no permiten establecer una conclusión, y mucho menos una relación causa-efecto²¹.

De acuerdo con el estudio de Lyu et al., los porcentajes de pacientes con AR, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica con persistentes FMDEb subcutáneos durante 12 o más meses son del 51,9 %, del 48,1 % y del 57,9 %, respectivamente²⁹.

La persistencia en el tratamiento (tiempo desde el inicio hasta la suspensión durante 60 o más días) con FMDEb subcutáneos en los pacientes con AR es significativamente mayor si reciben previamente otros FMDE²⁹.

La persistencia con los tres principales fármacos anti-TNF (etanercept, ADA e INF) es mayor en pacientes con espondilitis anquilosante que en los pacientes con AR³⁰.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Las intervenciones para mejorar la adherencia se pueden agrupar en cuatro categorías: educativas, conductuales, cognitivoconductuales y multifactoriales^{31,32}.

Las intervenciones educativas (que incluyen información oral o escrita como los folletos informativos, las sesiones grupales o entrevistas, ya sean presenciales, telefónicas o a través de web) pretenden mejorar el conocimiento del paciente sobre la enfermedad y sus síntomas, y sobre el tratamiento de esta (mecanismo de acción de la medicación, dosificación, forma de administración, las consecuencias de la falta de adherencia y los potenciales efectos adversos del tratamiento).

Las intervenciones conductuales promueven el acto de tomar la medicación o refuerzan la adherencia



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

incentivando la toma. Entre estas estrategias, adaptadas al paciente, se encuentran la simplificación del régimen terapéutico, sistemas recordatorios auditivos o visuales o sistemas de recompensa y programas de apoyo realizados por personal sanitario como enfermería.

Las intervenciones cognitivoconductuales mejoran la adherencia modificando los patrones de pensamiento que contribuyen a la no adherencia y estableciendo patrones conductuales que favorezcan la adherencia. Se trata de dar herramientas al paciente para que pueda identificar las barreras que le impiden una correcta adherencia, así como generar y evaluar el impacto de las posibles soluciones, animándolo a poner en práctica la solución que tiene mayor probabilidad de resolver las barreras identificadas. Un ejemplo es el entrenamiento en habilidades para resolver problemas relacionados con la medicación en pacientes jóvenes con EII, en los que se llega a mejorar un 10 % la adherencia.

Las intervenciones multifactoriales que utilizan una combinación de las anteriores intervenciones han demostrado mejorar la adherencia y la persistencia al tratamiento en las enfermedades inflamatorias e inmunológicas³².

En la EII, las estrategias educativas, la simplificación del tratamiento, el uso de métodos recordatorios de las tomas y los pastilleros son las intervenciones más adecuadas para mejorar la no adherencia no intencional. Sin embargo, la falta de adherencia intencional mejora con intervenciones motivacionales, enseñando habilidades para manejar los problemas relacionados con la medicación y abordando patrones problemáticos de funcionamiento familiar³¹.

Actualmente, existe una evidencia limitada sobre estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento y sobre cuál es su impacto sobre la enfermedad³³.

Como en otras enfermedades crónicas, en los estudios sobre los efectos de las intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento en las enfermeda-

des reumáticas, menos de la mitad muestra impacto sobre la adherencia, y su influencia sobre la mejora de la enfermedad es inconsistente³⁴.

En las enfermedades reumáticas, las intervenciones que evidencian mejorar la adherencia al tratamiento son aquellas que actúan directamente sobre la adherencia incluyendo un componente educativo, de ahí la importancia de educar al paciente sobre el tratamiento en aspectos como sus beneficios, riesgos y la adecuada administración. No existe una tendencia clara sobre el beneficio de una intervención multifactorial, pero las intervenciones adaptadas al paciente tienen un claro beneficio sobre la mejora de la adherencia, ya sean proporcionadas por el médico, la enfermera o el farmacéutico³⁴.

Rubin et al.³⁶ han demostrado que un programa de soporte al paciente (que incluye un intercambio directo de información a través de una web entre el paciente y un enfermero que le proporciona instrucciones sobre el manejo de ADA, llamadas telefónicas para el seguimiento del paciente y un recordatorio de la administración de la medicación mediante llamadas telefónicas, mensajes de texto o por correo electrónico) aumenta la adherencia, mejora la persistencia y disminuye los costes del tratamiento y los costes sanitarios totales en pacientes con EIC en tratamiento con ADA.

En el documento interdisciplinar de Bermejo-San José et al.¹ se recogen las siguientes recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con EIC, clasificadas de acuerdo con su grado de evidencia según el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: educación al paciente sobre su enfermedad mediante una información dada desde el inicio de esta y de forma continuada; aceptación por parte del paciente de su enfermedad y acuerdo con él sobre la estrategia de tratamiento que se va a seguir (grado de evidencia 1a); los programas para mejorar la adherencia en paciente pediátricos deben incluir la participación activa de sus cuidadores; la utilización de información oral, escrita y de las nuevas tecnologías de la información, que permiten la comunicación

sostenida entre el profesional sanitario y el paciente, así como las herramientas que permiten recordar la recogida y toma de la medicación, mejoran la adherencia al tratamiento (grado de evidencia 1b); las intervenciones deben ser consensuadas por un equipo multidisciplinar y adaptarse a las necesidades de cada paciente proporcionando una información estandarizada y deben contemplar aspectos tanto educativos como los relacionados con el comportamiento del individuo (grado de evidencia 5).

La telemedicina aplicada mediante una web que permite una terapia dirigida y un autocontrol de la CU en el paciente tratado con salicilatos aumenta la adherencia al tratamiento, mejora su calidad de vida y reduce las visitas médicas³⁶. Esta herramienta actúa empoderando al paciente, ya que este participa activamente en la búsqueda de información y la toma de decisiones sobre la CU y su tratamiento³⁷.

Las intervenciones para mejorar la adherencia pueden variar con el curso de la enfermedad. Los pacientes reumatológicos están más preparados para asumir los riesgos del tratamiento si consideran que el beneficio de este es alto, de ahí la importancia de explicar claramente los beneficios de la medicación³⁹.

La toma de decisiones compartida (un proceso en el que médicos y pacientes colaboran para seleccionar las intervenciones en salud, como elegir el tratamiento teniendo en cuenta las preferencias y valores del paciente) aumenta la persistencia y la probabilidad

de ser adherentes al tratamiento biológico para EII, AR o artritis psoriásica, y disminuye los costes sanitarios en pacientes con EII³⁹.

Las intervenciones educativas en pacientes con AR tienen efecto positivo a corto plazo, pero su efecto a largo plazo no es tan evidente. Una explicación del impacto limitado de estas intervenciones es que asumen que el paciente desconoce por completo su enfermedad y las opciones terapéuticas, de manera que se atribuyen un papel pasivo al paciente sin tener en cuenta las creencias previas obtenidas de otras fuentes de información, que, generalmente, son incongruentes con los conceptos biomédicos e ignoradas por los profesionales sanitarios, pero que pueden influir enormemente en la adherencia del paciente al plan de tratamiento propuesto. Una intervención educativa efectiva requiere una implicación activa tanto del paciente como del médico y la introducción de información basada en la evidencia en el sistema de creencias previas, mediante una buena relación médico-paciente³⁶.

Según Van den Bemt et al., proporcionar al reumatólogo un informe sobre la adherencia de sus pacientes a los tratamientos prescritos por él no modifica el cumplimiento ni las creencias de ellos sobre la medicación⁴⁰. Sin embargo, el intercambio de información recopilada en dispositivos electrónicos que miden la adherencia, entre el profesional sanitario y el paciente, junto con intervenciones cognitivoeducacionales, mejora la adherencia⁴¹.



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo-San José F, Barceló-Bru MB, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L. Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: adiding recommendations. *Farm Hosp* 2016;40:394-411.
2. Herman ML, Kane SV. Treatment nonadherence in inflammatory bowel disease: identification, scope, and management strategies. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2979-84.
3. Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, Jansen JM, Scheffer RC, Van Tuyl BA, et al. Non-adherence to anti-TNF therapy is associated with illness perceptions and clinical outcomes in outpatients with inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre study. *J Crohns Colitis* 2016;10:549-55.
4. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Adv Ther* 2009;26:936-46.
5. Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn's disease. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:417-26.
6. Wan GJ, Kozma CM, Slaton TL, Olson WH, Feagan BG. Inflammatory bowel disease: healthcare costs for patients who are adherent or non-adherent with infliximab therapy. *J Med Econ* 2014;17:384-93.
7. Feagan BG, Kozma CM, Slaton TL, Olson WH, Wan GJ. Healthcare costs for Crohn's disease patients treated with infliximab: a propensity weighted comparison of the effects of treatment adherence. *J Med Econ* 2014;17:872-80.
8. Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Bourret J, Koenig A. Primary nonadherence, associated clinical outcomes, and health care resource use among patients with rheumatoid arthritis prescribed treatment with injectable biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:209-18.
9. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R26.
10. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2008;30:1375-84.
11. Hromadkova L, Soukup T, Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Pract* 2015;21:919-24.
12. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca* 2011;19. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf. Última consulta: julio de 2017.
13. Van den Bemt BJ, Zwikker HE, Van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:337-51.
14. Marras C, Monteagudo I, Salvador G, De Toro FJ, Escudero A, Alegre-Sancho JJ, et al. Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int* 2017;37:1195-1202.

15. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazzo E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1007-15.
16. Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:599-604.
17. Lenti MV, Selinger CP. Medication nonadherence in adult patients affected by inflammatory bowel disease: a critical review and update of the determining factors, consequences and possible interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:215-26.
18. Salt E, Hall L, Peden AR, Home R. Psychometric properties of three medication adherence scales in patients with rheumatoid arthritis. *J Nurs Meas* 2012;20:59-72.
19. Tkacz J, Ingham MP, Brady BL, Meyer R, Ruetsch C. Novel adherence measures for infusible therapeutic agents indicated for rheumatoid arthritis. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:494-505.
20. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther* 2011;33:901-13.
21. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2016;43:512-23.
22. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, et al. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther* 2015;32:983-1028.
23. Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, et al. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2199-06.
24. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: results of the global ALIGN study. *Adv Ther* 2017;34:91-108.
25. Severs M, Mangen MJ, Fidler HH, Van der Valk ME, Van der Have M, Van Bodegraven AA, et al. Clinical predictors of future nonadherence in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1568-76.
26. Herman ML, Kane SV. Treatment nonadherence in inflammatory bowel disease: identification, scope, and management strategies. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2979-84.
27. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, Watson K, Hyrich KL, Symmons DP, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1780-91.
28. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2011-9.
29. Lyu R, Govoni M, Ding Q, Black CM, Kachroo S, Fan T, et al. Treatment persistence among patients with rheumatoid disease (RA, AS, PsA) treated with subcutaneous biologics in Germany. *Rheumatol Int* 2016;36:143-53.
30. López-González R, León L, Loza E, Redondo M, García de Yébenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:559-69.



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

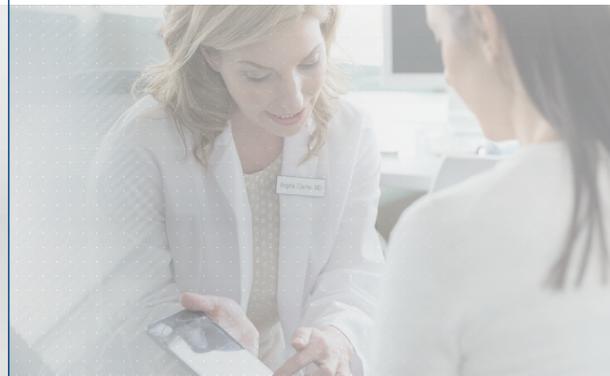
31. Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1534-45.
32. Burudpakdee C, Khan ZM, Gala S, Nanavaty M, Kaura S. Impact of patient programs on adherence and persistence in inflammatory and immunologic diseases: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:435-48.
33. Depont F, Berenbaum F, Filippi J, Le Maitre M, Nataf H, Paul C, et al. Interventions to improve adherence in patients with immune-mediated inflammatory disorders: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0145076.
34. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2016;75:667-73.
35. Rubin DT, Mittal M, Davis M, Johnson S, Chao J, Skup M. Impact of a patient support program on patient adherence to adalimumab and direct medical costs in Crohn's disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:859-67.
36. Elkjaer M. E-health: web-guided therapy and disease self-management in ulcerative colitis. Impact on disease outcome, quality of life and compliance. *Dan Med J* 2012;59:B4478.
37. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010;59:1652-61.
38. Wong PK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: why do patients not take what we prescribe? *Rheumatol Int* 2016;36:1535-42.
39. Lofland JH, Johnson PT, Ingham MP, Rosemas SC, White JC, Ellis L. Shared decision-making for biologic treatment of autoimmune disease: influence on adherence, persistence, satisfaction, and health care costs. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:947-58.
40. Van den Bemt BJ, Den Broeder AA, Van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, Van Riel PL, et al. Making the rheumatologist aware of patients' non-adherence does not improve medication adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2011;40:192-6.
41. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73:545-62.

ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Javier González Bueno¹
María Dolores Vega Coca²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Vic.
Consorti Hospitalari de Vic. Barcelona.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.



INTRODUCCIÓN

Por lo general, la adherencia suele ser máxima al inicio de los tratamientos y en el caso de los tratamientos de corta duración, mientras que suele verse afectada a lo largo de tratamientos prolongados¹. Según la Organización Mundial de la Salud, en los países desarrollados, la falta de adherencia a los tratamientos afecta al 50 % de los pacientes con patologías crónicas. Dicho porcentaje es superior en el caso de los países en vías de desarrollo². Debido a su elevada prevalencia, y a las implicaciones derivadas de una posible pérdida de efectividad de los tratamientos (peor control de la enfermedad, incremento del riesgo de morbilidad, reducción de la calidad de vida e incremento del gasto sanitario), este hecho constituye un importante problema de salud pública.

PREDICTORES DE ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

En general, los estudios publicados sobre adherencia son extremadamente heterogéneos, lo que hace muy difícil la identificación de un conjunto de barreras aplicable a todos los pacientes³. Un aspecto impor-

tante que se debe considerar es la intencionalidad de la falta de adherencia. En caso de ser no intencionada, implica que los pacientes no tomen su tratamiento tal y como se les ha prescrito debido a factores que escapan a su control (por ejemplo, olvidos, gravedad de la patología, estado funcional o complejidad del régimen terapéutico). Por el contrario, la falta de adherencia intencionada es consecuencia de la decisión deliberada de no tomar los medicamentos prescritos. Dicha decisión puede ser fruto de una reacción adaptativa (por ejemplo, tras experimentar una interacción) o preventiva (para evitar efectos adversos indeseados) o producirse como consecuencia de la inseguridad relacionada con la falta de información proporcionada sobre los efectos de la medicación y las reacciones adversas asociadas⁴.

Los factores condicionantes de la adherencia pueden agruparse en tres grandes categorías: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tratamiento y factores relacionados con el sistema sanitario. En la tabla 1 se describen los principales factores incluidos dentro de cada una de estas categorías.



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Tabla
1

Factores relacionados con la adherencia al tratamiento.

Factores relacionados con el paciente
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de estudios: un nivel formativo superior se relaciona con una mayor adherencia a los tratamientos^{5,6} • Situación económica: el nivel de ingresos también se ha relacionado directamente con la adherencia a los tratamientos⁷ • Educación sanitaria: el escaso grado de conocimiento acerca de la patología o del tratamiento, así como el desconocimiento de las consecuencias derivadas del incumplimiento, se relacionan con una peor adherencia a los tratamientos^{8,9} • Convicciones o creencias relativas a la enfermedad o el tratamiento: la autopercepción del estado de salud influye positivamente en la adherencia (cuanto mejor sea la salud percibida, mayor será la adherencia terapéutica¹⁰), mientras que afectarían negativamente la falta de percepción de resultados (desconfianza respecto a la eficacia del tratamiento), el miedo a los efectos adversos y el cansancio emocional derivado de la carga de la enfermedad¹¹ • Factores relacionados con el comportamiento: la falta de cumplimiento de recomendaciones no farmacológicas, el uso de terapias alternativas, el alcoholismo, la falta de relaciones personales y el escaso autocuidado se asocian con peores tasas de adherencia¹² • Estado mental: la adherencia puede verse afectada negativamente en caso de depresión, ansiedad, trastornos del sueño, disminución de la capacidad cognitiva y problemas de memoria¹² • Capacidad funcional: por lo general, la independencia para llevar a cabo las actividades de la vida diaria se relaciona con una mayor adherencia a los tratamientos⁵. No obstante, el soporte de un cuidador puede permitir superar la barrera que supone la discapacidad para la adherencia terapéutica¹³ • Comorbilidades: un mayor número de patologías se ha relacionado con una peor adherencia a los tratamientos, probablemente en relación con una mayor complejidad de estos⁶
Factores relacionados con el tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Coste: el coste de los tratamientos guarda una relación inversamente proporcional con la adherencia a estos^{3,6,7} • Complejidad del régimen terapéutico: por lo general, la adherencia a pautas posológicas sencillas es mayor que la adherencia a regímenes complejos o incómodos^{3,14} • Número de medicamentos: aunque existe cierta controversia al respecto, la mayoría de las publicaciones sugieren una relación inversamente proporcional entre el número de medicamentos prescritos y la adherencia a ellos^{3,7} • Efectos adversos: la aparición de efectos adversos indeseados es una de las principales causas de no adherencia a los tratamientos^{3,12} • Factores relacionados con el formato o la presentación: la adherencia a los tratamientos puede verse afectada por formas farmacéuticas o envases de uso complejo, necesidad de fragmentación de comprimidos o características organolépticas desagradables¹²

Continúa.

Factores relacionados con el sistema sanitario

- **Relación con el prescriptor:** la adherencia a los tratamientos se ve afectada en gran medida por el nivel de satisfacción percibida por el paciente tras la visita médica, por la confianza generada por el profesional y por su capacidad comunicativa¹²
- **Número de prescriptores:** el número de prescriptores se ha relacionado inversamente con la adherencia al tratamiento⁷
- **Accesibilidad:** la burocracia asistencial, la dificultad de acceso a los servicios médicos y el desplazamiento hasta la farmacia también pueden condicionar la adherencia a los tratamientos^{3,8}

Recientemente, se ha publicado una herramienta capaz de predecir el riesgo de no adherencia a los nuevos tratamientos prescritos en pacientes crónicos¹⁵. Dicha herramienta se centra en la no adherencia intencionada, considerando tanto el incumplimiento inicial como la falta de persistencia en tratamientos instaurados. Consta de 3 ítems que tratan de evaluar la percepción del paciente en relación con la importancia del tratamiento prescrito, la preocupación por los efectos secundarios que pueda ocasionar y la preocupación por el coste asociado. Según el algoritmo propuesto, cuanto menor sea el convencimiento acerca de la importancia del tratamiento, y mayor sea la preocupación por los efectos adversos y el coste de los medicamentos, mayor será el riesgo de no adherencia.

MÉTODOS PARA LA ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Las patologías crónicas son especialmente prevalentes en la población anciana, donde además suelen confluír la multimorbilidad y la polifarmacia. Por ello, en este apartado se hace hincapié en las medidas de adherencia utilizadas en pacientes con dichas características y se resumen las publicaciones más recientes y de mayor relevancia a este respecto.

El análisis de las principales ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos para la determinación de la adherencia en pacientes ancianos se aborda en el documento de posicionamiento publicado por la European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing¹⁶. Dicho análisis se sintetiza en la tabla 2.



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Tabla 2 | Ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos disponibles para la estimación de la adherencia. Adaptada de Giardini et al.¹⁶.

Tipo de método	Ventajas	Inconvenientes
Cuestionarios o métodos autorreferidos	<ul style="list-style-type: none"> • Fácilmente comprensibles • Coste-efectivos • Permiten obtener puntuación • Permiten medir adherencia a la medicación y adherencia del comportamiento • Pueden centrarse en adherencia, persistencia e interrupción • Constituyen una herramienta de cribado útil para la identificación de pacientes en potencial riesgo de no adherencia • Permiten reflexionar sobre los motivos de no adherencia en la práctica clínica • La evaluación se puede llevar a cabo mediante entrevista al cuidador • Proporcionan información útil y amigable tanto para la investigación como para la práctica clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Las preguntas pueden estandarizarse, pero los test deben ser psicométricamente sólidos • Pueden sobrestimar o infraestimar la adherencia • Riesgo de falsos positivos y falta de sensibilidad al cambio, debido a problemas de memoria y al sesgo de deseabilidad social • La validez del resultado puede verse afectada en caso de déficit cognitivo • Solo permiten una descripción general de la adherencia, a diferencia de otros métodos que permiten diferenciar la adherencia a distintos fármacos (en caso de polimedicación) • No permiten diferenciar por patologías • No se dispone de un método autorreferido específico para población anciana
Recuento de medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Barato • Permite una estimación global de la adherencia • Es un método preciso cuando se hace en el domicilio del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Gran consumo de tiempo • Inapropiado en muchos entornos clínicos • Medida estática que no refleja la variabilidad diaria • No demuestra que la medicación se haya ingerido • Es vulnerable al desecho de medicación • Dificultad para determinar la fecha de reposición de la medicación • Asume que no hay un reservorio o una forma alternativa de suministro de medicación • Incertidumbre acerca del consumo y de la correcta forma de administración de la dosis retirada • Inadecuado para medicación administrada a demanda

Continúa

Tipo de método	Ventajas	Inconvenientes
<p>Dispositivos electrónicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten analizar la adherencia respecto al intervalo posológico y los patrones de adherencia a lo largo del tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Son caros • No son aplicables en la mayoría de entornos clínicos • Pueden infraestimar la adherencia • Pueden influir positivamente en la adherencia como consecuencia del efecto Hawthorne (cambio en la conducta de los pacientes al saberse analizados) • Son vulnerables al mal funcionamiento tecnológico • Los resultados pueden ser manipulados por parte del paciente • Pueden suponer una elevada carga para los pacientes (múltiples visitas para la descarga de datos, recipientes voluminosos, etc.) • Incertidumbre acerca de que la dosis retirada se consuma o se administre correctamente
<p>Determinación en muestras biológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten demostrar la ingestión de la medicación • Las concentraciones plasmáticas se relacionan directamente con la respuesta a los tratamientos • Permiten detectar o prevenir toxicidades que podrían originar problemas de adherencia • Pueden ser útiles en pacientes con riesgo de presentar alteraciones farmacocinéticas (por ejemplo, insuficiencia hepática o administración concomitante de fármacos que pueden interaccionar entre sí) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caros • Invasivos • Utilidad limitada a un reducido número de fármacos • Necesidad de un método estandarizado • Los niveles de fármaco pueden verse afectados por otros factores no relacionados con la adherencia (por ejemplo, dieta o interacciones medicamentosas) • Interpretación de los datos sujeta a variabilidad metabólica intra e interindividual • Vulnerabilidad al efecto de «bata blanca» • Medida estática que solo proporciona información puntual acerca de la adherencia reciente



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Tabla 2

Continuación. Ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos disponibles para la estimación de la adherencia. Adaptada de Giardini et al.¹⁶.

Tipo de método	Ventajas	Inconvenientes
Registros de farmacia	<ul style="list-style-type: none"> • Facilidad de obtención de los datos • Bajo coste • Permiten el análisis poblacional • No se ven afectados por los sesgos de deseabilidad social, memoria y manipulación • Permiten la monitorización de interacciones y duplicidades • Se pueden analizar fármacos de uso continuo en un horizonte temporal corto • Fácilmente reproducibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidad limitada a sistemas cerrados • Asumen que los pacientes únicamente disponen de una fuente de suministro de la medicación (desestimando, por ejemplo, la posibilidad de obtención a partir de familiares/amigos) • No son útiles en caso de reposición automática de medicamentos, ni en caso de dispensación para varios meses de tratamiento • No proporcionan información sobre el tiempo (adherencia al horario establecido) • No son adecuados en caso de hospitalización o ingreso en centros sociosanitarios • Falta de consenso en relación con la terminología y algoritmos utilizados • Incertidumbre acerca de que la dosis dispensada se consuma y se administre correctamente

Al margen de lo anterior, del documento de posicionamiento pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- A día de hoy no existe un patrón de oro definido para determinar la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes, y ningún método se considera lo suficientemente fiable y preciso para su uso de forma aislada, por lo que lo más recomendable es la combinación de varios métodos.
- Deben utilizarse herramientas que permitan determinar la adherencia en caso de polifarmacia.
- La adherencia se ha de evaluar a lo largo del tiempo, y no solo en un momento determinado.
- En caso de déficit cognitivo o discapacidad funcional que puedan afectar a la fiabilidad de la determinación de la adherencia, debe llevarse a cabo una evaluación geriátrica exhaustiva con la implicación del cuidador.
- Se necesitan estudios que aborden la implementación en la práctica clínica de las herramientas para la determinación de la adherencia validadas en el ámbito de la investigación.

