

TRABAJOS ORIGINALES

Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos

María-Luisa de Castro¹, Luciano Sanromán¹, Alicia Martín², Montserrat Figueira¹, Noemí Martínez², Vicent Hernández¹, Víctor del-Campo³, Juan-Ramón Pineda¹, Jesús Martínez-Cadilla¹, Santos Pereira¹ e Ignacio Rodríguez-Prada¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo, ²Farmacia, y ³Epidemiología y Medicina Preventiva. Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Instituto de Investigación Biomédica. Estructura Organizativa de Xestión Integrada de Vigo. Vigo

RESUMEN

Introducción: la falta de adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene un impacto negativo en el control de la enfermedad. Existen diferentes herramientas para evaluar la falta de adhesión. Nuestro objetivo fue comparar una escala de autoevaluación con un índice de posesión de medicación, e identificar los factores relacionados con falta de adhesión.

Métodos: solicitamos a pacientes ambulatorios con EII inactiva que rellenasen los cuestionarios de adhesión MMAS-8 y de opiniones sobre medicación BMQ. Revisamos los registros de dispensación farmacéutica en los 3-6 meses anteriores calculando el índice de posesión de medicación (MPR). Consideramos no adhesión terapéutica valores de MMAS-8 < 6 y MPR < 0,8, respectivamente.

Resultados: incluimos a 203 pacientes (60% colitis ulcerosa, 40% enfermedad de Crohn), 51% varones, edad 46,3 (14) años. Un 74% empleaba monoterapia y un 26%, terapia combinada; el 65% recibía mesalazina, el 46% tiopurinas y el 16% fármacos anti-TNF. La no adhesión fue 37% evaluada con MPR y 22,4% con MMAS-8. El área bajo la curva ROC del valor 6 de MMAS-8 fue 0,6 (IC 95%: 0,5-0,7, p = 0,001). Esta puntuación mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 34% para predecir no adhesión terapéutica, con valores predictivos negativos y positivos del 57 y 70% respectivamente. Las puntuaciones altas en la sub-escala de daño del cuestionario BMQ se asociaron a no adhesión en MPR (p = 0,01).

Conclusión: la precisión de MMAS-8 para identificar falta de adhesión en pacientes con EII inactiva en nuestro entorno es pobre dada su baja especificidad y valor predictivo negativo. Las opiniones sobre la medicación parecen estar relacionadas con la adhesión terapéutica en EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Adhesión terapéutica. Cumplimiento del paciente. Encuestas y cuestionarios. Reproducibilidad de los resultados. Farmacia.

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Galicia el 4 de junio de 2014 (código 2014/298).

Financiación: Este trabajo ha sido financiado a través de la Beca Esteve 2015 de Innovación en Salud.

Recibido: 23-02-2017
Aceptado: 06-06-2017

Correspondencia: María-Luisa de Castro. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Estrada Clara Campoamor, 341. 36212 Vigo
e-mail: maria.luisa.decastro.parga@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La adhesión del paciente a la medicación prescrita es un factor clave en el manejo terapéutico de muchas enfermedades crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Es necesario que los pacientes con EII clínicamente no activa mantengan un adecuado cumplimiento terapéutico, ya que la baja adhesión a la medicación incrementa el riesgo de recaídas y complicaciones, el uso de los servicios de salud y los costes de la asistencia sanitaria (1,2).

En la EII las tasas publicadas de no adhesión terapéutica oscilan del 7 al 72%, aunque la mayoría de los estudios la sitúan alrededor de un 30-40% de los pacientes (3). Estas cifras discordantes pueden ser explicadas debido a diferencias en las características de los pacientes o en las herramientas empleadas para su evaluación, ya que existen diferentes métodos para su estimación y ninguno de ellos se considera como el patrón oro. La adhesión terapéutica puede valorarse mediante información proporcionada por el propio paciente con encuestas validadas, medición de parámetros analíticos o diversos índices derivados de las bases de datos de farmacia, y el grado de concordancia entre estos métodos puede variar (4).