El Grupo de Trabajo sobre Adherencia y Persistencia de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) acaba de publicar el borrador de una revisión sistemática

Preguntas	Respuestas (Sí/no)
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?	
2. ¿Toma la medicación a la hora indicada?	
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?	
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de tomar la medicación?	

Para considerar una buena adherencia al tratamiento, la respuesta a todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no).

sobre métodos de medida de la adherencia utilizados en pacientes polimedicados¹⁷. En él se identifican numerosos métodos para determinar la adherencia a múltiples tratamientos, que se emplean de forma combinada en casi la mitad de los estudios. Los métodos más frecuentemente descritos en la literatura son los autorreferidos, seguidos de los métodos basados en registros electrónicos. Entre los métodos autorreferidos destacan los cuestionarios, y el más utilizado es el propuesto por Morisky et al.¹⁸, que dispone de múltiples versiones con un número variable de ítems (tabla 3).

Respecto a los métodos basados en registros electrónicos, los más empleados son el cálculo de la «tasa de posesión de la medicación», para la que se han identificado hasta 10 fórmulas diferentes, y la «proporción de días cubiertos», con 12 variantes para su estimación. Los autores de la revisión ponen de manifiesto la necesidad de determinar la validez y fiabilidad de los diferentes métodos identificados para poder emitir recomendaciones respecto a su utilización.

Por último, cabe destacar la aportación de un grupo de trabajo nacional centrado en la atención a la multimorbilidad.

Tras una revisión sistemática dirigida a la identificación de herramientas para la determinación de la adherencia en pacientes pluripatológicos, el cuestionario *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) fue seleccionado por un panel de expertos españoles como el método más adecuado para la estimación de la adherencia frente a otros cuestionarios, teniendo en consideración la solidez de la evidencia que lo sustentaba, su utilidad para medir la adherencia en la población evaluada y su aplicabilidad en la práctica clínica²⁰.

El ARMS se desarrolló y se validó originalmente en pacientes crónicos con bajo nivel de alfabetización²¹ y, posteriormente, se ha traducido y se ha adaptado al español para su uso en pacientes pluripatológicos²². Dicho cuestionario consta de 12 preguntas, 8 de ellas dirigidas a evaluar el proceso de administración de la medicación y las 4 restantes dirigidas a evaluar la recogida de la medicación en la farmacia. Cada una de las posibles respuestas está asociada con una determinada puntuación. Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia al tratamiento. En la tabla 4 se muestra la versión española del cuestionario (ARMS-e).



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Tabla 4 | Cuestionario de adherencia a la recogida y administración de la medicación (ARMS-e). Adaptado de González-Bueno et al.²².

Ítems	Respuestas (puntuación)
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?	Nunca (1), algunas veces (2), casi siempre (3) o siempre (4)
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?	
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?	
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?	
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?	
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?	
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?	
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?	
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?	
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?	
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?	
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?*	

* En el caso de este ítem las respuestas se puntúan de forma inversa.

La adecuada selección de las herramientas es un factor clave a la hora de determinar la adherencia a los tratamientos, ya que el resultado podría verse condicionado por el tipo de método elegido. Asimismo, es importante tener en cuenta las posibles discrepancias entre evaluadores. En este sentido, un estudio llevado a cabo en pacientes pluripatológicos puso de manifiesto la baja concordancia médico-paciente existente a la hora de estimar la adherencia a los

tratamientos mediante el uso de cuestionarios (40-61 %): la estimación de los pacientes fue muy superior a la de los clínicos. Entre los factores que pueden influir positivamente en dicha concordancia se encuentran el mantenimiento de conversaciones sobre los medicamentos de forma rutinaria y la continuidad de los prescriptores, mientras que ser soltero y tomar un mayor número de medicamentos tendría una influencia negativa²³.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN EL PACIENTE CON MULTIMORBILIDAD

Multitud de estudios se han propuesto evaluar los efectos de diversas intervenciones destinadas a mejorar la adherencia en el paciente crónico. En consecuencia, disponemos de una amplia evidencia científica, gran parte de ella basada en ensayos clínicos aleatorizados y, posteriormente, resumidos en forma de revisiones sistemáticas²⁴⁻²⁸.

Existe, por tanto, una abundante literatura acerca de la eficacia de diferentes intervenciones para mejorar la adherencia a los tratamientos prescritos en pacientes con enfermedades crónicas aisladas. Concretamente, algunos estudios han logrado demostrar una asociación entre la mejora de la adherencia a los tratamientos prescritos y beneficios en salud²⁹⁻³¹. Cabe destacar la relación directa observada entre el número de dosis prescritas pero no tomadas y el número de hospitalizaciones, nuevos ingresos hospitalarios y muertes²⁹ o la relación entre la mejora de la adherencia y el menor consumo de recursos sanitarios en pacientes con insuficiencia cardíaca^{30,31}.

Sin embargo, la aplicabilidad de estas estrategias en pacientes con multimorbilidad o pluripatología es incierta, dada la heterogeneidad de los pacientes incluidos en dichos estudios y la amplia gama de intervenciones aplicadas. Esta incertidumbre se ve incrementada por la diversidad de la terminología empleada en la identificación de aquellos pacientes crónicos asociados con un mayor consumo de recursos sanitarios y con mayor tendencia a la discapacidad y la muerte³².

Esta incertidumbre se ha abordado recientemente en un resumen de revisiones sistemáticas cuyo objetivo fue evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia de intervenciones destinadas a mejorar la adherencia al tratamiento que fueran aplicables a pacientes pluripatológicos³³. Para ello, se realizó una revisión sistemática de fuentes secundarias, siguiendo la

metodología propuesta por la Colaboración Cochrane³⁴ y los principios establecidos en la declaración PRISMA³⁵. Una vez más, este trabajo nos confirma que la mayor parte de los estudios que evalúan la eficacia de intervenciones para la mejora de la adherencia se centran en pacientes con patologías crónicas aisladas, aunque existe una pequeña representación de pacientes con múltiples patologías crónicas o con un elevado grado de polimedicación.

Eficacia de las intervenciones aplicables a pacientes pluripatológicos: ¿de dónde venimos?

La eficacia global de las intervenciones para mejorar la adherencia aplicables a pacientes pluripatológicos es modesta, independientemente de su naturaleza conductual, educativa o combinada³³.

Concretamente, la eficacia global de las intervenciones en términos del porcentaje de ensayos clínicos de cada revisión sistemática en los que se observó una mejora en la adherencia osciló entre el 47³⁶ y el 75 %³⁷, con una mediana del 53 %³³. Asimismo, los resultados fueron consistentes cuando se consideraban únicamente aquellas revisiones con un menor riesgo de sesgo y un mayor número de ensayos clínicos incluidos. No se observaron, por el contrario, diferencias de eficacia relevantes entre las intervenciones de distinta naturaleza, de acuerdo con la clasificación de Peterson et al.²⁵. La mediana de eficacia fue del 50 % para las intervenciones combinadas y del 53 % para las intervenciones tanto conductuales como educativas. De un modo similar al análisis previo de la eficacia global, la consideración de las revisiones con menor riesgo de sesgo y mayor número de ensayos clínicos proporcionó resultados próximos a los antes descritos.

Entre los motivos que podrían explicar la falta de éxito de las intervenciones ensayadas, destacaríamos su aplicación sistemática y, por tanto, su falta de adaptación en grupos de pacientes con barreras singulares para una buena adherencia. A su vez, la introducción de intervenciones de carácter unidiscipli-



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

plinar y centradas en un único eslabón de la cadena de utilización del medicamento (en cuanto a su prescripción, administración o dispensación) muestra una visión excesivamente parcelada del problema de la falta de adherencia, generalmente de naturaleza multidimensional.

La mayor parte de las intervenciones para mejorar la adherencia evaluadas hasta el momento se caracterizan por su carácter complejo²⁸. Se trata, por tanto, de lo que podríamos denominar intervenciones multicomponente. El análisis pormenorizado de estas sí permite extraer conclusiones más alentadoras, dado que la inclusión de ciertos componentes en dichas estrategias tiende a asociarse con una mayor tendencia a la eficacia de la intervención³³.

En este sentido, los componentes que podrían ser herramientas eficaces en la mejora de la adherencia en pacientes pluripatológicos serían las intervenciones basadas en el asesoramiento al paciente acerca de su enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia a este, las estrategias de simplificación posológica orientadas a disminuir la complejidad de la farmacoterapia, el empleo de sistemas personalizados de dosificación, las estrategias fundamentadas en la potenciación de la comunicación presencial o telefónica entre el profesional sanitario y el paciente y el empleo de dispositivos recordatorios de toma de dosis.

Diseño de una estrategia para mejorar la adherencia en pacientes con multimorbilidad

Dada la modesta eficacia de las intervenciones ensayadas hasta la fecha, es necesario definir nuevos modelos de intervención que incorporen elementos diferenciales que permitan superar las carencias de los estudios actualmente disponibles.

Para ello, toda intervención para mejorar la adherencia debe estar respaldada por un diseño racional³⁸. En este sentido, Patton et al. concluyen que las intervenciones aplicadas a pacientes con polifarmacia rara vez se encuentran sustentadas sobre un marco

teórico válido, por lo que es necesario el diseño de intervenciones con un diseño teórico lo suficientemente robusto.

Con este fin, Marengoni et al.³⁹ coordinaron un panel de expertos mediante metodología RAND para alcanzar un consenso respecto a cuáles serían las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes crónicos mayores. Como resultado, identificaron siete intervenciones clave:

- La evaluación geriátrica integral, en combinación con instrumentos específicamente diseñados para medir la adherencia, con objeto de evaluar el riesgo yatrogénico del paciente y mejorar la calidad de la prescripción.
- El empoderamiento del paciente (y cuidador) mediante intervenciones educativas.
- La optimización farmacoterapéutica (utilizando criterios de adecuación basados en métodos explícitos y sistemas de soporte a la decisión clínica en la prescripción).
- El empleo de dispositivos recordatorios de toma de dosis.
- La potenciación del conocimiento de los profesionales sanitarios en farmacoterapia y en habilidades comunicativas.
- La evaluación exhaustiva de la adherencia.
- La integración de servicios sanitarios, mediante una mejora de la comunicación entre los farmacéuticos comunitarios y los médicos de Atención Primaria.

La importancia de la adecuación de la medicación como herramienta para la mejora de la adherencia se ha puesto de manifiesto también en otros trabajos, como el de McMullen et al.⁴⁰. Mediante la realización de un taller que incorporó, entre otros perfiles, a pacientes, profesionales sanitarios e investigadores, establecen tres dominios de actuación para mejorar la adherencia; uno de ellos es la prescripción efectiva (*effective prescribing*), concepto derivado de la adecuación terapéutica que incorpora la necesidad de la toma de decisiones compartida con el paciente (y cuidador).

Por otro lado, Bosworth et al.⁴¹ resaltan la importancia de la atención centrada en la persona como elemento indispensable para mejorar la adherencia en pacientes crónicos. En este contexto, consideran necesaria la interacción presencial entre el paciente y el profesional sanitario con un triple fin:

- Motivador, con objeto de reforzar la importancia de la adherencia para la consecución del objetivo terapéutico deseado.
- Asesor, que informe al paciente de los aspectos necesarios para el uso adecuado de su farmacoterapia.
- Basado en una toma de decisiones compartida, considerando las preferencias del paciente y sus cuidadores.

La Estrategia de Mejora de la Adherencia en el Paciente Pluripatológico (EdeMAPP) tuvo por objetivo identificar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en pacientes pluripatológicos⁴². A partir de un resumen de revisiones sistemáticas y un panel de expertos basado en la metodología Delphi, seleccionó un total de 11 intervenciones tomando como base la solidez de su evidencia, su utilidad en el paciente pluripatológico y la factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. Como resultado, identificó las características que debería reunir una estrategia adecuada para mejorar la adherencia en esta población:

- Naturaleza multidisciplinar.
- Carácter longitudinal, mediante una intervención inicial seguida de otra de refuerzo de la adherencia.
- Naturaleza educativa con orientación al paciente y cuidadores.
- Naturaleza conductual, potenciando la disminución y abordaje adecuado de la complejidad farmacoterapéutica y la comunicación entre el paciente y los profesionales sanitarios.

En todo caso, es fundamental que la aplicación de toda intervención esté supeditada a una evaluación previa de la adherencia. En consecuencia, las intervenciones deberán individualizarse y adaptar-

se según las diferentes barreras o determinantes que se hayan detectado previamente. Allemann et al.⁴³ relacionan un total de 103 intervenciones con 42 determinantes, 26 de ellos modificables y 16 no modificables. De este modo, establecen que, para tener éxito, las intervenciones deben dirigirse a los determinantes modificables, así como adaptarse a los determinantes no modificables.

Llegados a este punto, es necesario contar con un modelo para el abordaje del paciente con multimorbilidad en el que se combinen las intervenciones previamente enumeradas con una aproximación multidisciplinar y una atención centrada en la persona y, por tanto, sensible a las preferencias del paciente. En este sentido, el modelo de prescripción centrado en la persona (PCP) (figura 1)⁴⁴ representa una extraordinaria oportunidad, coherente con las iniciativas antes comentadas³⁸⁻⁴².

Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adherencia en los pacientes con multimorbilidad

El modelo PCP (figura 1) ha demostrado su utilidad en la mejora de la adecuación farmacoterapéutica en pacientes con multimorbilidad ingresados tanto en una unidad geriátrica de agudos como en pacientes institucionalizados o ingresados en atención intermedia⁴⁵⁻⁴⁷. Se trata, por tanto, de una estrategia de aplicación factible y adaptable a distintos entornos asistenciales.

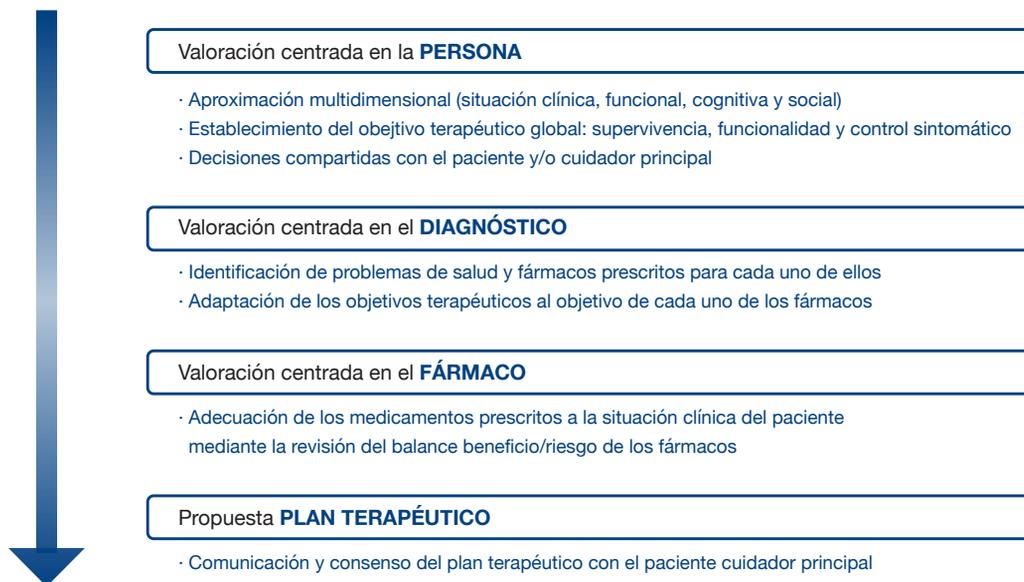
Su naturaleza multidisciplinar y su enfoque centrado en la persona (y, por tanto, sensible a las preferencias del paciente) hacen del modelo PCP una aproximación conceptual válida como estrategia para mejorar tanto la adecuación como la adherencia terapéutica en el paciente con multimorbilidad, así como su adherencia terapéutica. De este modo, se ha realizado una adaptación de dicho modelo mediante la integración de las intervenciones identificadas en el proyecto EdeMAPP (figura 2)⁴².

Asimismo, incorpora como etapa crítica del proceso la evaluación de la adherencia mediante una



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

Figura 1 | Modelo de prescripción centrada en la persona. Adaptado de Espauella-Panicot et al.⁴⁴.



herramienta que permite identificar las barreras de cada paciente y determinar su influencia sobre el perfil global de adherencia de cada individuo. Entre las distintas herramientas disponibles destaca el cuestionario ARMS, considerado el más adecuado para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos²⁰.

Validado en pacientes con un bajo nivel de alfabetización, consta de 12 preguntas: 8 dirigidas a evaluar la capacidad del paciente para la administración adecuada de su medicación y 4 destinadas a evaluar la correcta recogida de esta. Esta estructura facilita un abordaje multidimensional de la adherencia, lo que permite *a posteriori* individualizar las posibles intervenciones según las barreras detectadas en cada paciente.

Valoración centrada en la persona

Valoración clínica, funcional, cognitiva y social. Permite establecer el objetivo terapéutico global del pa-

ciente: prolongación de supervivencia, mantenimiento de la funcionalidad o control sintomático. Incorpora una evaluación multidimensional de la adherencia mediante el cuestionario ARMS-e para detectar barreras de no adherencia que permitan individualizar las intervenciones posteriores.

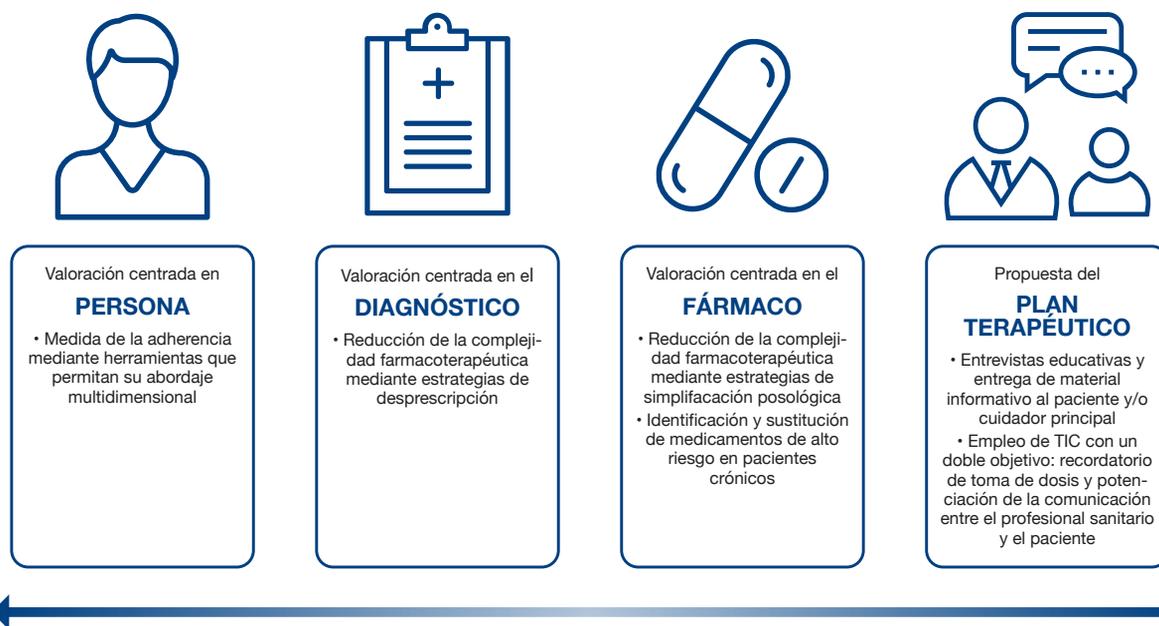
Valoración centrada en el diagnóstico

Adaptación del objetivo terapéutico global del paciente al objetivo terapéutico de su medicación. Incorpora estrategias de desprescripción para reducir la complejidad farmacoterapéutica.

Valoración centrada en el fármaco

Evaluación de los medicamentos prescritos según su balance beneficio-riesgo-conveniencia. Incorpora estrategias de simplificación posológica para reducir la complejidad farmacoterapéutica y la identificación y sustitución de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos.

Figura 2 | Modelo de prescripción centrado en la persona como herramienta para mejorar la adherencia en el paciente con multimorbilidad.



TIC: tecnologías de información y comunicación.

Propuesta del plan terapéutico

Comunicación y consenso del plan terapéutico con el paciente o cuidador principal. Contempla la incorporación individualizada de una entrevista educativa y motivacional, así como la prescripción de tecnologías de la información y la comunicación y sistemas personalizados de dosificación.

Reflexión final y puntos clave

- El progresivo envejecimiento de la población y la consecuente orientación de los sistemas sanitarios hacia la atención integral del paciente crónico con multimorbilidad determinan la necesidad de identificar y aplicar estrategias útiles para mejorar la adherencia en esta población, caracterizada por su elevado nivel de polimedicación.
- A pesar de una evidencia creciente, no disponemos de intervenciones que muestren un beneficio en esta población de un modo inequívoco y consistente.
- Es necesario diseñar nuevas estrategias para la mejora de la adherencia que cuenten, entre otros requisitos, con orientación multidisciplinar y centrada en la persona, así como que aborden la adecuación terapéutica como elemento necesariamente ligado con la adherencia terapéutica.
- Un elemento clave en la mejora de la adherencia es la evaluación previa de esta. Para ello necesitamos herramientas validadas en el paciente con multimorbilidad, las cuales deben permitirnos una evaluación multidimensional. De este modo, podremos detectar las barreras de cada paciente e individualizar a *posteriori* las intervenciones.



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

BIBLIOGRAFÍA

1. Cramer J, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan Z. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pr* 2008;62:76-87.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Última consulta: 4 de agosto de 2017.
3. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:11-23.
4. Schüz B, Marx C, Wurm S, Warner LM, Ziegelmann JP, Schwarzer R, et al. Medication beliefs predict medication adherence in older adults with multiple illnesses. *J Psychosom Res* 2011;70:179-87.
5. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health* 2016;26:48-52.
6. Tavares NU, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PS, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica* 2016;50(Suppl 2):S10.
7. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998;20:764-71.
8. Conthe P, Márquez Contreras E, Pinto JL, Fernández de Cano Martín N, Ollero M, Barragán B, et al. Documento de consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. Sociedad Española de Medicina Interna; 2012. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/adherencia-terapeutica-enfermedades-cronicas.pdf>. Última consulta: 4 de agosto de 2017.
9. Zheng W, Thorne N, Mckew JC. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: a meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016;99:1079-86.
10. DiMatteo M, Giordani P, Lepper H, Croghan T. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40:794-811.
11. Pagès-Puigdemont N, Mangues MA, Masip M, Gabriele G, Fernández-Maldonado L, Blancafort S, et al. Patients' perspective of medication adherence in chronic conditions: a qualitative study. *Adv Ther* 2016;33:1740-54.
12. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:1093-101.
13. Galindo-Ocaña J, Ortiz-Camúñez ML, Gil-Navarro MV, Porrás EG, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. La discapacidad como barrera a la adherencia terapéutica en pacientes pluripatológicos: papel del cuidador principal. *Rev Clin Esp* 2010;210:221-6.
14. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012;18:527-39.
15. McHorney C. The adherence estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin* 2009;25:215-38.
16. Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:371-81.

17. ISPOR medication adherence and persistence special interest group. Methods of measuring multiple medication adherence: a systematic review. Draft for review. ISPOR; 2017. Disponible en: <https://www.ispor.org>. Última consulta: 31 de julio de 2017.
18. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
19. Val Jiménez A, Amorós G, Martínez P, Fernández M, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992;10:767-70.
20. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med* 2012;23:506-12.
21. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health* 2009;12:118-23.
22. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria* 2017. [Epub ahead of print.]
23. Ose D, Mahler C, Vogel I, Ludt S, Szecsenyi J, Freund T. Let's talk about medication: concordance in rating medication adherence among multimorbid patients and their general practitioners. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:839-45.
24. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-79.
25. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003;23:80-7.
26. De Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma HP, Kok G, Abraham C, Hospers HJ. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:240-50.
27. Viswanathan M, Golin C, Jones C, Ashok M, Blalock S, Wines R, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
28. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000011.
29. Wu JR, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Objectively measured, but not self-reported, medication adherence independently predicts event-free survival in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008;14:203-10.
30. López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Bore M, Muro Perea N, et al. Ensayo clínico aleatorizado de un programa de atención farmacéutica al alta frente a seguimiento habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Farm Hosp* 2006;30:336-42.
31. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:714-25.
32. Santos Ramos B, Otero López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp* 2012;36:506-17.



ADHERENCIA EN EL PACIENTE CRÓNICO

33. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria* 2016;48:121-30.
34. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org. Última consulta: 18 de julio de 2017.
35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Loannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e10001.
36. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000011.
37. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008;63:132-43.
38. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-based interventions to improve medication adherence in older adults prescribed polypharmacy: a systematic review. *Drugs Aging* 2017;34:97-113.
39. Marengoni A, Monaco A, Costa E, Cherubini A, Prados-Torres A, Muth C, et al. Strategies to improve medication adherence in older persons: consensus statement from the Senior Italia Federanziani Advisory Board. *Drugs Aging* 2016;33:629-37.
40. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, et al. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ Couns* 2015;98:102-10.
41. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, et al. Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. *J Gen Intern Med* 2017;32:93-100.
42. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm* 2017. [Epub ahead of print.]
43. Allemann SS, Nieuwlaat R, Van den Bemt BJ, Hersberger KE, Arnet I. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework. *Front Pharmacol* 2016;7:429.
44. Espauella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Amblàs-Novellas J, Solà-Bonada N, et al. Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017;52:278-81.
45. Molist Brunet N, Espauella Panicot J, Sevilla Sánchez D, Amblàs Novellas J, Solà Bonada N. A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. *Eur Geriatr Med* 2015;6:565-9.
46. Solà Bonada N, González Bueno J, Sevilla Sánchez D, Molist Brunet N, Espauella Panicot J, Codina Jané C. Implantación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en pacientes institucionalizados. 61 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Gijón. España. *Farm Hosp* 2016;Supl 1:s15-53.

47. González Bueno J, Casals Pascual T, Calvo Cidoncha E, Sevilla Sánchez D, Molist Brunet N, Solà Bonada N. Implantación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona en pacientes geriátricos ingresados en atención intermedia. 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. España. Farm Hosp 2017. [Epub ahead of print.]

ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

Beatriz Corcóstegui Santiago¹, Marta Prieto Peraita²,
Unax Lertxundi Etxebarria³

¹Servicio de Farmacia. Hospital de Bermeo. Red de Salud Mental de Bizkaia.

²Servicio de Farmacia. Hospital de Zaldibar. Red de Salud Mental de Bizkaia.

³Servicio de Farmacia.

Hospital Psiquiátrico de Álava. Red de Salud Mental Araba.



ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y RESULTADOS CLÍNICOS

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico psiquiátrico es muy elevada y tiene consecuencias negativas en los individuos, sus familias y en el sistema de salud^{1,2}. Además, la comorbilidad psiquiátrica es un factor de riesgo para la no adherencia en trastornos físicos³.

Esquizofrenia

Entre las enfermedades mentales, los trastornos esquizofrénicos tienen las cifras más altas de falta de adherencia⁴. El incumplimiento del tratamiento aumenta el número de recaídas y reingresos hospitalarios, e incluso de intentos de suicidio⁵⁻⁹. La mayoría de los estudios coinciden en que el predictor más importante de recaída en la esquizofrenia es la falta de adherencia¹⁰. El riesgo de recaída psicótica en pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos incumplidores se multiplica casi por cinco, y alcanza el 81,9 % a los cinco años¹¹. Más del 50 % de los pacientes con esquizofrenia que abandonan los antipsicóticos recaen en 3-10 meses¹². En pacientes con un primer episodio psicótico se han descrito

tasas de recaída cinco veces superiores en pacientes no adherentes, y las tasas de recurrencia de los síntomas ocurren en un 77 % al cabo de un año de suspender la medicación y en un 90 % al cabo de dos años de dicha suspensión; además, la no adherencia a la medicación también se relaciona con una mayor estancia hospitalaria^{11,13}. Las tasas de hospitalización psiquiátrica, según la base de datos Medicaid (California), son menores en pacientes adherentes (14 %) que en no adherentes (35 %) o parcialmente adherentes (24 %) y el riesgo de hospitalización aumenta con el incremento de los días sin medicación^{14,15}. En el 58,6 % de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ingresados en cuidados agudos la razón principal del ingreso es la no adherencia al tratamiento¹⁶. El incumplimiento terapéutico durante la primera semana después de la hospitalización se asocia con un mayor riesgo de rehospitalización en el mes siguiente al alta¹⁷. Por otro lado, los antipsicóticos se han mostrado eficaces para reducir las tasas de recaída y rehospitalización de los pacientes con esquizofrenia¹⁸.

La falta de adherencia puede ser también un factor de riesgo para la violencia en trastornos psicóticos¹⁹. La recaída después de una retirada prematura de

antipsicóticos se asocia con episodios violentos²⁰. En un estudio prospectivo de tres años de duración, la no adherencia se asoció a arrestos, violencia, consumo de drogas y alcohol, más urgencias psiquiátricas, peor función mental y menor satisfacción con la vida²¹. Un análisis en el Reino Unido demostró que una mejora en la adherencia a los antipsicóticos conlleva una mejora de la calidad de vida²². El incumplimiento es, asimismo, causa frecuente de empeoramiento en la psicopatología, se eleva el tiempo necesario hasta la remisión y conlleva un peor pronóstico, pérdida de trabajo y peligrosidad para el paciente y para otros^{18,23-25}. La no adherencia al tratamiento se asocia también con mortalidad prematura en pacientes esquizofrénicos²⁶. El suicidio es una de las principales causas de muerte prematura, y la no adherencia a antipsicóticos es uno de los principales factores de riesgo⁷. La falta de adherencia se asocia a un aumento del riesgo de suicidio; se encuentran incrementos de cuatro y siete veces más en los pacientes no adherentes en comparación con los adherentes^{23,27,28}.

Los costes anuales de la esquizofrenia suponen casi 400 millones de libras en el Reino Unido y más de 10 billones de dólares en Estados Unidos²⁹. Un 40 % de los costes del tratamiento de la esquizofrenia es atribuible al incumplimiento³⁰. En cualquier caso, el impacto económico de la no adherencia a antipsicóticos es complejo de evaluar y varía según los lugares³¹. Un ensayo clínico encontró que los costes de los servicios comunitarios diarios y los costes sociales son menores en pacientes no adherentes y que la no adherencia no se relaciona con los costes sanitarios y sociales³¹. Sin embargo, otros estudios han asociado la no adherencia a costes sanitarios mayores^{6,32}. El incremento del coste anual de hospitalización asociado al incumplimiento en pacientes con esquizofrenia ascendía a 1479 millones de dólares en Estados Unidos en 2005³². Los costes hospitalarios son tres veces mayores en pacientes no adherentes, aunque el coste de farmacia es superior en los adherentes¹⁴. Mejorar la adherencia para eliminar los períodos sin medicación antipsicótica puede reducir el número de ingresos urgentes de pacientes

esquizofrénicos en un 12 %, así como el número de días de ingreso en un 13 %, lo que lleva a un ahorro de unos 106 millones de dólares en el sistema nacional Medicaid (California)³³. En el Reino Unido los pacientes no adherentes incrementan los costes de ingreso en 2500 libras/año, y el coste total de los servicios utilizados por estos pacientes es 5000 libras superior al coste de los adherentes³⁴.

Trastorno bipolar

El incumplimiento se considera el principal factor de riesgo de recaídas, hospitalizaciones y malos resultados en pacientes con trastorno bipolar³⁵. Se ha encontrado una relación entre la no adherencia y un mayor número de recaídas, hospitalizaciones y visitas a urgencias, y a la inversa, una relación entre una buena adherencia y un menor número de hospitalizaciones³⁶⁻³⁸. El 60-80 % de los pacientes ingresados por un episodio de manía no tenían buena adherencia el mes previo a la hospitalización³⁹. Los pacientes no adherentes a estabilizadores del ánimo presentan un riesgo de ingreso hospitalario cuatro veces superior al de pacientes adherentes⁴⁰. Se han hallado tasas de ingreso hospitalario más altas en pacientes con adherencia parcial a estabilizadores del ánimo (litio, carbamacepina o valproato) y niveles plasmáticos infraterapéuticos⁴¹. El mayor número de hospitalizaciones en pacientes no adherentes se produce incluso sin un aumento de recaídas, lo que sugiere que la no adherencia aumenta la gravedad de los episodios⁴². En pacientes con trastorno bipolar o maníaco se ha asociado la mejora de la adherencia con un menor número de hospitalizaciones y menor gasto en salud mental. Esta asociación es más pronunciada en individuos con predominio de síntomas depresivos tipo maníacos/mixtos⁴³.

El riesgo de suicidio en pacientes bipolares con trastorno depresivo mayor es dos veces superior con baja adherencia⁴⁴. El principal factor protector modificable en el suicidio de pacientes con trastorno bipolar (seguimiento de 10 años) es la adherencia⁴⁵. Respecto al incumplimiento del tratamiento con litio, se ha encontrado mayor mortalidad entre los no cum-



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

plidores, posiblemente por los efectos antisuicidas del litio. El riesgo de suicidio es entre 4 y 16 veces más alto en sujetos con falta de adherencia⁴⁶. Es difícil aportar datos sobre la asociación de adherencia y mortalidad, pero un estudio con 5500 pacientes/año encontró que el tratamiento de larga duración con litio reduce e incluso normaliza el exceso de riesgo de mortalidad y los intentos de suicidio/año⁴⁷. Se constató un menor riesgo de suicidio durante el tratamiento de larga duración con litio en pacientes adherentes y monitorizados frecuentemente⁴⁸. El cese brusco de la toma de litio se ha relacionado con una posterior refractariedad al tratamiento cuando se reintroduce, y su discontinuación se asocia a un mayor riesgo de recaídas maníacas y de hospitalizaciones psiquiátricas^{49,50}. La suspensión brusca de litio se asocia con tasas de recaída del 50 % en los tres meses posteriores, y es mucho mayor que el 10 % observado en el grupo que continuó el tratamiento⁵¹. El incumplimiento terapéutico incrementa el coste del tratamiento de estos pacientes⁵².

Depresión

La depresión es una enfermedad recurrente, y el mal cumplimiento del tratamiento es uno de los factores más importantes que afecta a las recaídas⁵³. El incumplimiento puede hacer pensar al médico que el tratamiento no es efectivo, lo que lo llevará a incrementar la dosis o realizar cambios o combinaciones de antidepresivos innecesarias que pueden elevar el riesgo de efectos secundarios⁵⁴. La aparición de síntomas de discontinuación es una posible consecuencia de la no adherencia al tratamiento. Si bien estos síntomas se han descrito con todos los antidepresivos, predominan en los de vida media corta y pueden ocurrir incluso tras el abandono de una sola dosis⁵⁵. La no adherencia a la medicación antidepresiva incrementa los costes de tratamiento⁵⁶. Además, los pacientes con depresión tienen tres veces más probabilidades de no adhesión a fármacos prescritos para otras enfermedades y la adherencia al tratamiento antidepresivo se asocia a mayor adherencia a la medicación prescrita para las enfermedades comórbidas^{56,57}.

MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA

En la evaluación de la adherencia es importante evaluar el comportamiento y la actitud del paciente con trastorno mental grave⁵⁸. El método más empleado para valorar la adherencia a antipsicóticos orales en pacientes con esquizofrenia es la entrevista personalizada o el autocuestionario, aunque existen otros métodos más precisos, como los dispositivos electrónicos y los niveles de fármaco en sangre u orina⁵⁹. Se pueden medir los niveles plasmáticos de antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, sustitutivos de opioides, ansiolíticos e hipnóticos, pero solo en un número determinado de psicofármacos (litio y ácido valproico) puede ser útil para evaluar el grado de adherencia^{60,61}. En el caso de la clozapina, la determinación plasmática puede ayudar al control de la adherencia⁶². Al comparar las concentraciones de clozapina y su metabolito norclozapina, una ratio inferior a 0,5 puede indicar pobre adherencia en las 24 horas anteriores a la determinación plasmática⁶³.

La supervisión de la toma de medicación es un método preciso, pero su realización rutinaria es difícil en el medio ambulatorio, e incluso en el hospitalario tiene sus limitaciones, porque el paciente puede fingir tragar la medicación⁶⁴. Los dispositivos electrónicos se han utilizado ampliamente para evaluar la adherencia en trastornos mentales, aunque rara vez se emplean en la práctica clínica debido al tiempo que requieren y al elevado coste, de forma que queda limitado su uso a la investigación^{60,65-68}. Existe una experiencia piloto en pacientes ambulatorios con esquizofrenia y trastorno bipolar (*digital health feed back system*) que permite la confirmación de la ingesta oral de medicamentos⁶⁹. Este sistema utiliza un comprimido con un sensor digital no tóxico que, una vez ingerido, queda activado por los jugos gástricos y emite una señal a un sensor pegado en el torso del paciente que permite conocer la fecha y hora de la toma del fármaco. En el campo de la psiquiatría clínica, tanto la adherencia autorreferida por el paciente como la información de las historias clínicas proporcionan

una estimación razonable de la adherencia; sin embargo, no se deben emplear como métodos únicos para valorarla^{70,71}. Existen múltiples escalas para los profesionales de salud mental, clasificadas en escalas de evaluación del cumplimiento y las que evalúan las actitudes hacia la medicación⁶¹.

Escalas de evaluación del cumplimiento

Se basan en entrevistas o cuestionarios al paciente. El **test de Morisky-Green** (MAQ) se ha usado para evaluar la adherencia en diversas enfermedades mentales, como depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia⁷²⁻⁷⁴. La **escala de adherencia a la medicación de Morisky-8 ítems** (MMAS-8), validada en español, permite diferenciar el nivel de adherencia entre diferentes trastornos psiquiátricos⁷⁵. La **escala de adherencia a antidepresivos o Antidepressant Adherence Scale** (AAS) es una versión simplificada de MMAS-8, que incluye cuatro elementos para evaluar la adherencia⁷⁶ (tabla 1).

La **Brief Adherence Rating Scale** (BARS) es una escala desarrollada para pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo⁷⁷. Consta de una escala analógica visual, donde el paciente marca la proporción de dosis del fármaco que ha tomado en el último mes, y tres preguntas relativas al número de tomas al día, número de días que, en el último mes, el paciente no hizo las tomas prescritas y número

de días que hizo menos tomas de las prescritas. El **Tablets Routine Questionnaire** (TRQ) es un cuestionario desarrollado para evaluar la adherencia en pacientes con trastorno bipolar. Identifica tanto la cantidad de medicamento perdido en la última semana o mes como las barreras o dificultades del paciente para el cumplimiento. Consta de 10 ítems y ha mostrado buena fiabilidad y alta correlación con los niveles de litio⁶¹.

Escalas de evaluación de actitudes frente a la medicación

El cuestionario sobre las **actitudes hacia los estabilizadores del estado de ánimo** es específico para los pacientes que toman litio. Se compone de siete subescalas que evalúan la oposición a la profilaxis, la negación de la eficacia terapéutica, el miedo a los efectos adversos, la dificultad con las rutinas de medicación, la negación de gravedad de la enfermedad, la actitud negativa hacia los fármacos en general y la falta de información sobre los estabilizadores del ánimo⁷⁸. El **inventario de actitudes hacia la medicación o Drug Attitude Inventory** (DAI) se desarrolló para su aplicación en pacientes con esquizofrenia. La versión inicial consta de 30 ítems, pero posteriormente se desarrolló una versión más corta de 10 ítems (DAI-10)⁷⁹ (tabla 2). Las dos versiones tienen el inconveniente de requerir un buen nivel sociocultural para su comprensión y no valorar

Tabla 1 Escala de adherencia a antidepresivos o *Antidepressant Adherence Scale* (AAS).

Se pregunta sobre las 4 semanas previas. Las respuestas se convierten en una escala numérica, de forma que cualquier paciente que no tomó la medicación por cualquier razón en 5 o más ocasiones durante las últimas 4 semanas se considera no adherente.

1. ¿Cuántas veces olvidó tomar su medicación?
2. ¿Cuántas veces descuidó la toma de medicación?
3. ¿Cuántas veces, cuando se sintió mejor, dejó de tomar su medicación?
4. ¿Cuántas veces, cuando se sintió peor, dejó de tomar su medicación?



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

las motivaciones del paciente para tomar o no la medicación⁸⁰. Es una escala autoaplicada que permite valorar la respuesta subjetiva y las actitudes de los pacientes psiquiátricos hacia su tratamiento⁶⁰.

La **Rating of Medication Influences** (ROMI) se realizó con objeto de valorar las motivaciones del paciente ante la toma de medicación^{80,81}. Se desarrolló para pacientes con trastornos psiquiátricos, especialmente esquizofrenia, y existe una versión española^{61,80}. Como inconvenientes resulta larga (20 ítems) y necesita un buen nivel sociocultural. Consiste en una entrevista con dos partes: en la primera se recogen datos sobre el entorno del tratamiento, régimen de medicación prescrito y actitud global hacia la medicación del paciente, familia y cuidadores; en la segunda parte se pregunta por las razones del paciente para ser adherente o no al tratamiento. Ha mostrado buena validez y fiabilidad, y una correlación moderada con el DAI⁶¹. El **cuestionario de creencias sobre los medicamentos o Beliefs about**

Medicines Questionnaire (BMQ) tiene una versión española validada en pacientes psiquiátricos ambulatorios^{82,83}. Ha demostrado ser válida y fiable para evaluar las creencias sobre la medicación y la adherencia. La **escala informativa de cumplimiento de la medicación o Medication Adherence Report Scale** (MARS) es una escala autoaplicada validada para su uso en pacientes con esquizofrenia y psicosis⁸⁴. Evalúa tanto el comportamiento sobre el cumplimiento como las actitudes frente a la medicación. El cuestionario es largo y requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión⁸⁰. La **escala sobre creencias e influencia de los medicamentos o Brief Evaluation of Medication Influences and Beliefs** (BEMIB) se desarrolló para su uso en pacientes con esquizofrenia y psicosis⁸⁵. Es una escala que evalúa de forma específica el cumplimiento de los antipsicóticos. Consta de 8 ítems y es autoadministrada. Evalúa los beneficios del tratamiento, riesgos de la enfermedad, inconvenientes y barreras al tratamiento y estrategias de recuerdo de

Tabla
2

Inventario de actitudes hacia la medicación o *Drug Attitude Inventory* (DAI-10).

Respuesta de verdadero o falso. Cada respuesta se puntúa con +1 si es correcta y con -1 si es incorrecta. La puntuación final se obtiene sumando los puntos positivos y negativos. No existen puntos de corte definidos; a mayor puntuación, se considera que el efecto percibido hacia la medicación es más positivo. Puntuaciones finales negativas significan una respuesta subjetiva negativa.

1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo
2. Me siento raro, como un zombi con la medicación
3. Tomo medicación por decisión propia
4. La medicación hace que me sienta más relajado
5. La medicación hace que me sienta cansado y lento
6. Tomo medicación solo cuando estoy enfermo
7. Me siento más normal con la medicación
8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado por los medicamentos
9. Mis pensamientos son más claros con medicación
10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo

la toma de medicación⁸⁶. **La escala disforia por neurolépticos o *Neuroleptic Dysphoria Scale*** (NDS) es la primera escala que se elaboró para la valoración de las sensaciones subjetivas⁸⁷. Se considera apropiada para los pacientes psicóticos en fase aguda. Consiste en una entrevista que consta de cuatro preguntas: «¿Cómo te encuentras con la medicación?», «¿Te afecta al pensamiento?», «¿Te hace sentir más calmado?» y «¿Piensas que es una buena medicación para ti?». **La escala de sobre evaluación personal de los cambios de tratamiento o *Personal Evaluation of Transitions in Treatment*** (PETiT) se desarrolló para utilizarla en pacientes con esquizofrenia⁸⁸. Es una escala autoadministrada de 30 ítems que evalúa la respuesta subjetiva a los antipsicóticos, la adherencia, la tolerabilidad y el impacto del tratamiento en la calidad de vida. **La encuesta de barreras a la adherencia o *Adherence Barrier Survey*** (ASK-20) evalúa los factores que representan barreras para la adherencia a la medicación. Se desarrolló a partir de la evaluación de pacientes que toman medicación crónica para la depresión, diabetes o asma⁸⁹. Es una escala autoadministrada que consta de 20 ítems con respuesta dicotómica. Ha mostrado validez y fiabilidad al compararla con el cumplimiento autorreferido, pero habría que compararla con métodos de evaluación más objetivos.

PREDICTORES DE FALTA DE ADHERENCIA

Factores relacionados con el paciente

Factores sociodemográficos

Esquizofrenia

Los pacientes esquizofrénicos varones son menos adherentes que las mujeres, aunque existe controversia^{5,10,66,90-92}. Se ha señalado un mayor incumplimiento en jóvenes; no obstante, algún estudio no ha encontrado esta asociación^{66,91,93}. Los déficits cognitivos asociados a los ancianos y la existencia de múltiples tratamientos empeoran la adherencia⁹⁴. No se ha relacionado el estado civil con la adheren-

cia, si bien vivir solo puede afectar negativamente a esta^{5,14,66}. No existe consenso respecto a la situación económica, aunque algunos autores la señalan como un factor de riesgo^{10,95}. Mediante el empleo del sistema de monitorización de la toma de medicamentos (MEMS) no se ha hallado relación entre adherencia y edad, sexo y estado civil^{65,66,96}. Respecto al nivel educativo, no se ha encontrado asociación en algunos estudios, pero sí en otros^{66,91,92,96-99}. No se ha observado una relación entre la situación ocupacional/cualificación y la adherencia⁹¹. Respecto a la etnicidad, si bien un estudio no ve relación, otro describe que los afroamericanos tienen más probabilidad de una baja adherencia que las personas de raza blanca^{92,93}. La ganancia de peso consecuencia de la toma de antipsicóticos puede ser una barrera para la adherencia^{100,101}.

Trastorno bipolar

La mayoría de los autores no encuentra diferencias en la adherencia por sexo, aunque algunos han observado peor cumplimiento en varones y otros lo han asociado a mujeres^{73,102-105}. Los datos tampoco son concluyentes respecto a la edad: no obstante, la falta de adherencia se ha asociado más a jóvenes y ancianos^{51,102,106}. Aunque algunos estudios señalan peor adherencia en sujetos con menor nivel educativo, otros no constatan esta relación; la misma controversia existe respecto al nivel económico^{35,102-104,107,108}. En cuanto al hecho de estar casado, algunos autores han descrito la soltería como factor de riesgo de no adherencia, pero otros no, aunque el matrimonio parece aumentar la adherencia en las mujeres^{51,105-107}. Pertenecer a una etnia minoritaria influye de forma negativa en la adherencia; la causa se podría atribuir a autopercepciones influidas culturalmente^{73,105-107,109}. Tener un historial de problemas legales y ser personas sin hogar afecta también a la adherencia^{106,108}.

Depresión

Sobre el efecto de la edad en la adherencia se han descrito situaciones contradictorias¹¹⁰⁻¹¹³. El sexo



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

no parece afectar a la adherencia, mientras que estar casado la favorece^{110,114}. Se producen más abandonos del tratamiento en sujetos con menor nivel educativo y económico¹¹⁰. Tras las primeras fases de tratamiento, los factores socioeconómicos suelen tener menos impacto en la adherencia¹¹⁵.

Factores psicológicos: actitudes y creencias

Esquizofrenia

Considerar la esquizofrenia un trastorno leve favorece el incumplimiento; por el contrario, el bienestar subjetivo lo disminuye^{10,116}. Una actitud negativa hacia la medicación, la vergüenza por tener que tomar un tratamiento y el estigma asociado se ha relacionado con una peor adherencia^{5,98,117}. Los pacientes que menos creen necesitar el tratamiento y aquellos que consideran que su beneficio es menor son menos adherentes y, por el contrario, es un factor positivo la percepción del beneficio de la medicación^{7,118}. Los pacientes adherentes muestran una tendencia a sentirse menos responsables de su enfermedad y tener más confianza en la eficacia de la medicación⁹¹. Un consenso de expertos encontró que uno de los predictores de falta de adherencia era «la creencia de que el medicamento no funciona»⁹⁰. Al estudiar a 103 pacientes con esquizofrenia u otros trastornos no afectivos se observó que el 31 % tenía una representación de su enfermedad influida de forma positiva por sus creencias espirituales y el 26 % de forma negativa; los pacientes adherentes participaban más en prácticas religiosas (al menos una vez al mes)¹¹⁹.

Trastorno bipolar

Las creencias del paciente sobre la enfermedad y el tratamiento son determinantes en la adherencia⁴⁰. El incumplimiento aumenta con la falta de conciencia de enfermedad o el no reconocimiento de su gravedad⁴¹. La percepción que tiene el paciente sobre la necesidad de medicación es un factor crucial³⁹. Mientras que algunos pacientes abandonan el tratamiento eutimizante porque echan en falta los

períodos de euforia, el temor a los episodios depresivos contribuye a la adherencia¹²⁰. La adherencia aumenta con la confianza en los médicos y con la ausencia de expectativas negativas hacia la medicación¹²¹. La baja adherencia pudo predecirse en pacientes bipolares que tenían dudas sobre la necesidad de tratamiento y preocupación sobre los efectos negativos^{73,122}. La no adherencia «tardía» ocurre cuando un paciente toma un medicamento durante años y, como se encuentra bien, comienza a cuestionarse su necesidad o a preocuparse por sus riesgos a largo plazo¹²³.