El cuestionario de adhesión a medicamentos de Morisky de ocho preguntas (MMAS-8) es una herramienta recientemente desarrollada a partir de la encuesta original de cuatro preguntas (5), al considerarla acusatoria y provocar una actitud defensiva en los pacientes. En algunas enfermedades crónicas, MMAS-8 ha demostrado detectar falta de adhesión terapéutica con sensibilidad y especificidad adecuadas y poseer una buena correlación con algunos índices farmacéuticos (6,7). No obstante, sus resultados en la EII no son tan satisfactorios, y aunque los escasos estudios publicados han mostrado una correlación entre MMAS-8 y los registros de dispensación de medicación

De Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, Del-Campo V, Pineda JR, Martínez-Cadilla J, Pereira S, Rodríguez-Prada I. Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(8):542-551.

DOI: 10.17235/reed.2017.5137/2017

bastante buena (8,9), esta parece estar limitada por el tipo de fármaco utilizado (9,10).

Entre los diversos factores relacionados con la falta de adhesión terapéutica destacan recientemente las opiniones de los pacientes sobre su tratamiento (10,11). El cuestionario de creencias sobre la medicación BMQ (*Beliefs About Medication Questionnaire*) es una escala estandarizada que evalúa las preocupaciones específicas sobre la medicación que una persona consume y sus opiniones sobre la importancia de los medicamentos en general (12,13).

El objetivo de este estudio fue evaluar la adhesión terapéutica en pacientes con EII clínicamente no activa comparando la escala MMAS-8 con un índice farmacéutico: índice de posesión de medicación (*medication possession ratio* [MPR]) como método fiable para estimar la adhesión a la medicación y determinar los factores relacionados con la adhesión en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio y recogida de datos

Todos los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) que asistieron de manera consecutiva a una consulta programada en la Unidad de EII del Servicio de Aparato Digestivo en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo-Xerencia de Xestión Integrada de Vigo entre noviembre de 2014 y abril de 2015 fueron invitados a participar en este estudio.

Se incluyeron los pacientes que así lo autorizaron y estaban en tratamiento con alguno de los siguientes fármacos: mesalazina por vía topical u oral, inmunosupresores (tiopurinas o metotrexato) y fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF α). Consideramos como criterios de exclusión la edad inferior a 18 años, una EII clínicamente activa definida por un índice de Mayo modificado ≥ 2 en CU o un índice Harvey-Bradshaw ≥ 5 en EC, los cambios de tratamiento realizados en los tres meses previos a la cita o aquellos pacientes incapaces de entender o rellenar adecuadamente los cuestionarios. Enfermeros especializados en EII recogieron los datos demográficos (edad, sexo, empleo, nivel de estudios), hábitos (tabaco, alcohol, drogas), uso de terapias alternativas para EII y medicación concomitante. También evaluaron la actividad clínica de la EII el mismo día de la consulta calculando los índices de Mayo o Harvey-Bradshaw, y pidieron a los pacientes que respondieran anónimamente los cuestionarios MMAS-8 (Tabla 1) y BMQ (Tabla 2) (versiones oficiales en castellano). Estos fueron guardados posteriormente, independientemente de la información clínica, en una caja sellada. En un despacho adyacente, un médico especializado en EII completó otros datos relevantes como la localización y extensión de la EII, el tiempo desde el diagnóstico, el tratamiento prescrito y las necesidades de hospitalización o cirugía en los seis meses previos.