Depresión

El equilibrio entre la necesidad de tomar medicación y la preocupación por los efectos adversos influye en la adherencia¹²⁴. La desconfianza hacia los antidepresivos es mayor en jóvenes que nunca los han tomado, consideran sus síntomas leves y no tienen claros los factores relacionados con su depresión¹²⁴. Una serie de creencias erróneas dificulta la adherencia: pensar que los antidepresivos son adictivos, que alteran la personalidad y que los días que te encuentras bien puedes reducir el tratamiento¹²⁵.

Factores relacionados con la enfermedad

Esquizofrenia

Muchos estudios basados en métodos subjetivos y en la impresión clínica de los psiquiatras encuentran que un *insight* deficiente es un factor de riesgo de no adherencia^{5,126}. También se ha hallado esta relación en estudios que han usado MEMS, pero no en todos^{65-67,96}. Existe una asociación entre el *insight* y las actitudes positivas hacia la toma de antipsicóticos^{7,127}. La pérdida de *insight* está relacionada con el incumplimiento; de hecho, un consenso de expertos clasificó el bajo *insight* como el factor más importante que contribuye a la no adherencia^{90,128}. Las personas que tratan el estrés de su enfermedad minimizando sus síntomas y no aceptan estar enfermas están menos motivadas para tomar la medicación⁹². Un

estudio no encontró relación entre adherencia y falta de *insight*; justificó este hallazgo por la inclusión de pacientes más adherentes que puede haber influido en los resultados⁹¹. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con esquizofrenia sufre anosognosia, una falta de comprensión de su condición causada por un daño anatómico del cerebro que conlleva una falta de visión de la necesidad de tratamiento¹²⁹.

En relación con los síntomas psicóticos, el contenido de ideación delirante hace que los pacientes con delirios de persecución y envenenamiento sean más reacios a la medicación y aquellos con delirios de grandeza no vean la necesidad de medicación¹⁰. En un primer ingreso, la mayor intensidad de los delirios y la suspicacia en la evaluación basal se asoció a falta de adherencia durante los dos años posteriores, pero en relación con la gravedad global de la sintomatología psicótica los datos no son concluyentes^{5,130}. El efecto de los síntomas negativos sobre la adherencia no está claro¹⁰. Los pacientes adherentes muestran más síntomas negativos, pero no se encontró asociación entre adherencia y síntomas positivos¹³¹. La sintomatología negativa grave que afecta a la capacidad del paciente para atender sus cuidados básicos puede afectar al cumplimiento⁹⁵. En un consenso de expertos se consideró que tanto los síntomas psicóticos persistentes, que interfieren en la comprensión de la necesidad de medicación, como los síntomas negativos, que afectan a la capacidad de toma de dicha medicación, pueden influir en la adherencia⁹⁰. El uso del MEMS permitió describir la gravedad de la psicopatología como una de las dos variables asociadas a la no adherencia⁶⁵. Al analizar las razones subjetivas de no adherencia en pacientes con esquizofrenia grave, se vio que no consideraban la prevención de recaídas un factor importante para el cumplimiento⁹⁷. Por el contrario, otro estudio no halló una relación pronóstica entre la gravedad de los síntomas y adherencia, lo que los autores justifican por la inclusión de pacientes más adherentes en el estudio, que puede haber influido en la adherencia global⁹¹. Se ha descrito la afectación neurocognitiva como un factor asociado al incumplimiento¹³².

Si bien algunos estudios señalan el consumo de alcohol y drogas como un factor de riesgo para el incumplimiento, otros, empleando MEMS, no encuentran dicha relación^{5,9,10,65,66,90,96,98,99}. Los pacientes con patología dual (consumo de sustancias y esquizofrenia) tienen más probabilidad de ser no adherentes que los pacientes con esquizofrenia sola. Aunque algún estudio no asoció el incumplimiento a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, otros sí lo hicieron^{65,66,96}. El incumplimiento previo es un factor de riesgo para nuevos incumplimientos^{5,90}. Un predictor de la adhesión futura fue una buena adherencia en el mes anterior a la evaluación basal⁹. La no adherencia en una exacerbación aguda de esquizofrenia está asociada con no adherencia en los seis meses posteriores¹³³.

Trastorno bipolar

El incumplimiento es mayor en fase prodrómica, durante y en la recuperación de los episodios maníacos^{51,102}. Son más incumplidores los pacientes con predominio de episodios maníacos que aquellos en los que predominan los depresivos, y el riesgo aumenta con la gravedad de los síntomas maníacos^{39,51}. En general se evidencia un peor cumplimiento en los pacientes con síntomas psicóticos, aunque también se han descrito excepciones^{35,51,104,112}. Es más probable que los individuos con trastorno bipolar y síntomas mixtos sean menos adherentes y tengan mayor tendencia a suspender los medicamentos por eventos adversos¹³⁴. Muchos pacientes con trastorno bipolar sufren anosognosia; el daño anatómico afecta al cerebro del 40 % de los pacientes y les impide ver la necesidad de tratamiento, lo que constituye un factor importante de falta de adherencia¹²⁹. La adherencia con estabilizadores del ánimo es del 65,5 % en los pacientes con abuso de sustancias frente al 82,5 % de los pacientes sin consumo de tóxicos¹³⁵. La dependencia del alcohol influye en la adhesión al tratamiento de pacientes con trastorno bipolar; se han asociado los síntomas maníacos y el consumo de alcohol con falta de adherencia^{73,102}. La comorbilidad con un trastorno de la personalidad también



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

puede afectar al cumplimiento³⁸. Los trastornos del grupo B, especialmente el histriónico, son los que se asocian a una peor adherencia^{35,51}. Se puede producir un incumplimiento no intencional por déficits neuropsicológicos¹³⁶.

Depresión

La depresión favorece la no adherencia al producir apatía, dificultad de concentración y desesperanza, pero la percepción de gravedad favorece el cumplimiento^{57,113}. Al comienzo de la enfermedad la no adherencia se relaciona con efectos secundarios y con la percepción de que la medicación no es efectiva. Con el paso del tiempo la no adherencia aumenta cuando el paciente mejora y cree que no necesita la medicación o no tolera los efectos secundarios; también influyen el temor de adicción o cambios de personalidad¹³⁷. La mejoría de los síntomas incrementa el incumplimiento: los varones dejan de tomar la medicación cuando mejora su funcionamiento ocupacional, social o familiar y las mujeres cuando mejora el funcionamiento familiar^{112,138}. Los individuos extrovertidos con alta puntuación en búsqueda de sensaciones tienen peor cumplimiento^{54,139}. El olvido de la medicación, el abuso de sustancias, la frecuencia de síntomas somatomorfos y la comorbilidad médica son factores de incumplimiento^{140,141}. Los trastornos de personalidad pueden influir en la adherencia¹⁴². La no adherencia a antidepresivos predice una adhesión un 20 % menor en episodios posteriores¹⁴³.

Factores relacionados con la medicación

Esquizofrenia

Lacro et al.⁵ no encontraron evidencia de que la gravedad de los efectos adversos augure problemas de adherencia; sin embargo, otros estudios sí lo han hecho^{97,98}. La presencia de efectos adversos, actuales y pasados, se ha asociado a una actitud negativa hacia los antipsicóticos y a una peor adherencia¹⁴⁴. La razón principal descrita por pacientes esquizofrénicos ambulatorios para la no adhe-

rencia son los efectos adversos¹⁴⁵. Un consenso de expertos consideró la preocupación asociada a los efectos secundarios persistentes (especialmente aumento de peso en mujeres y sedación excesiva) un factor importante en la adherencia⁹⁰. En pacientes con un primer episodio de esquizofrenia los efectos extrapiramidales aumentan la probabilidad de suspender la medicación durante el primer año de tratamiento¹³². Otro estudio de 81 pacientes con esquizofrenia encontró que el 70 % de ellos experimenta efectos adversos importantes, lo que contribuye a la pérdida de dosis¹⁴⁶. De 51 pacientes con enfermedad mental grave que tomaban antipsicóticos, más del 40 % de hombres y el 15 % de mujeres abandonaron el tratamiento en algún momento debido a efectos secundarios sexuales¹⁴⁷. Dos estudios describieron que los pacientes adherentes experimentan más eventos adversos; sin embargo, otros factores hicieron que estos pacientes fuesen adherentes a pesar de los efectos secundarios^{91,131}. En este sentido, no se constató una relación entre los efectos secundarios experimentados y la omisión de dosis¹⁴⁸. La tolerabilidad subjetiva a los antipsicóticos varía de un paciente a otro²⁹. La carga percibida de efectos secundarios en relación con la percepción de beneficios del tratamiento puede tener un impacto negativo en la adhesión de algunos individuos⁹⁰.

La falta de eficacia frente a síntomas psicóticos negativos puede constituir un factor de riesgo para la no adherencia⁹⁰. Los antipsicóticos tienen un inicio del efecto demorado, posterior a la aparición de efectos adversos; así, las recaídas tras abandonos no ocurren inmediatamente, sino semanas o meses después, y muchos pacientes en remisión no relacionan su estado con la medicación¹⁰. La complejidad de la pauta de medicación se ha descrito como un factor asociado a la adherencia^{5,10,25}. Algunos estudios que emplean MEMS han asociado la complejidad de la pauta con el incumplimiento, pero otros no^{65,66,96,149}. La reducción de la toma de medicación a una vez al día ha demostrado mejorar las tasas de cumplimiento¹⁴⁹.

Respecto a un mayor cumplimiento con los antipsicóticos atípicos frente a los clásicos, los resultados

con controvertidos o la diferencia es mínima^{5,30,90,99}. Conviene recordar que los atípicos, al igual que los clásicos, tienen efectos adversos que contribuyen negativamente a la adherencia⁹⁰. En un análisis de 63 214 pacientes no mejoró la adhesión con el uso de agentes atípicos, excepto con clozapina, fármaco con el que los pacientes mostraban altas tasas de adherencia, probablemente por una eficacia superior o por la necesidad de una estrecha vigilancia⁹³. La vía de administración se ha estudiado como factor contribuyente a la adherencia^{5,30}. La mayoría de los estudios señala un mayor cumplimiento con el uso de inyectables de larga duración y menores tasas de recaídas y hospitalizaciones^{18,25,66}. Sin embargo, la prescripción de una medicación depot no asegura por sí misma la adherencia y debe ir acompañada de un diálogo con el paciente sobre la adherencia y los beneficios personales asociados¹⁵⁰.

En el marco legislativo actual de la prescripción por especialidades farmacéuticas genéricas, el paciente, cada vez que acude a la oficina de farmacia, puede recibir un medicamento con envases o formas galénicas diferentes, lo que puede crear confusión¹⁵¹. Comienzan a aparecer en la literatura trabajos que demuestran el impacto negativo de la falta de isoapariencia en la adherencia. Un estudio de 1017 pacientes en Cataluña ha demostrado una menor adherencia con comprimidos de olanzapina (varias presentaciones no isoaparentes) que con cápsulas, de las que solo existe una presentación comercial¹⁵².

Trastorno bipolar

Los efectos secundarios de la medicación son un factor predictor de la adherencia, sobre todo en el caso del litio¹⁰². Los pacientes con trastorno bipolar atribuyen la no adherencia a olvidos en la toma de medicación y a los efectos secundarios¹⁵³. El aumento de peso y los efectos cognitivos parecen ser los que más afectan al cumplimiento¹⁰³. Cuando los pacientes pueden clasificar el orden de los factores que conducen a la falta de adherencia (otros además de los efec-

tos secundarios), no se encuentra una asociación entre efectos secundarios y adherencia¹⁵⁴. Es más, una encuesta europea de más de 3000 pacientes encontró que los efectos secundarios solo ocupan el séptimo lugar en la lista de preocupaciones sobre el tratamiento¹⁵⁵. La falta de conocimiento sobre el manejo de los efectos secundarios más que su aparición parece ser lo que condiciona la adherencia⁴¹. Pacientes con trastorno bipolar que no están satisfechos con la calidad y cantidad de información que reciben acerca de sus medicamentos tienen niveles de adherencia más bajos¹⁵⁶. El conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento en pacientes en tratamiento con litio se relaciona de forma positiva con la adherencia¹⁵⁷. Los medicamentos que producen pocos efectos secundarios del tipo deterioro cognitivo, aumento de peso, temblores y sedación se relacionan con una mayor adherencia¹⁵⁸. La combinación de varios medicamentos se asocia a un peor cumplimiento, pero se ha visto mejor adherencia en pacientes que tienen dos eutimizantes frente a los que solo tienen uno, lo que puede explicarse por la mejoría alcanzada con un tratamiento más intensivo y porque los clínicos prescriben un tratamiento más complejo a pacientes que consideran tendrán mayor adherencia^{51,106}. De hecho, los pacientes muestran mayor adherencia a los medicamentos que reducen la gravedad de los episodios depresivos¹⁰³. La adherencia no ha mejorado con la introducción de nuevos fármacos atípicos^{40,159}.

Depresión

Cuando se informa a los pacientes sobre los efectos adversos y se discute con ellos la manera de resolver los problemas, aumenta la adherencia¹⁶⁰. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) parecen tener un mejor perfil de efectos secundarios que los antiguos tricíclicos, pero no que los nuevos compuestos tricíclicos y heterocíclicos¹⁶¹. De hecho, el 59 % de los pacientes que toman ISRS refieren efectos secundarios, y la disfunción sexual es el más importante¹⁶². La discontinuación de la toma de antidepresivos cuando el paciente se siente mal es habitual por las expe-



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

riencias negativas y la intolerancia a los efectos secundarios, como aumento de peso y ansiedad, ambos predictores de abandono de los ISRS¹⁶³. Algún estudio no ha mostrado diferencias entre los ISRS, pero un metanálisis con 26 000 pacientes encontró que el escitalopram y la sertralina son los mejor tolerados y con los que se muestra una adherencia mayor^{164,165}.

Factores relacionados con el médico y la asistencia sanitaria

Esquizofrenia

La relación terapéutica deficiente es un factor de riesgo para el incumplimiento⁵. Es importante tanto el interés que muestre el médico por el paciente como la psicoeducación e información a pacientes y familiares sobre su enfermedad y tratamiento¹⁶⁶. Aunque todos los pacientes tenían una buena relación con sus médicos, los pacientes adherentes confiaban más en ellos y esperaban un mayor beneficio del tratamiento⁹¹. El 41 % de los pacientes considera importante una relación positiva con los médicos para una buena adherencia⁹⁷. Es más, una «relación positiva con el personal clínico» es un predictor de buena adherencia; por el contrario, «las dificultades en la construcción de una alianza terapéutica» y la «pobre relación médico-paciente» figuran como predictores de falta de adherencia⁹⁰. Una relación positiva con el personal clínico y el cumplimiento de los objetivos vitales fueron dos predictores importantes de adherencia a antipsicóticos en un estudio de un año de duración¹⁶⁷. Una pobre relación médico-paciente es un factor de riesgo para la no adherencia¹⁶⁸. Si los profesionales se centran en aspectos positivos de la medicación, en la mejora del *insight* y en el fomento de una relación terapéutica positiva con los pacientes y cuidadores, se mejora la adherencia¹²⁷. Cuando se evaluaron los aspectos subjetivos asociados al cumplimiento en pacientes esquizofrénicos, la buena relación con el médico fue el segundo factor en importancia, seguido de la eficacia percibida del tratamiento⁹⁷. Un menor contacto terapéutico con el paciente y una

inadecuada planificación para el período posterior al alta hospitalaria favorecen la falta de adherencia⁵. Además, las dificultades de acceso a los servicios sanitarios pueden ser un factor de riesgo para la no adherencia^{29,146}.

Trastorno bipolar

La adherencia se relaciona con la fuerza de la alianza terapéutica, que se asocia con menos actitudes negativas hacia la medicación y menor percepción del estigma de enfermedad^{169,170}. Es hasta cuatro veces más frecuente una relación negativa con el clínico en los pacientes no adherentes⁴⁰. La adherencia al tratamiento con litio mejora en mayor medida con la alianza terapéutica que con el conocimiento sobre la medicación¹⁷¹. Por otro lado, las barreras para el acceso al tratamiento dificultan la adherencia¹⁷².

Depresión

Una relación de confianza con el paciente que busque su colaboración favorece la adherencia¹⁷³. El coste económico es otro factor que debemos tener en cuenta al valorar el incumplimiento⁵³.

Factores relacionados con la familia y la sociedad

Esquizofrenia

Una barrera común a la adherencia es la falta de apoyo familiar y social^{98,168}. Se ha relacionado vivir solo y un entorno con deficientes cuidados con el incumplimiento^{5,29}. Igualmente, un apoyo social y familiar insuficiente son factores que contribuyen al incumplimiento en pacientes con un primer episodio psicótico¹⁷⁴. Son predictores de no adherencia una situación de vida caótica o desorganizada, problemas financieros, problemas logísticos y con la vivienda; por el contrario, son predictores de buena adherencia disponer de apoyo familiar y social⁹⁰. Una mayor actividad social también es predictor de buena adherencia⁹. La educación y el apoyo de la familia favorecen un mayor cumplimiento y me-

jores resultados¹⁷⁵. Sin embargo, si bien vivir con otras personas generalmente tiene efectos protectores, también puede convertirse en un factor de riesgo para el incumplimiento si las relaciones interpersonales son estresantes¹⁰. Si existe una percepción social negativa de la enfermedad, el paciente puede querer evitar todo lo relacionado con esta, incluyendo su tratamiento¹⁰. No obstante, los ingresos hospitalarios son acontecimientos que condicionan el mayor estigma social, así que la estigmatización será mayor en los pacientes incumplidores¹⁷⁶.

Trastorno bipolar

El apoyo social y familiar influye en la adherencia desde el inicio del tratamiento de un primer episodio¹⁷⁴. Una mayor carga de los cuidadores conlleva una peor adherencia y evolución de la enfermedad¹⁷⁷. El estigma social también contribuye al incumplimiento⁵¹. En una muestra de 100 pacientes con trastorno bipolar, el grupo adherente tenía menos problemas de salud, más recursos frente al estrés, creían que sus propios comportamientos controlaban su estado de salud y mostraban mayor satisfacción con su vida¹⁷⁸.

Depresión

Un factor que condiciona la adherencia es el estigma percibido¹¹³. El incumplimiento es mayor cuando la familia atribuye la depresión a problemas cognitivos y de comportamiento más que a causas biológicas; además, si el cuidador es el cónyuge la adherencia es mayor que si es otro familiar o amigo¹¹⁴.

ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA ADHERENCIA

No existe ninguna intervención para la mejora de la adherencia válida para todos los pacientes, por lo que es preciso establecer intervenciones individualizadas teniendo en cuenta las necesidades, creencias y factores de riesgo personales¹⁷⁹. La combinación de estrategias y las intervenciones

de mayor duración muestran mejores resultados¹⁸⁰⁻¹⁸². Las intervenciones deben realizarse dentro de un equipo multidisciplinar que incluya médico, enfermera, farmacéutico, psicólogo y asistente social¹⁸¹.

Estrategias educativas

Proporcionan información precisa y adaptada a cada paciente sobre el tratamiento: cómo tomar y almacenar los medicamentos, qué hacer si se olvida una dosis, posibles efectos adversos, tiempo de latencia hasta el inicio del efecto, por qué es necesario tomar los medicamentos y previsión de tiempo de mantenimiento para evitar recaídas¹⁷⁹. La información debe ser clara y sencilla: la utilización de planillas horarias con información visual suele resultar de gran utilidad. Se recomienda ofrecer información de forma repetida si es preciso y valorar periódicamente las preocupaciones del paciente sobre su medicación¹⁷⁹. En pacientes con esquizofrenia las intervenciones educativas parecen ser necesarias pero no suficientes para mejorar la adherencia; sin embargo, cuando se emplea una combinación de estrategias educativas, de modificación del comportamiento y medidas afectivas, aumenta la adherencia y mejora la alianza terapéutica^{182,183}. En pacientes con depresión, el uso de mensajes educativos donde se recuerda el tiempo que tiene que transcurrir hasta que los antidepresivos empiezan a tener efecto, que hay que tomar la medicación todos los días, cómo resolver dudas sobre los antidepresivos y que no hay que abandonar la medicación sin antes consultar con el médico permite mejorar la adherencia al tratamiento¹⁶⁰.

Estrategias dirigidas al paciente y a su entorno

Permitir que el paciente participe y se implique en las decisiones sobre su tratamiento puede ser determinante para la adherencia. Es necesario consensuar los fármacos, dosis y pauta; adaptar el tratamiento a sus rutinas; mostrar disponibilidad



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

para resolver dudas sobre los efectos adversos y posponer el tratamiento hasta conseguir un consenso, siempre que la enfermedad lo permita^{179,184,185}. La implicación de la familia y cuidadores es especialmente importante en pacientes con trastorno mental debido a que los propios síntomas (como la apatía, depresión o falta de conciencia de enfermedad) y los déficits cognitivos dificultan el cumplimiento¹⁸⁶. Se recomienda que familiares y cuidadores conozcan los fármacos, las pautas posológicas y los posibles efectos adversos¹⁷⁹. En pacientes con déficit neurocognitivo, de memoria y con pautas de medicación compleja, puede ser útil usar pastilleros que organizan la medicación por días y tomas¹⁷⁹.

Estrategias dirigidas al tratamiento

Es conveniente la simplificación del régimen terapéutico utilizando siempre que sea posible la monoterapia, que, además de facilitar la adherencia, evita el riesgo de efectos adversos y de interacciones farmacológicas^{18,179,186}. Se puede simplificar el régimen terapéutico reduciendo tanto el número de fármacos como el número de dosis con la utilización de formulaciones de liberación controlada. El uso de fluoxetina semanal para la depresión ha demostrado ser eficaz para mejorar la adherencia¹⁸⁷. El tratamiento de mantenimiento con inyecciones intramusculares de antipsicóticos de acción prolongada es una estrategia para manejar la falta de adherencia a antipsicóticos orales^{180,188,189}. En pacientes con incumplimiento no intencional puede ser útil un recordatorio de la cita para la administración del inyectable. El uso de formulaciones depot supone una serie de ventajas, como proporcionar al clínico información precisa de la adherencia, conseguir el contacto regular con el equipo, facilitar la detección rápida del incumplimiento y posibilitar una intervención temprana¹⁸⁹⁻¹⁹¹. En un estudio donde se compararon los antipsicóticos depot con las formulaciones orales, los pacientes expresaron actitudes negativas hacia los fármacos depot, por la pérdida de autonomía y la preocupación por el dolor de la inyección¹⁹².

Estrategias psicosociales

Pueden ser psicoeducativas, terapia de grupo, terapia cognitiva, entrevista motivacional, intervenciones conductuales y una combinación de estas³⁰. La psicoeducación, tanto individual como grupal o familiar, sigue siendo la intervención más utilizada en pacientes con trastorno mental^{51,182}. En los trastornos psicóticos estas intervenciones psicoeducativas muestran poco efecto sobre la adherencia si se aplican solo a los pacientes; para obtener buenos resultados tienen que ir acompañadas de intervenciones conductuales y cognitivas que modifiquen las actitudes y el comportamiento de los pacientes hacia la adherencia^{30,193}. Las intervenciones combinadas y con mayor duración en el tiempo consiguen mejores resultados¹⁹³. Las estrategias que incluyen elementos psicoeducativos, como adaptar el esquema terapéutico a los hábitos del paciente, han demostrado ser eficaces para aumentar la adherencia¹⁸⁴.