Los cuestionarios MMAS-8 y BMQ

MMAS-8 es una encuesta de ocho preguntas, cada una de las cuales mide un comportamiento específico relacionado con adhesión terapéutica (Tabla 1). Siete preguntas son valoradas con respuestas

Tabla 1. Escala MMAS-8 (Modified Morisky Adherence Scale)

Porcentaje de pacientes con puntuación 1	
¿Algunas veces te olvidas de tomar los medicamentos para tu enfermedad inflamatoria intestinal? SÍ/NO (1)	64%
Algunas veces, la gente no toma su medicación por otras razones diferentes al olvido. Pensando en las dos semanas anteriores, ¿alguna vez no has tomado tu medicación? SÍ/NO (1)	80%
¿Alguna vez has interrumpido o parado de tomar tus medicamentos sin haberle contado a tu médico que te sentías peor cuando los estabas tomando? SÍ/NO (1)	93%
¿Cuando viajas o estás fuera de tu domicilio, algunas veces te olvidas de llevar tu medicación? SÍ/NO (1)	84%
¿Has tomado toda tu medicación para la enfermedad inflamatoria intestinal ayer? SÍ (1)/NO	92%
Cuando sientes que tus síntomas de la enfermedad inflamatoria están bajo control, ¿algunas veces dejas de tomar tu medicación? SÍ/NO (1)	90%
Tomar medicamentos cada día es un inconveniente o una incomodidad para algunas personas. ¿Alguna vez te sientes molesto por tener que tomar el tratamiento para tu enfermedad intestinal? SÍ/NO (1)	72%
¿Con qué frecuencia te olvidas de tomar toda la medicación para tu enfermedad inflamatoria intestinal?	
___ A. Nunca/Raramente (1)	76%
___ B. De vez en cuando (0,75)	17%
___ C. Algunas veces (0,5)	7%
___ D. Habitualmente (0,25)	
___ E. Siempre (0)	

La puntuación de las ocho preguntas se suma considerando una baja (< 6 puntos), media (6-7 puntos), o alta adhesión terapéutica (8 puntos). La utilización de la escala MMAS[®] está protegida por leyes de derechos de autor norteamericanas. Es necesario para su empleo solicitar una licencia a Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH, profesor del Departamento de Ciencias de la Salud: School of Public Health, de la Universidad de California (UCLA), 650 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-17.

categorías sí/no (dicotómicas) y la última pregunta, mediante una escala Likert de cinco puntos. Una puntuación total inferior a seis puntos se interpreta como baja adhesión, de seis o siete puntos se considera una adhesión media y de ocho puntos, alta adhesión terapéutica (7). Al igual que en estudios previos, decidimos agrupar a los pacientes con adhesión media y alta renombrándolos como pacientes con adecuada adhesión con MMAS-8, ya que no existe una definición de adhesión media o alta en la literatura, ni tampoco una diferencia clínicamente significativa en las puntuaciones comprendidas entre seis y ocho. La autorización para el empleo de la escala MMAS-8 nos fue concedida por el Dr. Donald Morisky, titular de los derechos de autor.

El cuestionario BMQ (*Beliefs about Medication Questionnaire*) es una encuesta estandarizada de 18 ítems que valoran específicamente las preocupaciones respecto a la medicación que una persona está empleando y la importancia de esta medicación en su enfermedad (cinco ítems cada dimensión) (Tabla 2). También se valoran las creencias sobre el daño y abuso que los medicamentos en general pueden pro-

Tabla 2. Resultados del Cuestionario BMQ

	En desacuerdo	De acuerdo
<i>BMQ Específico - Necesidad</i>		
Actualmente mi salud depende de mi medicación	8,8%	74%
Mi vida sería imposible sin mi medicación	20,1%	45,6%
Sin mi medicación estaría muy enfermo/a	13,2%	56,8%
En el futuro mi salud dependerá de mi medicación	13,8%	54,9%
Mi medicación impide que mi enfermedad inflamatoria intestinal empeore	4,9%	79,4%
<i>BMQ Específico – Preocupación</i>		
Me preocupa tener que tomar mi medicación	40,7%	38,2%
A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicación	20,6%	61,8%
Mi medicación es un misterio para mí	47,6%	19,1%
Mi medicación trastorna mi vida	71,1%	8,3%
A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicación	50,5%	26,9%
<i>BMQ General – Abuso</i>		
Los médicos utilizan demasiados medicamentos	43,7%	16,7%
Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos	94,6%	7,4%
Los médicos confían demasiado en los medicamentos	26,4%	33,3%
Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos	41,2%	25,5%
<i>BMQ General – Daño</i>		
La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando	56,8%	14,7%
La mayoría de medicamentos crean adicción	53%	13,3%
Los medicamentos hacen más mal que bien	73,4%	6,4%
Todos los medicamentos son venenos (tóxicos)	60,8%	11,8%

ducir (cuatro ítems cada dimensión). Las respuestas de los pacientes se evalúan mediante una escala Likert de cinco puntos, lo que genera una puntuación total para cada una de estas categorías (13).