Estrategias basadas en las nuevas tecnologías

Existe una variedad de estrategias que permiten dar apoyo a los deterioros cognitivos, de atención y de memoria o a pacientes que carecen de una rutina en la toma de medicamentos. Estas incluyen el envío de mensajes cortos de texto (SMS) o de correos electrónicos, recordatorios telefónicos, contadores de pastillas, pastilleros electrónicos y teléfonos inteligentes¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. En pacientes ambulatorios con esquizofrenia, el envío diario de recordatorios SMS durante tres meses mejoró la adherencia de los pacientes, así como los síntomas negativos o cognitivos y la actitud hacia la medicación, pero la mejoría disminuía cuando finalizaba la intervención¹⁹⁷. En una encuesta realizada a pacientes en tratamiento con antipsicóticos para valorar la viabilidad y aceptabilidad de enviar SMS para recordar la toma de medicación tras el alta hospitalaria, los SMS fueron aceptados por la mayoría de los encuestados¹⁹⁶. En una intervención en 558 pacientes ambulatorios con medicación antipsicótica llevada a cabo en Finlandia, donde se evaluó la satisfacción

de los pacientes al recibir SMS durante 12 meses para fomentar la adherencia, un 72 % de los pacientes estaba satisfecho con los SMS recibidos y un 62 % los consideró útiles¹⁹⁸. El problema es que los recordatorios enviados diariamente pueden originar lo que se conoce como «fatiga de alarmas»: el paciente se vuelve insensible a ellos y deja de tomar la medicación¹⁸⁴. En un ensayo en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, se empleó un monitor de medicación electrónico (Med-eMonitor®) que recuerda al paciente que tome la medicación mediante una alarma, advierte al paciente si está tomando el medicamento equivocado o a la hora incorrecta y a través de un módem alerta a personal externo de fallos en la toma de los medicamentos según lo prescrito para que se ponga en contacto telefónico con el paciente, lo que permite una intervención conductual más rápida¹⁹⁹.

Otras estrategias de apoyo

Una intervención relacionada con la farmacia en pacientes con esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y trastorno bipolar consistió en organizar pastilleros semanales, realizando una sesión educativa sobre cómo rellenar el pastillero, enviando recordatorios al paciente previos a la fecha de re-

cogida de medicación en la farmacia y avisando a los médicos si los pacientes no recogían la medicación. Se observó un aumento significativo de la tasa de posesión de la medicación a los 6 y 12 meses de iniciar el estudio, pero sin diferencias en los resultados clínicos²⁰⁰. En un ensayo en pacientes con esquizofrenia, el uso de apoyos ambientales como señales, listas de control, alarmas y la organización de las pertenencias en el hogar tras visitas semanales de un terapeuta mejoraron el funcionamiento de los pacientes y la adherencia a la medicación antipsicótica²⁰¹. Las estrategias de refuerzo consisten en ofrecer al paciente incentivos que faciliten la adherencia. En salud mental esto ha demostrado estimular la asistencia a sesiones de tratamiento, consultas médicas, la abstinencia de fumar y el abuso de drogas^{202,203}. El uso de pequeños incentivos económicos tras recibir la inyección de antipsicótico depot mejoraba la adherencia^{204,205}. Se ha realizado una evaluación económica en el Reino Unido para conocer el impacto de ofrecer un incentivo económico de 15 libras por cada inyección de antipsicótico depot recibida. Se ha estimado un coste adicional por paciente de 982 libras para aumentar la adherencia un 20 % y de 2950 libras para conseguir una buena adherencia (el 95 % de las dosis pautadas)²⁰⁶.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapman SCE, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:446-52.
2. Julius RJ, Novitsky JR, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2009;15:34-44.
3. Kronish IM, Edmondson D, Li Y, Cohen BE. Posttraumatic stress disorder and medication adherence: results from the Mind Your Heart Study. *J Psychiatr Res* 2012;46:1595-99.
4. Giner J, Cañas F, Olivares JM, Rodríguez A, Burón JA, Rodríguez-Morales A, et al. Treatment adherence in schizophrenia. A comparison between patient's, relative's and psychiatrist's opinions. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:386-92.
5. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892-909.
6. Dilla T, Ciudad A, Álvarez M. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:275-84.
7. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:200-18.
8. Ward A, Ishak K, Proskorovsky I, Caro J. Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clin Ther* 2006;28:1912-21.
9. Novick D, Haro JM, Suárez D, Pérez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109-13.
10. Fleischbacher WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:10-3.
11. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
12. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 443-68.
13. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408-14.
14. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, García P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:692-9.
15. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886-91.
16. San L, Bernardo M, Gómez A, Martínez P, González B, Peña M. Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients. *Nord J Psychiatry* 2013;67:22-9.

17. Bodén R, Brandt L, Kieler H, Andersen M, Reutfors J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 2011;133:36-41.
18. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. *CNS Spectrums* 2007;12:21-6.
19. Witt K, Van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* 2013;8:e55942.
20. Svestka J, Bitter I. Nonadherence to antipsychotic treatment in patients with schizophrenic disorders. *Neuroendocrinol Lett* 2007;28:95-116.
21. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst SR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006;67:453-60.
22. Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Barnes TR, Jones PB, et al. Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:191-6.
23. Leutch S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:3-8.
24. Tacchi MJ, Scott J. The cost and consequences of inadequate treatment. In: Tacchi MJ, Scott J, editors. *Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2005. p. 9-15.
25. Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *J Psychiatr Pract* 2005;11:369-78.
26. Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, Dosreis SC, Steinwachs DM, Guallar E, et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1159-68.
27. Nordentoft M. Prevention of suicide and attempted suicide in Denmark: epidemiological studies of suicide and intervention studies in selected risk groups. *Dan Med Bull* 2007;54:306-69.
28. Llorca P. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008;161:235-47.
29. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1121-8.
30. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:437-52.
31. King D, Knapp M, Patel A, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, et al. The impact of non-adherence to medication in patients with schizophrenia on health, social care and societal costs. Analysis of the QUATRO study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23:61-70.
32. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2305-12.
33. Marcus SC, Olfson M. Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:173-80.
34. Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184:509-16.
35. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DE. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55:264-9.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

36. Lage MJ, Hassan MK. The relationship between antipsychotic medication adherence and patient outcomes individuals diagnosed with bipolar disorder: a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 2016;8:7.
37. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *J Affect Disord* 2010;127:77-83.
38. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-55.
39. Keck P, McElroy S, Strakowski SM, Stanton S, Kizer D, Balistreri T, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:292-7.
40. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:167-72.
41. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry* 2002;63:384-90.
42. Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord* 1990;18:259-66.
43. Gianfrancesco FD, Sajatovic M, Rajagopalan K, Wang RH. Antipsychotic treatment adherence and associated mental health care use among individuals with bipolar disorder. *Clin Ther* 2008;30:1358-74.
44. Ruengorn C, Sanichwankul K, Niwatananun W, Mahatnirunkul S, Pumpaisalchai W, Patumanond J. A risk-scoring scheme for suicide attempts among patients with bipolar disorder in a Thai patient cohort. *Psychol Res Behav Manag* 2012;5:37-45.
45. Ugarte A, Martínez-Cengotitabengoa M, Alberich S, Sáenz M, Karim M, González-Pinto A. Adherence and depression in bipolar patients with suicidal risk. In 5th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders. Istanbul, Turkey. *Bipolar Disord* 2012;14(Suppl 1):S132.
46. López-Castroman J, Baca-García E, Oquendo MA. Trastorno bipolar. ¿Qué efecto tiene el cumplimiento terapéutico en el riesgo de conductas suicidas? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009;2:42-8.
47. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl 2):S72-5.
48. González-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006;8:618-24.
49. Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 1998;2:15-7.
50. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996;153:993-1000.
51. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:24-31.
52. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalisation and costs. *Psychiatr Serv* 2001;52:805-11.
53. Touriño R. La adherencia en los trastornos afectivos. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria* 2009;9:49-63.

54. Cohen NL, Ross EC, Bagby RM, Farvolden P, Kennedy SH. The 5-factor model of personality and antidepressant medication compliance. *Can J Psychiatry* 2004;49:106-13.
55. Donoghue J, Hylan T. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;179:S9-17.
56. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005;165:2497-503.
57. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
58. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010;16:34-45.
59. Velligan DI, Lam Y-WF, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006;32:724-42.
60. De las Cuevas C, Sanz EJ. Métodos de valoración de la adherencia al tratamiento psiquiátrico en la práctica clínica. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud* 2016;7:25-30.
61. Sajatovic M, Velligan D, Weiden PJ, Valenstein M, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res* 2010;69:591-9.
62. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 2010;32:438-47.
63. Ellison JC, Dufresne RL. A review of the clinical utility of serum clozapine and norclozapine levels. *Ment Health Clin* 2015;5:68-73.
64. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21:1074-90.
65. Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christense B. The use of electronic (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:229-37.
66. Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res* 2009;107:213-7.
67. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129-33.
68. Nakonezny P, Byerly MJ. Electronic monitoring of antipsychotic medication adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of its reliability and predictive validity. *Psychiatry Res* 2008;157:259-63.
69. Kane JM, Perlis RH, DiCarlo LA, Au-Yeung K, Duong J, Petrides G. First experience with a wireless system incorporating physiologic assessments and direct confirmation of digital tablet ingestions in ambulatory patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e533-40.
70. Cassidy CM, Rabinovitch M, Schmitz N, Joober R, Malla A. A comparison study of multiple measures of adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:64-7.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

71. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatric Serv* 2007;58:1187-92.
72. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005;43:1203-7.
73. Copeland LA, Zeber JE, Salloum IM, Pincus HA, Fine MJ, Kilbourne AM. Treatment adherence and illness insight in veterans with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:16-21.
74. Gray R, Leese M, Bindman J, Becker T, Burti L, Gournay K, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia. European multicentre randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;189:508-14.
75. De las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol* 2015;15:121-9.
76. American Pharmacists Association. Improving medication adherence in patients with severe mental illness. *Pharmacy Today* 2013;19:69-80.
77. Byerly MJ, Naconezy PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;100:60-9.
78. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:119-24.
79. Hogan TP, Awad AG, Eastwood MR. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983;13:177-83.
80. Rodríguez MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008;40:413-7.
81. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, et al. Rating of Medication Influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:297-310.
82. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health* 1999;14:1-24.
83. De las Cuevas C, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, González-Lorenzo M, Pérez-Ramos J, Sanz EJ. Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:140-6.
84. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-7.
85. Dolder CR, Lacro JP, Warren KA, Golshan S, Perkins DO, Jeste DV. Brief evaluation of medication influences and beliefs: development and testing of a brief scale for medication adherence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:404-9.
86. Pomykacz B, Mao M, Weiss RD, Teter CJ. A review of brief medication-adherence instruments used in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2007;15:259-63.

87. Van Putten T, May PR. Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:477-80.
88. Voruganti LNP, Awad AG. Personal evaluation of transitions in treatment (PETIT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:37-46.
89. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, et al. Development of the ASK-20 Adherence Barrier Survey. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2127-38.
90. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1-46.
91. Linden M, Godemann F, Gaebel W, Kopke W, Muller P, Muller-Spahn F, et al. A prospective study of factors influencing adherence to a continuous neuroleptic treatment program in schizophrenia patients during 2 years. *Schizophr Bull* 2001;27:585-96.
92. Aldebot S, Mamani A. Denial and acceptance coping styles and medication adherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:580-4.
93. Valenstein M, Blow F, Copeland L, McCarthy J, Zeber J, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004;30:255-64.
94. Insel K, Morrow D, Brewer B, Figueredo A. Executive function, working memory, and medication adherence among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61:102-7.
95. Rodríguez A. El paciente esquizofrénico y su enfermedad como factores determinantes en el cumplimiento terapéutico. En: Cañas F, Roca M, editores. *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Médica; 2007. p. 109-17.
96. Nakonezny PA, Byerly MJ. Electronically monitored adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a comparison of first- vs. second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 2006;82:107-14.
97. Loffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer M. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:105-12.
98. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Han X, Pyne JM, Thapa P, et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:211-6.
99. Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology* 2006;187:229-36.
100. Weiden P, Mackell J, McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-7.
101. Oehl M, Hummer W, Fleischhacker W. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;407:83-6.
102. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:95-105.
103. Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care* 2007;45:545-52.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

104. Sajatovic M, Bauer MS, Kilbourne AM, Vertrees JE, Williford W. Self reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2006;57:56-62.
105. Vega P, Alonso M, Alberich S, Barbeito S, Ruiz de Azúa S, Ugarte M, et al. Why do bipolar men not comply with treatment? The Spanish CIBERSAM data. *Eur J Psychiatr* 2009;23:63-9.
106. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2007;58:855-63.
107. Frank E, Prien RF, Kupfer DJ, Alberts L. Implications of non compliance on research in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:37-42.
108. Sajatovic M, Elhaj O, Youngstrom EA, Bilali SR, Rapport DJ, Ganocy SJ, et al. Treatment adherence in individuals with rapid cycling bipolar disorder: results from a clinical-trial setting. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:412-4.
109. Fleck DE, Keck PE Jr, Corey KB, Strakowski SM. Factors associated with medication adherence in African American and white patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:646-52.
110. Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Sondergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract* 2004;21:623-9.
111. Akerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M, Von Knorring L, Ekselius L. Identification of primary care patients at risk of non adherence to antidepressant treatment. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:379-86.
112. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Waltère D, Katrien DB, Sangeleer M. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:36-42.
113. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS. Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. *Psychiatr Serv* 2001;52:1615-20.
114. Sher I, McGinn L, Sirey JA, Meyers B. Effects of caregivers' perceived stigma and causal beliefs on patients' adherence to antidepressant treatment. *Psychiatr Serv* 2005;56:564-9.
115. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-8.
116. Karow A, Czekalla J, Dittmann RW, Schacht A, Wagner T, Lambert M, et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:75-80.
117. Hui C, Chen E, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu C. Detection of non-adherent behaviour in early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:446-51.
118. Perkins DO, Johnson JL, Hamer RM, Zipursky RB, Keefe RS, Centorrino F, et al. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophr Res* 2006;83:53-63.
119. Borrás L, Mohr S, Brandt P-Y, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bul* 2007;33:1238-46.
120. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:866-9.
121. Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2004;65:966-74.

122. Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord* 2009;116:51-5.
123. Colom F, Vieta E. Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:161-3.
124. Aikens JE, Nease DE, Klinkman MS. Explaining beliefs about the necessity and harmfulness of antidepressants. *Ann Fam Med* 2008;6:23-9.
125. Chakraborty K, Avasthi A, Kumar S, Grover S. Attitudes and beliefs of patients of first episode depression towards antidepressants and their adherence to treatment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:482-8.
126. Olfson M, Marcus SC, Wilk J, West JC. Awareness of illness and nonadherence to antipsychotic medications among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57:205-11.
127. Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, Robson D, Born A, Helm H, et al. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr Bull* 2006;32:786-94.
128. Staring ABP, Van der Gaag M, Duivenvoorden HJ, Weiden PJ, Mulder CL. Why do patients with schizophrenia who have poor insight still take antipsychotics? Memory deficits as moderators between adherence belief and behavior. *J Psychiatr Pract* 2011;17:320-9.
129. Mental Illness Policy Org. Anosognosia is major reason why some individuals with severe psychiatric disorders often do not take their medications. 2011. Disponible en: <http://mentalillnesspolicy.org/medical/medication-noncompliance.html>. Última consulta: 23 de junio de 2016.
130. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:203-10.
131. Rettenbacher M, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss E, et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1211-8.
132. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002;57:209-19.
133. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Armitage TL, Thapa P. Guideline implementation and patient-tailoring strategies to improve medication adherence for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:74-80.
134. Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH, et al. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1932-9.
135. Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1172-6.
136. Martínez-Arán A, Scott J, Colom F, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Daban C, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1017-23.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

137. Aikens JE, Nease DE, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patients beliefs about medication. *Ann Fam Med* 2005;3:23-30.
138. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, Troyer W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 2: the influence of gender and type of impairment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34-7.
139. Ekselius L. Non-compliance with pharmacotherapy of depression is associated with a sensation seeking personality. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:273-378.
140. Bulloch AG, Adair CE, Patten SB. Forgetfulness: a role in non-compliance with antidepressant treatment. *Can J Psychiatry* 2006;51:719-22.
141. Keeley R, Smith M, Miller J. Somatoform symptoms and treatment nonadherence in depressed family medicine outpatients. *Arch Fam Med* 2000;9:46-54.
142. Holma IA, Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord* 2010;127:102-12.
143. Simon GE, Peterson Do, Hubbard R. Is treatment adherence consistent across time, across different treatments, and across diagnoses? *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:195-201.
144. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004;19:415-22.
145. Yamada K, Watanabe K, Nemoto N, Fujita H, Chikaraishi C, Yamauchi K, et al. Prediction of medication noncompliance in outpatients with schizophrenia: 2-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2006;141:61-9.
146. McCann TV, Boardman G, Clark E, Lu S. Risk profiles for non-adherence to antipsychotic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008;15:622-9.
147. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscius J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003;29:289-96.
148. McCann T, Clark E, Lu S. Subjective side effects of antipsychotics and medication adherence in people with schizophrenia. *J Adv Nurs* 2009;65:534-43.
149. Díaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004;65:354-60.
150. Patel MX, De Zoysa N, Bernadt M, David AS. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1548-56.
151. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de Agosto. Medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del estado para 2011. *Boletín Oficial del Estado* 2011;200.
152. Arranza B, Garrigab M, Buisanc E, X Bernardo M. Impact of changing the bioappearance of antipsychotic drugs on therapeutic adherence in patients with schizophrenia: CAPS Study. *Psiquiatr Biol* 2015;22:1-4.
153. Sajatovic M, Levin J, Fuentes-Casiano E, Cassidy KA, Tatsuoka C, Jenkins JH. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. *Compr Psychiatry* 2011;52:280-7.

154. Tacchi MJ, Scott J. Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2005.
155. Morselli PL, Elgie R; GAMIAN-Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I: global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265-78.
156. Bowskill R, Clatworthy J, Parham R, Rank T, Horne R. Patients' perceptions of information received about medication prescribed for bipolar disorder: implications for informed choice. *J Affect Disord* 2007;100:253-7.
157. Rosa AR, Marco M, Fachel JM, Kapczinski F, Stein AT, Barros HM. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:217-24.
158. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of Adverse Effects in Medication Nonadherence in Bipolar Disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:363-6.
159. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:232-41.
160. Woodward SC, Bereznicki BJ, Westbury JL, Bereznicki LR. The effect of knowledge and expectations on adherence to and persistence with antidepressants. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:761-8.
161. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparisons of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002791.
162. Rothschild A. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61:28-36.
163. Goethe J, Woolley S, Cardoni A, Woznicki B, Piez D. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:451-8.
164. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433-8.
165. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, Geddes JR, Higgins J, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
166. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. Therapeutic alliance, a stake in schizophrenia. *Encephale* 2009;35:80-9.
167. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD, Hay DP, Kinon BJ. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:97-104.
168. Masand PS, Narasimhan M. Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:47-56.
169. Zeber JE, Copeland LA, Good CB, Fine MJ, Bauer MS, Kilbourne AM. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;107:53-62.
170. Strauss JL, Johnson SL. Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res* 2006;145:215-23.
171. Lee S, Wing YK, Wong KC. Knowledge and compliance towards lithium therapy among Chinese psychiatric patients in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:444-9.



ADHERENCIA EN SALUD MENTAL

172. Sajatovic M, Biswas K, Kilbourne AK, Fenn H, Williford W, Bauer MS. Factors associated with prospective longterm treatment adherence among individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2008;59:753-9.
173. Schwenk TL, Evans DL, Laden SK, Lewis L. Treatment outcome and physician-patient communication in primary care patients with chronic, recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:1892-901.
174. Rabinovitch M, Bérchard-Evans L, Schmitz N, Joober R, Malla A. Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2009;54:2-35.
175. Valencia M, Rascon ML, Juárez F, Murrow E. A psychosocial skills training approach in Mexican out-patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2007;37:1393-402.
176. Giner J, Giner L, Carballo JJ. Factores relacionados con el entorno y el terapeuta. En: Cañas F, Roca M, editores. *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Médica; 2007. p. 118-27.
177. Perlick DA, Rosenheck MD, Clarkin JF, Maciejewski PK, Sirey J, Struening E, et al. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55:1029-35.
178. Darling CA, Olmstead SB, Lund VE, Fairclough JF. Bipolar disorder: medication adherence and life contentment. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22:113-26.
179. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE clinical guideline 76. 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG76>. Última consulta: 7 de marzo de 2014.
180. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
181. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2005;29:40-8.
182. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:389-99.
183. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:20-6.
184. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62.
185. Salvador L, Melgarejo M. ¿Cómo puede mejorarse el cumplimiento? Estrategias para incentivar el cumplimiento terapéutico. En: Salvador L, Melgarejo M, editores. *Cumplimiento terapéutico. El gran reto de la medicina del siglo XXI*. Barcelona: Ars Médica; 2002. p. 69-102.
186. Hernández E, Acosta FJ, Hernández JL. Estrategias de intervención para mejorar la adherencia. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria* 2009;9:95-105.
187. De Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:43-7.
188. Benabarre A, Castro P, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Murru A, et al. Efficacy and safety of long-acting injectable risperidone in maintenance phase of bipolar and schizoaffective disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;37:143-7.
189. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1171-80.

190. Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:9-14.
191. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J. La Adherencia en la esquizofrenia y otras psicosis. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria* 2009;9:29-46.
192. Patel MX, De Zoysa N, Bernadt M, David AS. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1548-56.
193. Barkhof E, Meijer CJ, Sonnevile LMJ, Linszen DH, Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. A review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012;27:9-18.
194. Beebe LH, Smith K, Crye C, Addonizio C, Strunk DJ, Martin W, et al. Telenursing intervention increases psychiatric medication adherence in schizophrenia outpatients. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2008;14:217-24.
195. El-Mallakh P, Findlay J. Strategies to improve medication adherence in patients with schizophrenia: the role of support services. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1077-90.
196. Bogart K, Wong SK, Lewis C, Akenzua A, Hayes D, Prountzos A, et al. Mobile phone text message reminders of antipsychotic medication: is it time and who should receive them? A cross-sectional trust-wide survey of psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry* 2014;14:15.
197. Montes JM, Medina E, Gómez-Beneyto M, Maurino J. A short message service (SMS)-based strategy for enhancing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:89-95.
198. Kannisto KA, Adams CE, Koivunen M, Katajisto J, Välimäki M. Feedback on SMS reminders to encourage adherence among patients taking antipsychotic medication: a cross-sectional survey nested within a randomised trial. *BMJ Open* 2015;5:e008574.
199. Velligan DI, Mintz J, Maples N, Xueying L, Gajewski S, Carr H, et al. A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:999-1007.
200. Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J, et al. Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2009;37:727-36.
201. Velligan DI, Diamond PM, Mintz J, Maples N, Li X, Zeber J, et al. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:483-93.
202. Burton A, Marougka S, Priebe S. Do financial incentives increase treatment adherence in people with severe mental illness? A systematic review. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010;19:233-42.
203. Carey KB, Carey MP. Enhancing the treatment attendance of mentally ill chemical abusers. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1990;21:205-9.
204. Priebe S, Yeeles K, Bremner S, Lauber C, Eldridge S, Ashby D, et al. Effectiveness of financial incentives to improve adherence to maintenance treatment with antipsychotics: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f5847.
205. Highton-Williamson E, Barnicot K, Kareem T, Priebe S. Offering financial incentives to increase adherence to antipsychotic medication: the clinician experience. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:120-7.

ADHERENCIA EN SALUD MENTAL



206. Henderson C, Knapp M, Yeeles K, Bremner S, Eldridge S, David AS, et al. Cost-effectiveness of financial incentives to promote adherence to depot antipsychotic medication: economic evaluation of a cluster-randomised controlled trial. PLoS One 2015;10:e0138816.

ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

María Jesús Cuéllar Monreal
Emilio Monte Boquet

Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO Y RESULTADOS CLÍNICOS

En el campo del trasplante de órganos los resultados a corto plazo van mejorando continuamente. Sin embargo, la mejora de resultados a largo plazo sigue siendo un reto, y las tasas de supervivencia en los pacientes trasplantados van disminuyendo gradualmente a lo largo del tiempo.

Uno de los principales factores de riesgo «modificables», directamente relacionado con el fracaso del trasplante, es la falta de adherencia al tratamiento^{1,2}. Este tratamiento suele ser complejo, ya que, además de los inmunosupresores, incluye toda la medicación concomitante necesaria para prevenir y tratar el elevado número de comorbilidades que pueden estar presentes en este tipo de pacientes.

En este capítulo nos referiremos a la adherencia inadecuada a la medicación, aunque, por supuesto, la falta de adherencia es un concepto más amplio que incluye desviaciones de un adecuado

seguimiento clínico y de las recomendaciones de estilo vida.

Es difícil conocer la adherencia real a la medicación en los pacientes trasplantados, pues la mayoría de los estudios en este campo tienen limitaciones metodológicas sustanciales, como utilizar diseños transversales que no permiten evaluar los cambios a lo largo del tiempo o presentar un sesgo de selección de pacientes, ya que los no adherentes son menos propensos a participar en la investigación o a seguir los procedimientos del estudio si consienten, mientras que los pacientes adherentes, que suelen participar, son precisamente aquellos que no necesitan la intervención. Por otra parte, existen pocos estudios que comparen directamente tasas de adherencia entre diferentes poblaciones de trasplante.