Índice de posesión de medicación

La adhesión a la medicación se calculó durante los tres meses previos a la inclusión en el estudio para todos los fármacos, excepto para los fármacos anti-TNF α , en los que, debido a su especial administración, se calculó en los seis meses anteriores. La información acerca de la medicación dispensada se obtuvo de un registro de datos automatizado de dispensación farmacéutica y de los registros electrónicos de la farmacia del hospital cuando el medicamento fue dispensado en el hospital (fármacos anti-TNF α). La evaluación de la adhesión se realizó a través del cálculo del índice de posesión de medicación o “medication possession ratio” (MPR), que se define como la proporción o porcentaje entre las dosis de fármaco dispensadas y las dosis necesarias en un periodo de tiempo especificado o durante un periodo de intervalos de relleno. Se consideró que los pacientes tenían una adecuada adhesión si su MPR era al menos del 80% (valor $\geq 0,8$) (14). Este valor dicotómico es arbitrario, sin embargo, ha sido utilizado en la mayoría de los estudios realizados sobre adhesión terapéutica, tanto en ensayos clínicos controlados observacionales como en aleatorizados. Los valores de MPR fueron

calculados por separado para cada fármaco en cada paciente; no obstante, en aquellos pacientes a tratamiento combinado que recibían más de un medicamento consideramos que existía una adecuada adhesión terapéutica si alcanzaban un valor de MPR $\geq 0,8$ para cada uno de los fármacos prescritos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS (versión 15.0, San Diego, CA Estados Unidos). Todos los análisis fueron bilaterales y los valores de p menores de 0,05 se consideraron significativos. Las variables numéricas que seguían una distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), y como mediana y rango intercuartil si no lo cumplían. Las variables categóricas se expresaron como número total y frecuencias (%). Las variables cuantitativas se analizaron utilizando las pruebas t de Student o de Mann Whitney y las variables cualitativas usando la prueba de Chi-cuadrado. En el análisis de regresión logística binaria multivariante se introdujeron únicamente variables candidatas con valores de $p \leq 0,05$ en el análisis univariante. Se utilizó el análisis de la curva ROC (receiver operator curve analysis) para determinar la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y la precisión de MMAS-8 para detectar no adhesión respecto a MPR.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Galicia el 4 de junio de 2014 (código de registro 2014/298). El acceso a los datos clínicos de la historia de los pacientes se realizó cumpliendo la normativa actual vigente.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Trescientos cuarenta y dos pacientes con EII acudieron a 54 consultas programadas durante el periodo de estudio. Ciento catorce pacientes presentaban actividad clínica de su EII o habían modificado su tratamiento recientemente, 15 manifestaron importantes dificultades para leer o entender los cuestionarios y diez no aceptaron participar en el estudio. En total, 203 pacientes fueron considerados aptos para su inclusión en este estudio, 103 de ellos varones (51%). Ciento veintiuno (60%) padecían colitis ulcerosa y 82 (40%), enfermedad de Crohn; la edad media de esta cohorte era de 46,3 (13,7) años y la duración media de la enfermedad, de 10,3 (7,6) años. Ciento cuarenta y nueve pacientes (73,8%) recibían tratamiento para su EII con un solo fármaco y 52 (26,2%) realizaban tratamiento combinado con dos o más medicamentos; 131 pacientes (65%) empleaban en su tratamiento mesalazinas, 94 (46,5%) empleaban tiopurinas y 32 (15,8%), fármacos anti-TNF α . Siete pacientes no completaron el cuestionario MMAS-8 de forma apropiada, mientras que el índice MPR no pudo ser calculado en otros dos casos, por lo que finalmente fueron 194 los pacientes comparados mediante MMAS-8 y MPR.