A pesar de estas limitaciones, existen estudios recientes que estiman la adherencia al tratamiento de los pacientes trasplantados. El metanálisis de Dew et al.³ estima la prevalencia de la falta de adherencia a los inmunosupresores en los receptores de órganos sólidos en un 22,6 % de pacientes/año. En un



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

estudio posterior, en 2011, De Bleser et al.⁴ estimaron que las tasas de incumplimiento, según el método de evaluación empleado, oscilaban entre el 23,9 y el 70 % en pacientes con trasplante de hígado, pulmón y cardíaco.

Por tipo de trasplante, diversos estudios muestran que en trasplante renal los porcentajes de falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor varían ampliamente, entre el 2 y el 67 %^{3,5,6}, mientras que en los pacientes con trasplante hepático las cifras oscilan entre el 15 y el 46,6 %^{6,7}. Tasas similares se han descrito para pacientes con trasplante cardíaco (entre el 20 y el 38,5 %^{6,8}) y con trasplante pulmonar, con una incidencia del 19 al 25 % de pacientes/año³ o tasas de no adherencia de hasta un 38,5 %^{4,6}.

Esta gran variabilidad puede atribuirse a la discrepancia en los métodos utilizados para evaluar la adherencia y a las distintas definiciones del concepto «falta de adherencia» en los diferentes estudios.

Sobre la falta de adherencia a la medicación concomitante, los datos son más escasos. Se piensa que esta es todavía más alta que a los inmunosupresores, pero la evidencia al respecto actualmente es todavía insuficiente. De Bleser et al. sí identificaron diferencias entre la falta de adherencia a los inmunosupresores y al tratamiento concomitante, y es significativamente mayor a este último. Estos datos sugieren que los pacientes son claramente conscientes de la relevancia de los inmunosupresores en su salud y, en cambio, atribuyen menos importancia al resto de su tratamiento⁴.

Como ya se ha comentado, la adherencia, sobre todo al tratamiento inmunosupresor, es primordial para la supervivencia del injerto a largo plazo. La falta de adherencia se ha relacionado con un mayor riesgo de episodios de rechazo agudo; de hecho, se ha estimado que contribuye al 20 % de los episodios de rechazo agudo tardío y al 16 % de pérdidas de injerto dentro de la población general de trasplante⁹⁻¹².

Otros datos sugieren que alrededor del 60 % de los rechazos agudos tardíos entre los pacientes con trasplante de corazón e hígado se deben a la baja adherencia a la terapia inmunosupresora⁶. También se ha relacionado directamente con una menor supervivencia del trasplante cardíaco a los dos años¹³. Y en trasplante de pulmón se ha asociado la falta de adherencia, tanto temprana como tardía, con una supervivencia más corta que en los pacientes adherentes¹⁴.

Por otro lado, existe cada vez mayor evidencia del impacto de la falta de adherencia en el rechazo mediado por anticuerpos^{10,15}.

Además de ocasionar peores resultados en salud, y precisamente por ello, la falta de adherencia también incrementa los costes de la atención sanitaria, pues supone un mayor número de visitas de seguimiento y pruebas, menor productividad de los pacientes y, por supuesto, puede conducir a un retrasplante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima el impacto económico de la falta de adherencia a la medicación en el trasplante de órganos sólidos en 15-100 millones de dólares anuales¹⁶.

En resumen, la falta de adherencia afecta a casi la mitad de los pacientes con trasplante de órganos, con evidentes consecuencias negativas sobre la función del injerto y la supervivencia del paciente.

Así pues, la adherencia en los pacientes trasplantados nunca se debe asumir. Es más, parece que en general existe una tendencia a sobrestimarla, perdiendo así oportunidades importantes de intervención, cuando uno de los objetivos del seguimiento del paciente trasplantado debe ser el logro de la adhesión a su tratamiento y a las recomendaciones clínicas.

Sin embargo, en la práctica clínica es poco frecuente trabajar con un enfoque sistemático para identificar y tratar la falta de adherencia en el campo del trasplante.

MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE LA ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

La falta de adherencia se puede definir como «la desviación del régimen de tratamiento prescrito, suficiente como para poner en peligro los resultados en salud esperados»¹⁰. Ante una reconocida falta de adherencia, Lieber et al.² plantean una pregunta clave: ¿qué grado de comportamiento no adherente conduce a resultados negativos clínicamente significativos? Y se puede añadir otra: ¿se podría considerar permitir ligeras variaciones de un tratamiento prescrito siempre que no afecten realmente a los resultados clínicos?

Actualmente, no se conoce qué porcentaje exacto de incumplimiento es suficiente para ocasionar resultados clínicos negativos en el campo del trasplante de órganos. Y esto se debe en parte a la gran variabilidad en la medición de la adherencia en los pacientes trasplantados, que introduce un factor de confusión cuando se analizan los datos publicados al respecto. Esta variabilidad se debe a:

- Los métodos usados para estimar la adherencia: la mayoría de los estudios utiliza un solo método (cuando se recomienda la combinación de varios métodos de evaluación para mejorar la sensibilidad) y los métodos empleados rara vez miden todas las dimensiones de la adherencia (la toma, el momento y la dosis).
- La utilización de diferentes cuestionarios o escalas de información referida por el paciente.
- Los criterios de falta de adherencia utilizados: dosis perdidas, olvidos o alteración de la pauta al menos una vez al mes (toma de la medicación 2-2,5 horas más tarde al menos una vez al mes; pérdida de al menos el 10 % de las dosis o de al menos el 20 % de las dosis, etc.).
- El medicamento empleado en los estudios: inmunosupresores frente a no inmunosupresores, diferente inhibidor de la calcineurina (tacrolimús o ciclosporina), formas de liberación prolongada con una única

dosis diaria frente a formas de liberación rápida o diferentes presentaciones de micofenolato.

- El diseño del estudio: si es multicéntrico o se realiza en un solo centro (con sus características específicas), el ámbito de estudio por los distintos sistemas de salud (el de Estados Unidos es muy diferente a los de Europa) o si se trata de un metanálisis (mayor grado de evidencia).

Por lo tanto, es primordial disponer de métodos de evaluación precisos y validados que nos permitan conocer el grado de adherencia de los pacientes y determinar este umbral mínimo de adherencia. Todo esto es necesario para el desarrollo de intervenciones que mejoren la adherencia a la medicación y garantizar así los mejores resultados de salud en los pacientes trasplantados.

En la actualidad no existe un patrón de oro y, como en otras patologías crónicas, se utilizan tanto métodos de medición directa de adherencia (terapia observada y la determinación de los niveles de fármaco/metabolito) como métodos indirectos (registros de dispensación, recuento de medicación, sistemas de monitorización electrónica o informes del paciente).

Aunque las medidas directas son claramente más precisas, también pueden resultar más molestas para el paciente y costosas para el sistema de salud. Sin embargo, la determinación de niveles plasmáticos de los inmunosupresores, y sobre todo de la variabilidad de estos niveles, constituye un método de medida útil y robusto de la adherencia y factible en la práctica clínica^{17,18}.

Entre los métodos indirectos, también más subjetivos, se incluyen fundamentalmente los cuestionarios que cumplimentan los pacientes para informar de su adherencia o escalas de autoevaluación.

Las escalas de autoevaluación más utilizadas y validadas para la estimación de la adherencia al tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados son¹⁰:



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

- **Escala de adherencia al tratamiento inmunosupresor** o *Immunosuppressant Therapy Adherence Scale* (ITAS). Estima la frecuencia con la que los pacientes no han sido adherentes a la medicación en los últimos tres meses. En los estudios de validación de esta escala se demostró la correlación positiva entre los ítems de la escala y las concentraciones plasmáticas de los inmunosupresores, y una relación inversa con la incidencia del rechazo. La escala consta de 4 ítems con 4 posibles respuestas. El valor mínimo es de 0 puntos e indica muy baja adherencia y el valor máximo e de 12 puntos es indica adherencia perfecta¹⁹ (figura 1).
- **Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación** o *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), **adaptado para su uso en pacientes trasplantados**. Breve cuestionario de 6 preguntas que se realizan directamente al paciente sobre su hábito en la toma de medicación²⁰ (figura 2).
- **Escala para la evaluación basal de la adherencia a los medicamentos inmunosupresores** o *Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale* (BAASIS). Escala para la evaluación de la adherencia a la medicación inmunosupresora en pacientes adultos trasplantados. Examina los hábi-

Figura 1 | Escala para la medición de la adherencia al tratamiento inmunosupresor (*Immunosuppressant Therapy Adherence Scale* [ITAS], traducción de la escala original validada).

1. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia olvidó tomar la medicación inmunosupresora?	A	B	C	D
2. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia fue menos estricto en relación con las instrucciones sobre la toma de los inmunosupresores?	A	B	C	D
3. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia dejó de tomar sus medicamentos inmunosupresores porque se encontraba peor?	A	B	C	D
4. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia dejó de tomar sus medicamentos inmunosupresores por los motivos que fuese?	A	B	C	D

Puntuación:

- A. Nunca: 3 puntos.
- B. A veces (0-20 % de las veces): 2 puntos.
- C. Con frecuencia (21-50 % de las veces): 1 punto.
- D. Más de la mitad de las veces: 0 puntos.

Figura 2 | Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (*Simplified Medication Adherence Questionnaire* [SMAQ]) adaptado para su uso en pacientes trasplantados.

Cuestionario de adherencia del paciente con el tratamiento (SMAQ)

El presente cuestionario se refiere al grado de cumplimiento que usted hace del tratamiento inmunosupresor que le ha prescrito el médico para su trasplante. Por favor, responda a todas las preguntas indicando la opción que crea conveniente en cada caso. Por favor, recuerde que sus respuestas son confidenciales y conteste de la forma más sincera posible. Muchas gracias

1. ¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?

- Sí
- No

2. En caso de sentirse mal, ¿ha dejado de tomar la medicación alguna vez?

- Sí
- No

3. En alguna ocasión, ¿se ha olvidado de tomar la medicación?

- Sí
- No

4. Durante el fin de semana, ¿se ha olvidado de alguna toma de medicación?

- Sí
- No

5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?

- Ninguna vez
- 1 a 2 veces
- 3 a 5 veces
- 6 a 10 veces
- Más de 10 veces

6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?

Días: _____



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

Figura 3 Escala original Basel para la evaluación de la adherencia a los medicamentos inmunosupresores (*Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale* [BAASIS]).

1. ¿Recuerda no haber tomado sus medicamentos inmunosupresores (nombrar los medicamentos) alguna vez en las últimas semanas?
2. ¿Se ha saltado varias dosis consecutivas de sus medicamentos inmunosupresores en las últimas 4 semanas?
3. ¿Recuerda haber tomado sus medicamentos inmunosupresores con más de 2 horas de diferencia respecto del horario prescrito en las últimas 4 semanas?
4. ¿Ha reducido la cantidad prescrita de sus medicamentos inmunosupresores durante las últimas 4 semanas?
 Sí / No

¿Puede decirme con qué frecuencia ocurrió esto?

- Nunca
- 1 vez al mes
- Cada 2 semanas
- Cada semana
- Más de 1 vez por semana
- Cada día

Puntuación:

Nunca: 0 puntos; 1 vez al mes: 1 punto; cada 2 semanas: 2 puntos; cada semana: 3 puntos; más de 1 vez por semana: 4 puntos; cada día: 5 puntos.

tos del paciente en la toma de medicación durante las últimas cuatro semanas. Recoge información sobre el retraso en las tomas (> 2 horas desde el tiempo prescrito), toma de dosis inferiores a las prescritas o descansos terapéuticos¹⁰ (figura 3).

- El BAASIS comprende 4 preguntas con una escala de 6 puntos. Los pacientes con alguna respuesta diferente a «nunca» en cualquiera de las 4 preguntas se consideran «no adherentes».
- **Escala de barrera para la adherencia al tratamiento inmunosupresor** o *Immunosuppressant Therapy Barrier Scale* (ITBS). Esta escala validada permite identificar barreras para la toma de medicación inmunosupresora; es decir, permite conocer los motivos por los que los pacientes no son adherentes a su tratamiento.
- La escala original consta de 13 ítems con 5 posi-

bles respuestas. El último punto hace referencia a la omisión de dosis por motivos económicos (coste del tratamiento para el paciente), por lo que tendría menor impacto en España. Incluso algunos autores consideran que se podría obviar este último ítem²¹. Los 8 primeros hacen referencia a barreras incontrolables, ya que evalúan actitudes respecto a las dificultades para la adherencia como algo impuesto y externo al paciente. Los 4 ítems restantes hacen referencia a barreras controlables, puesto que dependen propiamente del paciente (figura 4).

Los valores que toman la escala conjunta van de 12 a 60, de 8 a 40 en la subescala de barreras incontrolables y de 4 a 20 en la de barreras controlables, significando los valores mínimos una menor presencia de barreras²².

Figura 4 | Escala de barrera para la adherencia al tratamiento inmunosupresor (*Immunosuppressant Therapy Barrier Scale* [ITBS]).

1. Tengo que tomar los medicamentos inmunosupresores demasiadas veces al día	A	B	C	D	E
2. Tengo que tomar demasiadas cápsulas o pastillas de los medicamentos inmunosupresores en una sola vez	A	B	C	D	E
3. No podría asegurar que los medicamentos inmunosupresores me estén ayudando	A	B	C	D	E
4. Me salto dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando voy de viaje	A	B	C	D	E
5. Me salto dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando estoy deprimido	A	B	C	D	E
6. No estoy seguro de cómo debo tomar los medicamentos inmunosupresores	A	B	C	D	E
7. No entiendo cuándo tengo que tomar los medicamentos inmunosupresores	A	B	C	D	E
8. Con frecuencia se me acaban o me quedo sin medicamentos inmunosupresores	A	B	C	D	E
9. Me resulta difícil acordarme de tomar los medicamentos inmunosupresores	A	B	C	D	E
10. Me salto una dosis, cuando creo que tengo efectos secundarios, de los medicamentos inmunosupresores	A	B	C	D	E
11. A veces me salto una dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando me siento bien	A	B	C	D	E
12. Me salto dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando salgo de la rutina	A	B	C	D	E
<p>Puntuación: A. Completamente en desacuerdo: 1. B. En desacuerdo: 2. C. Normal: 3. D. De acuerdo: 4. E. Completamente de acuerdo: 5.</p>					



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

Se ha comprobado que las medidas individuales de adherencia tienen menor sensibilidad, por lo que en el contexto de un programa de seguimiento de adherencia de los pacientes se recomienda implementar una estrategia de evaluación combinada, que incluya un método directo y objetivo como los niveles plasmáticos de fármaco y su variabilidad, y completar la evaluación con métodos indirectos como estas escalas de autoevaluación del paciente y el informe del equipo médico^{2,10}.

FACTORES DE RIESGO DE MALA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Una vez constatado que existe un problema de adherencia en los pacientes trasplantados, resulta evidente que se deben desarrollar intervenciones de prevención y de modificación de esta conducta. Para ello será necesario conocer y comprender qué factores contribuyen o son determinantes para esta mala adherencia.

La falta de adherencia tiene una naturaleza multidimensional y es el resultado de la compleja interacción de diversos factores, que la OMS agrupa en cinco dimensiones^{1,10}.

Factores sociodemográficos

En relación con la edad, ser menor de 25 años y sobre todo la etapa de la adolescencia constituyen un factor de riesgo de incumplimiento¹.

Los adolescentes tienen preocupaciones relacionadas con la pubertad y los cambios en su cuerpo debido a la terapia inmunosupresora. En esta etapa los padres van permitiendo que los adolescentes asuman la responsabilidad sobre la administración de su tratamiento. Sin embargo, Fredericks et al., utilizando como método de evaluación la variabilidad de los niveles plasmáticos del inmunosupresor, encontraron que la adherencia al tratamiento no guarda relación con la percepción de los padres acerca de las habilidades de autogestión de

sus hijos adolescentes, el grado de conocimiento del régimen terapéutico y la preparación general para responsabilizarse de su tratamiento. En este grupo de pacientes, otro factor de riesgo de mala adherencia y malos resultados de salud es su transición desde las unidades clínicas pediátricas a las de adultos²³.

También la edad avanzada y el déficit sensorial o cognitivo asociado suponen un factor de riesgo de mala adherencia al tratamiento¹⁰.

En cuanto a la influencia del sexo, si bien diversos estudios clínicos efectuados con pacientes trasplantados apuntan a que el sexo femenino está relacionado con una menor adherencia a las prescripciones médicas, en la mayoría de ellos no se ha demostrado una correlación directa entre la adherencia y el sexo del paciente¹⁰.

Otros factores sociodemográficos que afectan al paciente trasplantado son la situación económica y el bajo nivel educativo. El nivel de estudios completado por un receptor de trasplante se asocia con efectos variables en cuanto a comportamientos y resultados. Se ha sugerido que un mayor nivel educativo se relaciona con un mayor nivel socioeconómico, lo que a su vez podría facilitar la coordinación de la atención médica, con efectos positivos sobre la adherencia al tratamiento. Sin embargo, varios estudios han observado que el nivel de estudios no es un factor de predicción fiable de buena o mala adherencia¹⁰.

Más bien se debe hablar del grado de alfabetización en salud, entendido como el grado en que las personas son capaces de obtener, procesar y comprender la información básica sobre su patología y su tratamiento, necesario para tomar decisiones apropiadas referentes a su salud. La alfabetización en salud se ha asociado con la mayor supervivencia a largo plazo del trasplante²⁴.

No obstante, el nivel de alfabetización en salud tampoco se equipara a la comprensión de pala-

bras específicas relacionadas con el campo de los trasplantes. Así, Gordon y Wolf comprobaron que, aunque la mayoría de los pacientes con trasplante renal incluidos en su estudio (91 %) demostró una adecuada educación en salud, el 81 % de ellos no reconoció al menos un término relacionado con el trasplante²⁵.

Por otra parte, los pacientes trasplantados requieren un alto nivel de atención sanitaria, y la falta de un adecuado soporte familiar y social constituye un factor de riesgo de incumplimiento. Se ha constatado que los pacientes con un buen soporte social tienen una mayor probabilidad de adherencia a un régimen de múltiples fármacos después de un trasplante. Este aspecto es especialmente relevante en la población pediátrica, en la que la atención del cuidador (recordatorios, verificación de la toma de medicación, etc.) se ha correlacionado significativamente con mayores tasas de adherencia al tratamiento²⁶.

Factores relacionados con el paciente

Un estado de salud deteriorado, con peor función física y deterioro cognitivo (por ejemplo, como consecuencia de una encefalopatía hepática en pacientes trasplantados de hígado), son factores de riesgo de baja adherencia. Pero sobre todo influye en la adherencia una percepción negativa del paciente de su estado de salud.

También pueden influir de forma negativa determinados valores, conocimientos y creencias previas al trasplante.

Respecto al perfil de los pacientes no adherentes a su tratamiento, se han descrito tres tipos de pacientes²⁷:

- **Incumplidor accidental:** se trata de un paciente relativamente mayor, que está convencido de la eficacia del tratamiento y de la necesidad de tomarlo, pero que a menudo sufre olvidos y despistes.
- **Incumplidor invulnerable:** es un paciente relativamente joven, con menor nivel educativo, que

lleva poco tiempo en tratamiento y está poco convencido de su eficacia, por lo que no calibra las consecuencias de una mala adherencia.

- **Incumplidor decidido:** hace referencia a un paciente con mayor nivel educativo, que recibe el tratamiento ya durante mucho tiempo y tiene una posición intermedia en cuanto a su eficacia. Es un paciente que decide no cumplir.

Se ha comprobado que una mala adherencia al tratamiento en pacientes en lista de espera del trasplante es un factor predictor de falta de adherencia también después del trasplante (riesgo tres veces superior)²⁸.

De igual modo, la historia previa de abuso de sustancias se ha visto como un potente predictor de mala adherencia al tratamiento¹. En concreto, en pacientes con trasplante hepático, la historia de alcoholismo reciente pretrasplante se ha asociado con mayores tasas de recaída en el alcoholismo y peor adherencia al tratamiento²⁹.

Factores relacionados con el tratamiento

El bajo grado de satisfacción del paciente con su tratamiento es también un factor de riesgo de incumplimiento. Esta insatisfacción puede estar determinada por la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios percibidos y la percepción de interferencia del tratamiento en su vida diaria (necesidad de cambios en el estilo de vida, mayor complejidad del tratamiento, mayor número de comprimidos y tomas diarias, tratamientos que consumen mucho tiempo y requieren un alto nivel de organización o un alto grado de motivación, etc.)^{5,16,30}.

Además, la mejor adherencia que muestran los pacientes trasplantados que están más satisfechos con su tratamiento se ha relacionado con una mayor calidad de la atención proporcionada³⁰.

También influye de forma negativa la baja percepción de la necesidad del tratamiento (o incluso la percepción de que el tratamiento en absoluto es necesari-



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

rio), el mayor número de episodios de rechazos en los dos primeros meses después del trasplante y el mayor tiempo transcurrido desde el trasplante. De Geest et al. concluyen que la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor se incrementa de forma continua entre los seis meses y los tres años después del trasplante en todos los trasplantes de órgano sólido (renal, hepático, cardíaco y pulmonar)²⁸.

Factores relacionados con la propia enfermedad

La percepción del paciente de su propia enfermedad y la reacción psicológica negativa o la angustia que experimenta ante una enfermedad crónica también condicionan un mal cumplimiento del tratamiento, así como un sentimiento de malestar general, trastornos depresivos y trastorno de estrés postraumático.

En el paciente trasplantado la ansiedad ante el rechazo y las complicaciones, aunque pueden ser positivas para su autogestión, también pueden exacerbar la identidad enferma y la fatiga del tratamiento, lo cual puede conllevar consecuencias negativas para el paciente²⁴.

Factores vinculados con el sistema sanitario y con la relación del paciente con el equipo sanitario

La relación del paciente con el equipo de salud es determinante para una correcta adherencia. En este sentido, la falta de empatía por parte de los profesionales sanitarios, la falta de confianza o la existencia de problemas de comunicación entre el paciente y el clínico pueden constituir un problema.

En cuanto a la accesibilidad al sistema sanitario, si bien la información disponible es muy escasa, destacan como principales factores de riesgo de falta de adherencia la mayor distancia al centro de trasplante, el ámbito rural y las dificultades de transporte.

Asimismo, las características del centro de trasplante, como la falta de recursos para la educación al paciente y su seguimiento, y sobre todo la falta de evaluación de la adherencia de forma sistemática pueden condicionar una peor adherencia.

Un problema añadido pueden ser las deficiencias en la planificación del alta hospitalaria en cuanto a coordinación y falta de información. De ahí la importancia de disponer de programas de conciliación e información al paciente sobre su medicación en el momento del alta hospitalaria como garantía de la continuidad de atención farmacéutica desde el hospital de forma coordinada con las estructuras de atención primaria³¹.

Algunos de estos factores de riesgo no son modificables (edad, tiempo desde el trasplante, etc.), pero otros sí lo son, como las variables psicosociales del paciente o las características del centro de trasplante. Y precisamente son estos factores modificables los que se asocian más frecuentemente con las razones mencionadas por los pacientes para la falta de adherencia, de modo que es fundamental disponer de herramientas validadas para trabajar e intervenir sobre estos factores.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

A continuación, se describen algunas estrategias para mejorar la adherencia actuando sobre los factores de riesgo anteriormente mencionados.

Factores sociodemográficos

La adherencia al tratamiento es menor en los adultos jóvenes. Existe una etapa especialmente crítica, coincidiendo con la adolescencia y la transferencia de su atención desde las unidades pediátricas a las de adultos. En esta etapa son necesarios programas de transición que ayuden a los adolescentes a un mejor cumplimiento, cuya implantación se ha asociado con una mejor adherencia a la medicación y a la asistencia clínica.

En estos programas se planifica la transición de modo que se realiza el cambio gradual, de padres al adolescente, de la responsabilidad de las tareas de gestión de la salud, incluida la asistencia a las consultas. Incorporan una educación específica sobre el régimen terapéutico (horarios y modo de administración, restricciones alimentarias, mantenimiento de dispositivos de administración específicos, etc.) y estrategias para recordar la toma de medicación, la simplificación de los tratamientos e incluso apoyo psicosocial para la adquisición de habilidades para una mayor independencia y autonomía en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento²³.

En el extremo opuesto se encuentran los pacientes mayores, muchos de los cuales presentan deficiencia visual o auditiva. Por este motivo, el profesional sanitario debe prestar especial atención a estos pacientes y conocer el método de comunicación más adecuado para cada uno de ellos. Así, ante un paciente con discapacidad auditiva, se debe hablar a un ritmo moderado, en un tono normal, disminuir los niveles de ruido ambiental, mantener el contacto visual y entregar material impreso o visualizar vídeos informativos. En cambio, los pacientes con pérdida visual están limitados en su capacidad de usar información escrita, de modo que se debe adaptar el material impreso a sus necesidades (como modificar el tamaño de fuente del texto). Además, se les puede orientar sobre la utilización de sistemas sencillos de rutina para almacenar y consumir medicamentos¹⁰.

Respecto a los problemas de alfabetización en salud, se ha identificado la educación de los pacientes como la intervención preventiva utilizada habitualmente en trasplantes que en mayor medida mejora la adherencia³². De hecho, el farmacéutico especialista en trasplantes tiene un papel crítico en la educación sobre medicamentos al paciente trasplantado. Se recomienda emplear un lenguaje sencillo con el paciente, hablar lentamente, dar información en pequeñas cantidades y apoyarse para la explicación en materiales educativos que

no dependan de la lectura, como las ayudas visuales basadas en el reconocimiento de iconos, formas y colores¹⁰.

El escaso apoyo social es potencialmente un factor de riesgo de incumplimiento modificable en el paciente trasplantado. La valoración del soporte familiar y social en el pretrasplante constituye un factor crítico en la determinación de la candidatura del paciente al trasplante y, ya después del trasplante, se deben establecer estrategias de intervención orientadas a cultivar este apoyo social y familiar, de modo que familiares, vecinos y amigos puedan ayudar al paciente con cualquiera de sus múltiples necesidades de la vida diaria, actividades y tareas domésticas. Aunque algunas de estas tareas puede que no estén directamente relacionadas con la adherencia, una ayuda sí puede reducir el estrés y la distracción del paciente, permitiéndole prestar la debida atención a las cuestiones relacionadas con su salud y su farmacoterapia¹⁰.

Sin embargo, también es importante tener en cuenta la necesidad de independencia del paciente. La pérdida de la identidad autosuficiente le puede generar sentimientos negativos, incluso síntomas depresivos. De hecho, algunos pacientes trasplantados prefieren no prolongar en exceso esta relación de apoyo y deciden reanudar su estilo de vida autosuficiente después de un tiempo razonable.

Por supuesto, además de la familia y el entorno más cercano, que proporcionan cuidados y sobre todo apoyo emocional, se puede ampliar la red a otros grupos de apoyo en relación con la atención sanitaria, entre los que se incluye el farmacéutico especializado en trasplantes, cuya ayuda puede resultar determinante.

Factores relacionados con el paciente

En el proceso de selección de los pacientes para el trasplante es esencial identificar lo antes posible a los pacientes con mayor riesgo de incumplimiento con el tratamiento y las indicaciones clínicas; por



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

lo tanto, resulta fundamental contar con protocolos establecidos de evaluación de la adherencia en ese momento.

Como parte del equipo sanitario que atiende al paciente trasplantado, el farmacéutico tiene un papel importante en la predicción de la baja adherencia, identificando creencias y actitudes que puedan influir de forma negativa y ayudando a los pacientes a reforzar los comportamientos positivos mediante entrevistas motivacionales³³.

El olvido no intencionado es un factor destacado en la falta de adherencia, lo que sugiere que las intervenciones para promover la memoria y la rutina del tratamiento pueden ser útiles para prevenir tales incidencias²⁴. Este tipo de intervenciones son muy efectivas en incumplidores accidentales, si bien tienen un efecto muy limitado en los pacientes incumplidores invulnerables y decididos²⁷.

En este sentido también pueden ser útiles las nuevas tecnologías. Las tecnologías móviles, como los teléfonos inteligentes o las tabletas, constituyen una herramienta muy útil y con enorme potencial para proporcionar apoyo individual a los pacientes. En este contexto, el número y posibilidades de las aplicaciones disponibles para estos dispositivos se han incrementado notablemente en los últimos años, de modo que, además de permitir la instalación de aplicaciones que funcionan como recordatorio de las tomas, pueden mostrar información sobre la adherencia e incluso exportar estos datos y compartirlos con los miembros de la familia o del equipo sanitario.

Free et al. llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar la efectividad de las intervenciones de salud basadas en la tecnología móvil y concluyeron que las intervenciones basadas en mensajes de texto aumentan la adherencia al tratamiento en algunas patologías crónicas y deberían considerarse para su inclusión en la atención al paciente³⁴. También Miloh et al., en su estudio acerca del efecto de los mensajes de texto sobre la adherencia en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con trasplante

hepático, concluyen que dicha intervención mejora la adherencia de los pacientes³⁵.

Aunque los resultados de estas investigaciones son alentadores, la evidencia sobre la efectividad de estas aplicaciones para mejorar la adherencia todavía es insuficiente. Son necesarios más estudios sobre intervenciones adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes^{14,34}.

En el caso de los incumplidores invulnerables, se hace necesario poner en práctica estrategias que promuevan cambios en sus conocimientos, creencias y actitudes. Este tipo de intervenciones son más complejas y pueden resultar difíciles de implementar en la práctica con determinados pacientes. Esta situación es todavía más acusada en el caso del paciente incumplidor decidido, por lo que se hace necesario invertir más tiempo con él y la participación conjunta de diferentes profesionales para un abordaje integral que lo haga partícipe de la toma de decisiones en cuanto a su tratamiento²⁷.

Factores relacionados con la terapia o el tratamiento

El tratamiento farmacológico y el resto de actividades relacionadas con la salud interfieren de forma considerable en las actividades diarias del paciente³⁶. Para mejorar su motivación será preciso implantar estrategias dirigidas a garantizar la percepción del paciente de la necesidad del tratamiento y a aumentar el grado de satisfacción con este.

Se debe proporcionar información al paciente sobre el objetivo a corto y a largo plazo del tratamiento, así como sobre las consecuencias de un mal cumplimiento, tratando de asegurar que el paciente asuma la eficacia del tratamiento y su necesidad.

El hecho de que se haya relacionado la mayor satisfacción del paciente con su tratamiento con una mejor adherencia tiene implicaciones significativas para la práctica clínica. Para mejorar esta satisfac-

ción se deben abordar aspectos como la efectividad, los efectos secundarios y la conveniencia¹⁶.

Se debe tratar de evitar o minimizar en lo posible la aparición de efectos adversos, modificando el tratamiento (sobre todo en función del diferente perfil de toxicidad de los inmunosupresores), suspendiendo medicamentos sin clara indicación terapéutica y proporcionando información al paciente para la correcta identificación y manejo de los efectos adversos en caso de aparición.

Es muy importante mantener una discusión abierta sobre las preferencias y prioridades individuales de cada paciente y hacerlo partícipe de las decisiones del plan de tratamiento y la selección del régimen más apropiado. Sobre todo se debe mejorar la conveniencia del tratamiento, mediante la simplificación de pautas y métodos de administración. Diversos estudios han demostrado que la dosificación única diaria y la reducción de la complejidad del tratamiento mejoran la adherencia. No obstante, no se debe perder de vista que, con la simplificación de la pauta de administración, un error de omisión de dosis podría tener mayor impacto en un régimen de administración única diaria que en el de varias dosis diarias^{1,37}.

Como se ha comentado anteriormente, la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor se incrementa de forma continua a medida que aumenta el tiempo desde el trasplante. Por lo tanto, es imprescindible monitorizar de forma sistemática el cumplimiento del paciente, para implementar precozmente las intervenciones necesarias.

Factores relacionados con la propia enfermedad

En el manejo de cualquier enfermedad crónica es esencial mejorar la autogestión del paciente y fomentar su autonomía para mejorar la adherencia. Sin embargo, sigue siendo un reto maximizar el empoderamiento y la autogestión del paciente sin exacerbar la carga del tratamiento y aumentar la percepción de la enfermedad.

Algunas intervenciones útiles en este aspecto pueden ser el aumento de la claridad de los consejos, apoyar la toma de decisiones del paciente, abordar la ansiedad de rechazo y minimizar la fatiga del tratamiento.

Jamieson et al. observaron que los receptores de trasplante de riñón están más motivados cuando comprenden la justificación de las tareas de autogestión y se sienten independientes y controlan su condición²⁴.

Factores relacionados con el sistema y equipo sanitario

Como parte de la atención del equipo sanitario y seguimiento a largo plazo del paciente, es necesario evaluar la adherencia de forma rutinaria y sistemática e identificar de forma precoz a aquellos con problemas de adherencia. Además de los métodos validados de evaluación de la adherencia anteriormente comentados (cuestionarios, registro de dispensaciones, variabilidad de niveles plasmáticos de fármaco, etc.), existen algunas «señales» que permiten identificar a los pacientes trasplantados con problemas de adherencia, como la respuesta inadecuada al tratamiento, la aceptación del paciente de la dificultad para cumplir el tratamiento y la cancelación o reprogramación de citas de forma frecuente¹.

El grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), en su guía de práctica clínica para el seguimiento y cuidado del paciente con trasplante renal, recomienda mejorar el cuidado de los pacientes con educación, prevención y evaluaciones periódicas para minimizar la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor. Asimismo, aconseja que todos los clínicos implanten esta recomendación también en las etapas de cuidado previas al trasplante³⁸.

En resumen, la estrategia ideal de intervención implicaría la evaluación continua de la adherencia de todos los pacientes trasplantados mediante la combinación de varios métodos y la identificación de aquellos con factores de riesgo de baja adherencia



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

Figura 5

Recomendaciones para la gestión de la falta de adherencia en el trasplante hepático.

1. Establecer una evaluación «basal» de la adherencia a la medicación en el momento de la inclusión del paciente en lista de espera para el trasplante:
 - Evaluar la capacidad previa del paciente para adherirse al régimen terapéutico
 - Las herramientas: escala de adherencia al tratamiento inmunosupresor (ITAS), cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ), cuestionario de identificación de barreras de adherencia a los medicamentos (IMAB-Q) (<https://www.uea.ac.uk/pharmacy/research/imab-q/quest>), escala de evaluación basal de la adherencia a los medicamentos inmunosupresores (BAASIS) (disponible mediante solicitud a los desarrolladores) u otros cuestionarios de autocomunicación validados
2. La no adherencia a un régimen inmunosupresor debe evaluarse como el «quinto signo vital» en cada consulta clínica tras el trasplante, de acuerdo con la evidencia de que es un factor de riesgo común e independiente para la obtención de resultados clínicos deficientes
3. Los niveles plasmáticos valle de los fármacos inmunosupresores relevantes se deben monitorizar regularmente (al menos cada 3 meses cuando el paciente esté estable) para evaluar la falta de adherencia a la medicación; en particular, una elevada variabilidad intraindividual inexplicable y las fluctuaciones inesperadas en los niveles valle de los inmunosupresores, administrados en una dosis fija, deben promover una discusión con el paciente acerca de la importancia de la adherencia al tratamiento
4. Mantener la alerta clínica sobre los indicadores de riesgo directos (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de fármaco, fluctuaciones en los niveles, frecuencia de prescripción, histórico de dispensaciones, etc.) e indirectos (por ejemplo, el estado mental, social o emocional, aparición de efectos adversos, etc.) de mala adherencia:
 - Evaluar la red de apoyo social del paciente y su estado emocional y mental (por ejemplo, utilizando cuestionarios disponibles)
 - Evaluar la frecuencia de prescripción del inmunosupresor propuesto
5. Utilizar diferentes métodos combinados para identificar objetivamente la adherencia (por ejemplo, cuestionarios, concentraciones de fármaco, etc.) durante la consulta clínica (nivel 2):
 - Discutir la mala adherencia con los pacientes y, si se considera pertinente, pasarles un cuestionario
6. Para mejorar la adherencia se deben administrar regímenes de medicación simplificados, tales como medicamentos en dosis fija y de administración una vez al día
7. En caso de aparición de eventos adversos, simplificar/modificar el tratamiento inmunosupresor, así como los fármacos concomitantes
8. Discutir cualquier sospecha de no adherencia de una manera abierta y sin prejuicios hacia el paciente
9. Junto con el paciente, identificar sus actuales obstáculos para mantener una correcta adherencia y desarrollar un plan de acción personalizado con soluciones específicas como, por ejemplo, el uso de pastilleros, sistemas electrónicos de recordatorio o intervenciones educativas y de apoyo psicológico del comportamiento
10. Junto con el paciente (y el resto del equipo asistencial), reevaluar los resultados de las intervenciones y ajustar la estrategia cuando sea necesario (por ejemplo, una mala adherencia residual)
11. Las intervenciones en cuanto al paciente deben centrarse principalmente en las técnicas de modificación de comportamiento, incluyendo la formación de los pacientes durante la estancia hospitalaria tras el trasplante sobre cómo tomar los medicamentos, proporcionando recordatorios de adherencia durante las consultas clínicas, etc. La información se debe proporcionar de un modo apropiado para el paciente (nivel 1)

al tratamiento, sobre los que desarrollar intervenciones específicas, más intensivas y personalizadas. De este modo se evitarían las intervenciones generalizadas, incluso en pacientes que no la necesitan, como el envío frecuente de mensajes de texto recordatorios o un seguimiento más frecuente, que podrían ser incluso contraproducentes y generar un sentimiento de frustración en el paciente.

Y puesto que los problemas de adherencia se consideran un riesgo crónico que se puede reducir y no un problema que se pueda solucionar con una única intervención, será necesario un seguimiento y reintervenciones continuas según se precise en cada caso.

A modo de ejemplo, en la figura 5 se recogen las recomendaciones de Neuberger et al.¹ para la gestión de la falta de adherencia en el trasplante hepático (que se podría adaptar a otros tipos de trasplante).

CONCLUSIÓN

Aunque generalmente se está de acuerdo en que la falta de adherencia a un régimen de medicación prescrita conduce a resultados negativos en los pacientes trasplantados, no existe una solución definitiva para las causas multifactoriales que la favorecen. De hecho, los estudios realizados suelen evaluar como objetivo primario la «mejora de la adherencia», pero no la eficacia de las intervenciones para mejorarla en cuanto a los resultados clínicos.

Como hemos visto, no existe consenso sobre el mejor sistema de evaluación de la adherencia en el paciente trasplantado, ni sobre la mejor estrategia para mejorarla. A falta de estudios definitivos que demuestren la efectividad de cada una de las posibles intervenciones, parece que la evaluación de los factores de riesgo individuales para identificar a los pacientes con mayor riesgo de incumplimiento y la combinación de diferentes estrategias de intervención (conductuales, educativas y emocionales) constituyen la opción más eficaz para mejorar la autogestión del paciente, la adherencia al tratamiento y, en última instancia, los resultados en los pacientes trasplantados.



ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

BIBLIOGRAFÍA

1. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017;101(Suppl 2):S1-56.
2. Lieber S, Helcer J, Shemesh E. Monitoring drug adherence. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:73-7.
3. Dew MA, DiMartini AR, De Vito A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for non-adherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007;83:858-73.
4. De Bleser L, Dobbels F, Berben L, Vanhaecke J, Verleden G, Nevens F, et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant patients assessed in various ways. *Transpl Int* 2011;24:882-91.
5. Alkatheri AA, Albekairy AM, Jarab A, Bustami R, Khalidi N, Alshaya A, et al. Medication adherence and treatment satisfaction among renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2016;21:270-8.
6. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:318-23.
7. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760-70.
8. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:549-62.
9. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schaub S, De Geest S. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005;18:1121-33.
10. Doyle IC, Maldonado AQ, Heldenbrand S, Tichy EM, Trofe-Clark J. Nonadherence to therapy after adult solid organ transplantation: a focus on risks and mitigation strategies. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:909-20.
11. Lalić J, Veličković-Radovanović R, Mitić B, Paunović G, Cvetković T. Immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Med Princ Pract* 2014;23:351-6.
12. Coglianese EE, Samsi M, Liebo MJ, Heroux AL. The value of psychosocial factors in patient selection and outcomes after heart transplantation. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:42-7.
13. White-Williams C, Collier M, Flattery M, Law k, Laxson C, Schlemm A, et al. The impact of non-compliance (NC) on survival after heart transplantation (HT): a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(Suppl):S145.
14. Castleberry AW, Bishawi M, Worni M, Erhunmwunsee L, Speicher PJ, Osho AA, et al. Medication nonadherence after lung transplantation in adult recipients. *Ann Thorac Surg* 2017;103:274-80.
15. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-99.
16. Albekairy AM, Alkatheri AM, Jarab A, Khalidi N, Althiab K, Aishaya A, et al. Adherence and treatment satisfaction in liver transplant recipients. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:1277-32.

17. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2013;58:824-34.
18. Christina S, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K. et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014;20:1168-77.
19. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns* 2005;59:13-20.
20. Ortega FJ, Sánchez J, Pérez MA, Pereira P, Muñoz MA, Lorenzo D; Grupo de Estudio Vatren. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología* 2011;31:690-6.
21. Durán MI, Lope T, Del Pino MR, Chicharro MC, Matilla E. Adherencia al tratamiento inmunosupresor en el paciente adulto con trasplante renal. *Enferm Nefrol* 2012;15:300-5.
22. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:181-8.
23. Fredericks EM, Magee JC, Eder SJ, Sevecke JR, Dore-Stites D, Shieck V, et al. Quality improvement targeting adherence during the transition from a pediatric to adult liver transplant clinic. *J Clin Psychol Med Settings* 2015;22:150-9.
24. Jamieson NJ, Hanson CS, Josephson MA, Gordon EJ, Craig JC, Halleck F, et al. Motivations, challenges, and attitudes to self-management in kidney transplant recipients: a systematic review of qualitative studies. *Am J Kidney Dis* 2016;67:461-78.
25. Gordon EJ, Wolf MS. Health literacy skills of kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2009;19:25-34.
26. Ingerski L, Perrazo L, Goebel J, Pai AL. Family strategies for achieving medication adherence in pediatric kidney transplantation. *Nurs Res* 2011;60:190-6.
27. Chapman J. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation* 2004;77:782-6.
28. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int* 2014;27:657-66.
29. Rustad JK, Stern TA, Prabhakar M, Musselman D. Risk factor for alcohol relapse following orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Psychosomatics* 2015;56:21-35.
30. Ortega F, Otero A, Crespo JF, Delgado JF, Borro JM, Cuervo J; Study Group Satisfy. Satisfaction and adherence with immunosuppressant treatment in renal transplant patients living with a working graft. *J Nephrol* 2013;26:297-305.
31. Poveda JL, Font I, Monte E. Aportación del farmacéutico en el cuidado del paciente trasplantado. *Farm Hosp* 2006;30:269-71.
32. Berben L, Bogert L, Leventhal ME, Fridlund B, Jaarsma T, Norekvål TM, et al. Which interventions are used by health care professionals to enhance medication adherence in cardiovascular patients? A survey of current clinical practice. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;10:14-21.
33. Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1597-607.

ADHERENCIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO



34. Free C, Phillips G, Galli L, Watson L, Felix L, Edwardss P, et al. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease management interventions for health care consumers: a systematic review. *PLoS Med* 2013;10:e1001362.
35. Miloh T, Annunziato R, Arnon R, Warshaw J, Parkar S, Suchy FJ, et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging. *Pediatrics* 2009;12:e844-50.
36. Xu J, Adeboyejo O, Wagley E, Aubrecht J, Song M-K, Thiry L, et al. Daily burdens of recipients and family caregivers after lung transplant. *Prog Transplant* 2012;22:41-8.
37. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:752-61.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.

ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

Aurora Fernández Polo¹
María Dolores Edo Solsona²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politécnic La Fe. Valencia.



ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

Las enfermedades raras son un problema importante para los pacientes que las padecen, sus familias y los especialistas sanitarios involucrados en su manejo. Además, causan problemas económicos, sociales y de salud que deben ser reconocidos y discutidos por la comunidad médica y científica. Debido a la rareza de estas enfermedades, la experiencia de la mayoría de los médicos, por lo general, se limita a unos cuantos casos. Sin embargo, los pasos esenciales en el diagnóstico y manejo de un paciente que se sospecha que padece, por ejemplo, una enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar, deben ser de conocimiento común, ya que estas enfermedades, aunque poco habituales, no son excesivamente raras¹⁻³.

Las enfermedades raras también constituyen un reto interesante para el desarrollo de nuevos ensayos y para la evaluación de las variables subrogadas, como se ha demostrado recientemente con la capacidad vital forzada en ensayos de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI)⁴ o con la crítica prueba de los 6 minutos de la marcha en los estudios de hipertensión pulmonar⁵.

La posible brecha entre la eficacia de los fármacos probados en ensayos clínicos y su efectividad en la práctica clínica representa otro aspecto de particular interés en la evaluación de los medicamentos huérfanos. Los fuertes vínculos entre la investigación básica y el manejo clínico se traducen en la forma en que muchos centros de todo el mundo tratan ya enfermedades pulmonares minoritarias. Estamos ante un modelo avanzado de aproximación traslacional a la medicina moderna.

A lo largo de los últimos 20 años, se han sucedido importantes avances en el conocimiento y el manejo de las enfermedades pulmonares minoritarias. Esto ha sido posible gracias a varios factores:

- La mejor definición de algunas patologías como la FPI y la hipertensión pulmonar.
- El esfuerzo en investigación colaborativa llevado a cabo por los profesionales de medicina respiratoria.
- El proceso de información a la población, médicos y pacientes.
- La acción coordinada contra las enfermedades raras llevada a cabo por las autoridades sanitarias.
- La importancia de las asociaciones de pacientes, que han aumentado la concienciación y han crea-



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

do fondos, lo que ha permitido desarrollar ensayos.

- Las inversiones realizadas por las principales compañías farmacéuticas, fomentadas por la legislación sobre medicamentos huérfanos⁶.

En línea con el informe de la Organización Mundial de la Salud que revela una adherencia alrededor del 50 % en los tratamientos de larga duración de los pacientes crónicos⁷, la adherencia a los tratamientos en las enfermedades pulmonares es también deficitaria. Un análisis de 41 estudios de adherencia a tratamientos para varias enfermedades pulmonares mostró una tasa media de adherencia del 68,6 %⁸. Entre los factores que contribuyeron a la no adherencia se encontrarían la falta de información sobre la enfermedad y la importancia del tratamiento, los efectos adversos de los medicamentos, la percepción de que la medicación es ineficaz y la falta de soporte familiar o profesional⁹. Otras barreras incluirían aspectos socioeconómicos y la complejidad de las pautas posológicas¹⁰. Este tipo de barreras pueden ser particularmente relevantes en una enfermedad como la FPI, que progresa a pesar del tratamiento.

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La FPI es el tipo más frecuente de enfermedad intersticial pulmonar, y se caracteriza por un proceso de cicatrización anormal del tejido pulmonar que va sustituyendo al tejido pulmonar sano. Es una enfermedad crónica y progresiva limitada al pulmón, cuya causa se desconoce, por lo que se denomina idiopática. Ocurre principalmente en población anciana y se caracteriza por aumento de la disnea y pérdida de la función pulmonar. Los pacientes con FPI ven mermada su calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. La enfermedad tiene un desenlace fatal, con una mediana de tiempo de supervivencia de solo 2-3 años tras el diagnóstico a menos que los pacientes se sometan a un trasplante de pulmón^{11,12}.

Hasta hace poco, no había tratamientos aprobados para la FPI. En lugar de terapias farmacológicas, las guías nacionales de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society recomendaban

rehabilitación pulmonar, terapia de oxígeno a largo plazo, trasplante de pulmón e inclusión en ensayos clínicos¹³. Sin embargo, en la nueva actualización de las guías publicada en 2015 se aconseja el uso de dos fármacos antifibróticos aprobados recientemente: pirfenidona y nintedanib¹⁴.

Los pacientes en tratamiento con ambos fármacos presentan una elevada incidencia de efectos adversos. La mayoría son manejables, con reducción de dosis y escaladas lentas hasta alcanzar dosis plenas. Sin embargo, la aparición de estos efectos adversos, junto con la percepción de que la medicación es ineficaz dada la naturaleza progresiva de la enfermedad y los complicados regímenes posológicos (de la pirfenidona), hace que los niveles de adherencia no sean los deseables.

Pirfenidona

La pirfenidona, el primer antifibrótico autorizado en España en 2011, basó su autorización por la European Medicines Agency en dos estudios clínicos clave que apoyaban la eficacia del fármaco, al reducir el deterioro de la función pulmonar en los pacientes con FPI^{15,16}. Más recientemente, los resultados del estudio ASCEND mostraron una reducción de la progresión de la enfermedad en pacientes, mejorando la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio y la supervivencia libre de progresión¹⁷. El tratamiento se asoció con un perfil aceptable de efectos secundarios y menos muertes. En los ensayos, las tasas de discontinuación debido a estos efectos adversos (fundamentalmente gastrointestinales y cutáneos) oscilaron alrededor del 15 %.

Tras su aprobación en Japón, Europa y Estados Unidos, varias publicaciones han evaluado la tolerabilidad de la pirfenidona. Un estudio de Ogura et al. comunicó en 1371 pacientes tratados con pirfenidona un perfil de seguridad similar al de los ensayos y tasas de discontinuación semejantes en los diferentes estadios de la FPI (22,9-26,7 %)¹⁸. Por el contrario, un estudio observacional retrospectivo reciente que utilizó encuestas para evaluar la experiencia clínica

de la pirfenidona en 502 pacientes japoneses constató una tasa de interrupción del fármaco en un año del 37,1 %¹⁹. Múltiples estudios unicéntricos europeos han informado de tasas de interrupción de pirfenidona que oscilan entre el 13 y el 19 %^{20,21}.

Con el fin de disminuir esas tasas de discontinuación, muchos países han implementado programas de soporte a los pacientes con FPI para mejorar la adherencia a su tratamiento. Chaudhuri et al. fueron los primeros en implementar entrevistas mensuales con los pacientes durante los seis primeros meses y trimestrales posteriormente. En su análisis, el 15 % de los pacientes discontinuó el tratamiento durante los seis primeros meses debido a los efectos adversos; no se produjeron interrupciones en los diez meses siguientes. Este hecho se atribuyó a medidas simples que implementó el paciente, como el uso de protección solar o tomar las cápsulas de pirfenidona al comienzo, en medio y final de cada comida en un intento de minimizar los efectos secundarios. La mayoría de los efectos adversos se dieron durante las ocho primeras semanas de tratamiento y no se sucedieron después, dado el trabajo realizado en las entrevistas mensuales iniciales, que, sin duda, contribuyeron a la mayor adherencia de los pacientes. Además de las entrevistas, también se les proporcionó a los pacientes un número de contacto y se les animó a hablar con una enfermera especializada si experimentaban efectos adversos. Esta medida permitió a los autores actuar con rapidez y reducir, suspender temporalmente o administrar medicación para aliviar los efectos adversos²¹.

Duck et al. detallaron también la iniciativa desarrollada por InterMune® en colaboración con los profesionales de la salud de FPI en varios países europeos, en la que destacan los siguientes objetivos:

- Establecer un sistema de ayuda y apoyo para los pacientes en tratamiento con pirfenidona que complemente el trabajo de los especialistas.
- Proporcionar educación, soporte y empoderamiento al paciente (enseñándole sobre su enfer-

medad y cómo sacarle el máximo partido al tratamiento, proporcionándole consejos para vivir con la enfermedad y manejar los efectos adversos derivados del tratamiento).

Para ello, se pusieron a disposición del paciente varias enfermeras entrenadas en FPI vía telefónica para contestar cualquier tipo de dudas. Además, se le proporcionaron guías de manejo de la enfermedad, folletos informativos y más material. El Reino Unido fue el país que antes se unió a la iniciativa y, tras 18 meses en el programa, el 71 % (332) de los pacientes permaneció en él con una media de 4,1 llamadas/paciente. El 16 % de pacientes discontinuó el tratamiento; las causas fueron los efectos adversos (8 %), el empeoramiento de los síntomas (3 %), trasplante (1 %), diagnóstico erróneo (1 %) y otros (5 %). Finalmente, a los pacientes se les pasó una encuesta de satisfacción en la que se manifestaron muy agradecidos por la iniciativa y la recomendaron a otros pacientes²².

En Canadá, se desarrolló otra iniciativa similar: el programa INSPIRATION (MacQuarrie y Lebel). En este caso, las enfermeras telefoneaban a los pacientes semanalmente (primer mes), dos veces por semana (segundo y tercer mes) y cuatrimestralmente (a partir del cuarto mes), y los pacientes comunicaban el número de cápsulas ingeridas. Tras seis meses, la tasa de persistencia (pacientes que seguían en tratamiento) fue del 81 %. La razón principal de discontinuación fueron los efectos adversos gastrointestinales y cutáneos. La tasa de adherencia (pacientes que recibían el 80 % de la dosis prescrita) a los seis meses del inicio de tratamiento fue del 83 %. Los autores se mostraron satisfechos con los valores descritos y atribuyeron la elevada persistencia y adherencia al seguimiento cercano por parte de la enfermera del programa²³.

Para reducir la no adherencia debida a efectos adversos, un panel de expertos europeos en neumología, gastroenterología y dermatología ha desarrollado recomendaciones para el uso de la pirfenidona²⁴. Las recomendaciones incluyen:



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

- Tomar cada una de las tres cápsulas espaciadas durante la comida (una al inicio, una en medio y una al final) para ayudar a prevenir el descenso de motilidad gástrica.
- Lenta titulación hasta la dosis completa durante dos a cuatro semanas.
- Reducir la dosis de una a dos cápsulas dos a tres veces al día e ingerir la dosis reducida en el momento del día cuando las náuseas sean menos intensas.
- Utilizar agentes procinéticos como la domperidona, la metoclopramida o inhibidores de la bomba de protones para manejar adecuadamente los efectos adversos gastrointestinales.

Para reducir los efectos adversos dermatológicos, el panel de expertos recomendó educar a los pacientes para que evitaran los rayos ultravioleta A y B, fuentes de luz artificial intensa y luz solar indirecta durante varias horas tras la toma de una dosis y utilizar protectores solares, ropa adecuada, sombrero y gafas de sol.

Nintedanib

Dos estudios clínicos en fase III con diseño doble ciego controlados con placebo (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) investigaron la eficacia y seguridad del nintedanib en pacientes con FPI. En los ensayos INPULSIS, un total de 1066 pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de nintedanib dos veces al día o placebo durante 52 semanas, con un período de seguimiento de cuatro semanas. El nintedanib redujo sistemáticamente la progresión de la enfermedad al reducir la tasa de disminución de la capacidad vital forzada en comparación con el placebo. La mayoría de eventos adversos que presentaron los pacientes fueron leves o moderados en gravedad, y la diarrea fue el que más se mencionó. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos fue del 20,6 % con nintedanib frente al 15 % con placebo²⁵.

Los datos recogidos en la práctica clínica a través de programas de uso compasivo, acceso tempra-

no y vigilancia tras comercialización sugieren que el nintedanib tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad similar en la práctica clínica y en ensayos clínicos²⁶⁻²⁸, con la diarrea como el efecto adverso más frecuente.

Bonella et al. analizaron los datos de 62 pacientes alemanes que recibieron nintedanib como parte de un programa de uso compasivo (exposición media: ocho meses). El 76 % de los pacientes tuvo al menos un evento adverso. Los eventos adversos condujeron a reducciones de la dosis en el 34 % de los pacientes y a interrupciones del tratamiento en el 11 % de los pacientes. Los eventos adversos más habituales fueron diarrea (63 %), pérdida de peso (50 %), anorexia (39 %), fatiga (39 %) y náuseas (26 %)²⁶.

Pereira et al. revisaron a 57 pacientes que recibieron nintedanib en un programa de acceso temprano en Brasil (exposición media: 8,6 meses). El 88 % de pacientes tuvo un evento adverso y el 14 % interrumpió permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos; los más comunes fueron diarrea (63 %) y náuseas (37 %)²⁷.

Galli et al. evaluaron en Filadelfia a un grupo de pacientes excluidos de los ensayos clínicos por sus comorbilidades o características basales. La diarrea (52,6 %) y las náuseas (29,8 %) continuaron siendo los efectos adversos más frecuentes y la tasa de discontinuación por efectos adversos ascendió al 26,3 %²⁸.

Dada la elevada prevalencia de los efectos adversos mencionados, al inicio de la terapia con nintedanib los pacientes deberían recibir información acerca de la elevada probabilidad que tienen de sufrir diarrea y de cómo controlarla. El tratamiento sintomático con loperamida podría ayudar y se debería prescribir junto con el nintedanib para que los pacientes no experimentasen efectos adversos prolongados sin tratamiento de soporte. Proveer información al paciente es clave para prevenir la ansiedad y reducir el riesgo de discontinuación de tratamiento²⁹.

Por lo tanto, parece muy adecuado introducir para nintedanib los programas de soporte a los pacientes

que muchos países han implementado para mejorar la adherencia a pirfenidona. En España han comenzado algunas iniciativas en este sentido, concretamente proporcionando atención telefónica a través de una enfermera especializada a los pacientes que así lo deseen. Es en esas visitas programadas donde se contempla la medición continua de la adherencia aunque no existe ningún método de medida validado. La experiencia inicial con la pirfenidona muestra que los pacientes que reciben apoyo y educación por parte de personal sanitario especializado tienen una mejor adherencia al tratamiento.²¹ La comunicación telefónica y por correo electrónico de forma continua mejora la gestión de los eventos adversos permitiendo identificar las interrupciones del tratamiento de forma temprana y poder actuar sobre ellas²⁴.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica causada por la mutación del gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*, localizada en el cromosoma 7, y es más común en la población de origen caucásico de ascendencia del norte de Europa³⁰. Se trata de una enfermedad congénita, crónica, progresiva y degenerativa que acarrea complicaciones clínicas graves que conllevan una disminución de la calidad de vida y un deterioro psicosocial^{31,32}.

Actualmente, los tratamientos no curan la enfermedad, sino que están dirigidos a paliar los síntomas y complicaciones. Aun así, los avances en los últimos años dirigidos a la prevención y el tratamiento de las manifestaciones clínicas pulmonares y nutricionales han contribuido a aumentar la esperanza de vida hasta los 40-50 años^{30,33}.

Los regímenes de tratamiento para pacientes con FQ son complejos: enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales, vitaminas, broncodilatadores, moduladores del *CFTR* (ivacaftor y lumacaftor), antibióticos y agentes para eliminar las secreciones pul-

monares (tales como la dornasa α inhalada, solución salina hipertónica, N-acetilcisteína y manitol). Además, los pacientes con diabetes relacionada con la FQ requieren control de los niveles de glucosa en sangre diariamente y ajuste de la dieta e insulina. Asimismo, los pacientes pueden requerir tratamiento antibiótico de manera puntual o crónica para el tratamiento de las exacerbaciones y tratamientos farmacológicos administrados por vía oral, nebulizada o vía parenteral. Por último, el tratamiento farmacológico debe complementarse con la fisioterapia respiratoria y correctos hábitos de salud.

Adherencia en la fibrosis quística

Debido a que el tratamiento de la FQ requiere múltiples tratamientos cada día de manera crónica a lo largo de toda la vida, y que estos a menudo son complicados e implican mucho tiempo, la adherencia en estos pacientes suele ser subóptima. La no adherencia a los medicamentos se asocia a peores resultados clínicos, con un mayor riesgo de complicaciones e ingresos, aparición de exacerbaciones pulmonares y, consecuentemente, un mayor riesgo de empeoramiento clínico y muerte^{34,35}.

No obstante, la mala adherencia al tratamiento es un problema común, y su etiología, multifactorial. Hay estudios en los que la tasa de adherencia en los pacientes FQ se estima en torno al 40-50 %^{36,37}, aunque esta puede ser variable en función de los medicamentos. En este sentido, se ha observado en estudios que la adherencia a los suplementos nutricionales es baja, mientras que esta es mejor para los tratamientos con enzimas pancreáticas y antibióticos nebulizados³⁸.

Un análisis de una base de datos de Estados Unidos mostró que los pacientes con FQ y una adherencia baja o moderada presentaban un 35 y un 25 % más de hospitalizaciones, respectivamente, y un coste estimado de 142 011 y 8493 dólares, respectivamente, respecto a los pacientes con una buena adherencia³⁵.

ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS



Algunas de las razones comunes sugeridas para la mala adherencia son un conocimiento inadecuado de la patología o importancia del tratamiento, falta de motivación, subestimación de la gravedad de la enfermedad, sobrestimación del nivel de autocuidado y factores psicosociales y emocionales. También son factores influyentes en la adherencia la edad del paciente, el estado clínico, la complejidad del tratamiento y la facilidad de administración.

El conocimiento por parte de los cuidadores o de los pacientes sobre la enfermedad es determinante para una mejor adherencia. Los pacientes y familias que entienden la relevancia de la adherencia a la terapia y que conocen la importancia de sus tratamientos tienen más probabilidad de ser adherentes³⁹⁻⁴¹. La educación sanitaria y acompañamiento del paciente y familiares a lo largo de la enfermedad debe ser un objetivo prioritario y la atención farmacéutica debe orientarse a transmitir la importancia de los tratamientos de manera fácil y comprensiva.

La falta de tiempo para poder realizar los tratamientos en niños con enfermedades crónicas es, a menudo, uno de los principales factores para la baja adherencia. Los tratamientos para la FQ, generalmente, son complejos y suponen una dedicación de tiempo muy elevado tanto del paciente como del cuidador⁴². Ziaian et al. publicaron un estudio en niños con FQ en el que se registró que el tiempo promedio dedicado a los tratamientos fue $74,6 \pm 57,0$ minutos por día. A pesar del tiempo dedicado, no se relacionó directamente con la calidad de vida⁴². En este sentido, será importante tener en cuenta la verdadera capacidad de realización del tratamiento para asegurar una correcta adherencia.

El acompañamiento y las estrategias para la mejora de la adherencia debe ser un proceso continuo a lo largo de los años. La edad es también un factor importante para el mantenimiento de la adherencia^{43,44}. En el estudio de Shakkottai et al., el grupo de 0-5 años tuvo una adherencia significativamente mayor que el resto de grupos de edad⁴⁴. Este es el perfil de adherencia habitual en las enfermeda-

des crónicas pediátricas. Se observa que en los niños más pequeños los padres o cuidadores son los responsables del tratamiento, y habitualmente hay una buena adherencia al tratamiento. En esta etapa pueden aparecer problemas relacionados fundamentalmente con el horario de comidas en niños pequeños o de comportamientos de rechazo. A medida que el niño crezca, habrá una transición de la responsabilidad de los cuidadores al joven. Es en esta etapa cuando normalmente se observa una disminución de la adherencia, y será en la adolescencia cuando habrá un mayor riesgo de mala adherencia a los tratamientos⁴³⁻⁴⁵. Por tanto, en esta etapa será de especial interés intensificar los esfuerzos para trabajar con los adolescentes la importancia de los tratamientos y acompañarlos en la transición a la edad adulta, donde el propio paciente será el responsable del buen cumplimiento con las pautas de tratamiento^{45,46}. Establecer grupos de trabajo multidisciplinar para garantizar la coordinación entre equipos asistenciales en la transición a la edad adulta debe ser una prioridad para mejorar la adherencia en los pacientes adolescentes y adultos jóvenes. La utilización de herramientas tecnológicas tales como calendarios recordatorios, aplicaciones u otras herramientas con las nuevas tecnologías pueden resultar una herramienta atractiva y complementaria a la atención farmacéutica para ayudar a los jóvenes en cuanto a la motivación para la realización de los tratamientos⁴³.

Finalmente, el funcionamiento y estructura familiar son también uno de los principales elementos para una buena adherencia⁴⁷⁻⁵¹. Evidentemente, la complejidad de la realización de manera crónica de los tratamientos tiene una repercusión directa en el entorno familiar. White et al. publicaron un trabajo en el que analizaron a 52 pacientes pediátricos con FQ y concluyeron que los pacientes con familias cohesionadas y equilibradas presentaron tasas significativamente más altas de adherencia al tratamiento⁵². Por tanto, será estratégico para la mejora de la adherencia ayudar a las familias a establecer rutinas diarias y semanales para asegurar la realización de los tratamientos y aportar estrategias de organización.

Medida de la adherencia en la fibrosis quística

Es complicado evaluar la adherencia al tratamiento en la FQ, debido a los múltiples tratamientos y la variación de adherencia en el mismo paciente según los tratamientos o su estado clínico actual^{36-38,44}. Las medidas aplicadas para cuantificar la adherencia en la FQ son las autoinformadas por los pacientes, los dispositivos de monitorización electrónicos y los registros de farmacia. Según el método utilizado podemos obtener diferentes valores de adherencia, ya que cada uno de estos métodos presenta sus ventajas y desventajas particulares.

La adherencia valorada por el propio paciente o cuidador (autoinformada) suele ser muy superior a la información objetiva de adherencia que se pueda tener registrada, por ejemplo, a través de la medida de los registros de dispensaciones de farmacia o de los registros de los dispositivos de administración de medicación nebulizada^{53,54}. Actualmente, no existe un cuestionario validado para la valoración de la adherencia en la FQ, aunque algunos autores como Patterson et al. han propuesto el *Living with Cystic Fibrosis Questionnaire*⁵⁵ para valorar diferentes aspectos sobre la adherencia, las recomendaciones de estilo de vida y el impacto sobre los sentimientos y el comportamiento (toma de medicación, relación con los demás respecto a la toma de medicación, sentimientos relativos a la medicación, cumplimiento de la terapia respiratoria y restricciones alimentarias). Anteriormente, Gee et al. publicaron un cuestionario de calidad de vida validado para la población con FQ en el que se incluían 3 ítems relacionados directamente con el tratamiento de los 52 ítems que conforman el cuestionario⁵⁶.

Los sistemas para el seguimiento farmacoterapéutico y de dispensación de la medicación proporcionan información objetiva relevante para valorar la adherencia a los tratamientos y poder establecer un verdadero diálogo con los pacientes y familias.

Es fundamental que el equipo multidisciplinar que atiende a los con pacientes FQ comprenda las dificultades o situaciones específicas de cada paciente que motivan a una baja adherencia al tratamiento. Se deben reforzar los aspectos positivos de la realización de los tratamientos, transmitir los conocimientos sobre la enfermedad y los mecanismos de afrontamiento para la adherencia a fin de dotar a los pacientes y cuidadores de recursos propios para el autocuidado e identificar las barreras que puedan tener.

El diálogo abierto con el paciente y la familia puede revelar barreras previamente desconocidas a la no adherencia, a pesar de las limitaciones de tiempo de atención en las consultas. En las visitas se debe proporcionar información de una manera estratificada, reforzando los conocimientos adquiridos. Asimismo, llevar a cabo programas de capacitación en habilidades, aptitudes y actitud del paciente y cuidadores puede mejorar la adherencia en tratamientos como, por ejemplo, cómo usar un nebulizador o en la administración de antibióticos intravenosos.

En definitiva, los tratamientos para la FQ son habitualmente complejos y constan de régimen de tratamiento con múltiples tomas diarias. La adherencia al tratamiento es a menudo complicada y multidimensional. Los equipos de atención de los pacientes con FQ desempeñan un papel crítico en el apoyo a las habilidades de autogestión y empoderamiento de los pacientes, pero no existe un método uniforme para evaluar la adherencia de los pacientes al tratamiento ni intervenciones estándares validadas.

Las estrategias para fomentar la adherencia deberán centrarse en la atención holística del paciente para detectar las dificultades que cada paciente presente, adecuadas a la edad y teniendo en cuenta su entorno psicosocial. Los nuevos avances tecnológicos pueden ser útiles para fomentar la adherencia en un futuro.



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Harari S, Lau EM, Tamura Y, Cottin V, Simonneau G, Humbert M. Rare (pulmonary) disease day: «Feeding the breath, energy for life!». *Eur Respir J* 2015;45:297-300.
2. Spagnolo P, Du Bois RM, Cottin V. Rare lung disease and orphan drug development. *Lancet Respir Med* 2013;1:479-87.
3. Cordier JF, Cottin V. Orphan lung diseases from definition to organisation of care. In: Cottin V, Cordier JF, Richeldi L, editors. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease*. London, Springer-Verlag; 2015. p. 1-3.
4. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1044-8.
5. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:428-33.
6. Harari S, Humbert M, Blasi F, Collard HR, Matucci-Cerinic M, Simonneau G, et al. Rare pulmonary diseases and orphan drugs: where do we stand and where are we going to? *Eur Respir Rev* 2015;24:375-7.
7. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf. Última consulta: julio de 2017.
8. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-9.
9. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, Watson K, Hyrich KL, Symmons DP, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1780-91.
10. Van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting medication non-adherence behavior in selected autoimmune diseases: a systematic approach to digital health program development. *PLoS One* 2015;10:e0129364.
11. Fell CD, Martínez FJ, Liu LX, Murray S, Han MK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:832-7.
12. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-61.
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
14. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, García CA, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3-19.
15. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.

16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
17. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
18. Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, et al. All-case postmarketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015;53:232-41.
19. Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, et al. Clinical experience of the longterm use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2016;55:443-8.
20. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2015;24:58-64.
21. Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014;108:224-6.
22. Duck A, Pigram L, Errhalt P, Ahmed D, Chaudhuri N. IPF care: a support program for patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone in Europe. *Adv Ther* 2015;32:87-107.
23. MacQuarrie JL, Lebel F. Pirfenidone use in clinical practice: analysis of data from a Canadian patient support program for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRATION). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A1428.
24. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJ, Ferguson J, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014;31(4):375-91.
25. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
26. Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeufel MJ, et al.; German Nintedanib Compassionate Use Consortium. Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2016;92:98-106.
27. Pereira C, Baddini-Martínez JA, Guedes Baldi B, Jezler S, Rubin AS, Rufino R, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. Proceedings of the XXXVIII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia. Rio de Janeiro, Brasil, 11-15 de octubre de 2016.
28. Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, Dass C, Zhao H, Criner GJ. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions. *Respirology* 2017;22:1171-8.
29. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:857-65.
30. American Thoracic Society. Cystic Fibrosis. 2010. Disponible en: <https://www.thoracic.org/patients/patientresources/breathing-in-america/resources/chapter-7-cystic-fbrosis.pdf>. Última consulta: 2 de agosto de 2017.
31. Ouyang L, Grosse SD, Amendah DD, Schechter MS. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:989-96.
32. Chevreur K, Michel M, Brigham KB, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J et al.;



ADHERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS MINORITARIAS

- BURQOL-RD Research Network. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic Fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ* 2016;17(Suppl 1):S7-18.
33. Eakin MN, Riekert KA. The impact of medication adherence on lung health outcomes in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:687-91.
 34. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2011;10:258-64.
 35. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest J* 2014;146:142-51.
 36. Townsend M, Kidwell K, Nasr S. Adherence to medications in cystic fibrosis patients: a five-year retrospective analysis. *Pediatric Cystic Fibrosis* 2014:A5530.
 37. Arias-Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. The importance of adherence and compliance with treatment in cystic fibrosis. En: Arias-Llorente RP, García CB, Martín JJD, eds. *Cystic fibrosis-renewed hopes through research*. Rijeka, Croacia: Dinesh Sriramulu; 2012. p. 454-72.
 38. Narayanan S, Mainz JG, Gala S, Tabori H, Grosseohme D. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:129-45.
 39. Ievers CE, Brown RT, Drotar D, Caplan D, Pishevar BS, Lambert RG. Knowledge of physician prescriptions and adherence to treatment among children with cystic fibrosis and their mothers. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:335-43.
 40. Bucks RS, Hawkins K, Skinner TC, Horn S, Seddon P, Horne R. Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: the role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Pediatr Psychol* 2009;34:893-902.
 41. Lomas P. Enhancing adherence to inhaled therapies in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014;8:39-47.
 42. Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, Carbone JA, Clark JJ, Baghurst PA, et al. Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. *J Paediatr Child Health* 2006;42:596-600.
 43. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:359-67.
 44. Shakkottai A, Kidwell KM, Townsend M, Nasr SZ. A five-year retrospective analysis of adherence in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1224-9.
 45. Leeman J, Sandelowski M, Havill NL, Knaf K. Parent-to-child transition in managing cystic fibrosis: a research synthesis. *J Fam Theory Rev* 2015;7:167-83.
 46. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease selfmanagement. *J Cystic Fibrosis* 2009;8:91-6.
 47. Foster C, Eiser C, Oades P, Sheldon C, Tripp J, Goldman P, et al. Treatment demands and differential treatment of patients with cystic fibrosis and their siblings: patient, parent and sibling accounts. *Child Care Health Dev* 2001;27:349-64.
 48. Lavie M, Shemer O, Sarouk I, Bar Aluma Be, Dagan A, Efrati O, et al. Several siblings with cystic fibrosis as a risk factor for poor outcome. *Respir Med* 2014;109:74-8.
 49. Goodfellow NA, Hawwa AF, Reid AJ, Horne R, Shields MD, McElnay JC. Adherence to treatment in children and adolescents with cystic fibrosis: a cross-sectional, multi-method study investigating the influence of beliefs about treatment and parental depressive symptoms. *BMC Pulm Med* 2015;15:43.

50. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1331-7.
51. Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:450-8.
52. White T, Miller J, Smith GL, McMahon WM. Adherence and psychopathology in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:96-104.
53. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:29-33.
54. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57:459-64.
55. Patterson JM, Wall M, Berge J, Milla C. Gender differences in treatment adherence among youth with cystic fibrosis: development of a new questionnaire. *J Cystic Fibrosis* 2008;7:154-64.
56. Gee L, Abbott J, Conway S, Etherington C, Webb, AK. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2000;55:946-54.