Adhesión terapéutica medida con MMAS-8

Los resultados obtenidos en la escala MMAS-8 mostraron que un 36% de los pacientes confesaba que a menudo se olvidaba de tomar su tratamiento y un 20% admitía faltas de adhesión terapéutica en las dos semanas previas a su actual cita médica. El 10% declaró que interrumpía su medicación cuando se sentía bien y un 7% admitía hacer lo mismo porque se sentía peor al tomar su tratamiento (Tabla 1). En la escala MMAS-8, la puntuación media de toda la cohorte fue 6,7 (1,6); 44 pacientes (22,4%) obtuvieron menos de seis puntos y fueron clasificados como baja adhesión terapéutica, 73 (37,2%) puntuaron entre seis y ocho y se catalogaron con adhesión media, y 79 (40,3%) tenían alta adhesión al lograr una puntuación de ocho. Entre aquellos con baja adhesión terapéutica en MMAS-8, un 57% obtuvo un valor inadecuado en MPR (MPR < 0,8), mientras que este porcentaje fue del 38,4% y 27,8% en los grupos con adhesión media y alta respectivamente, existiendo diferencias significativas entre estos tres grupos ($p = 0,007$).

Los pacientes con puntuaciones inferiores a seis en MMAS-8 fueron catalogados como falta de adhesión terapéutica y sus características clínicas se muestran en la tabla 3.

El análisis de las respuestas al cuestionario BMQ (Tabla 2) reveló que un 38,2% de los pacientes con EII expresaban preocupación en relación a su tratamiento, con un 61,8% específicamente preocupados por los potenciales efectos adversos a largo plazo de su medicación. Sin embargo, los pacientes no demostraban tener muchas dudas respecto a su necesidad de precisar el tratamiento (45,6%-79,4%). Los pacientes tendían a mostrarse en desacuerdo con opiniones que sugerían que los medicamentos son perjudiciales (60,8%) o crean adicción (53%), y a rechazar afirmaciones como “los médicos frecuentemente abusan de los medicamentos” (43,7%).

En el análisis univariante, factores como la edad temprana, el comer solo, faltas de asistencia a citas médicas programadas y una puntuación alta en la subescala BMQ-preocupación se asociaron significativamente con falta de adhesión terapéutica en MMAS-8 ($p < 0,05$) (Tabla 3). El análisis multivariante de regresión logística (OR, IC 95%, p) confirmó que realizar sin compañía más de una comida diaria (OR 3,3 IC [1,5-7,2], $p = 0,002$), faltar a citas médicas programadas (OR 13,9 IC [3,7-52,5], $p = 0,0001$) y bajas puntuaciones en la subescala BMQ-necesidad de tratamiento (OR 1,1 IC [1-1,2], $p = 0,01$) se asociaban con falta de adhesión terapéutica evaluada con MMAS-8.

Adhesión terapéutica medida con MPR

Empleando el valor MPR $\geq 0,8$ para definir una adecuada adhesión terapéutica, clasificamos a 74 pacientes con falta de adhesión (37%). Sus características clínicas se muestran en la tabla 4.

Los pacientes clasificados con adecuada adhesión terapéutica en MPR tenían puntuaciones en MMAS-8 significativamente más altas que aquellos con falta de adhesión: 7 (1,4) versus 6,2 (2,2) ($p = 0,001$). El análisis univariante mostró que únicamente un valor elevado en la subescala BMQ-daño por medicamentos ($p = 0,01$) se asoció significativamente con falta de adhesión en MPR ($p = 0,004$) (Tabla 4).

Respecto al fármaco utilizado, los TNF α obtuvieron el mayor porcentaje de adhesión (97%) con significación estadística ($p = 0,001$), frente a tiopurinas (66,3%), mesalazina oral (63%) y mesalazina tópica (66,5%). Cuando evaluamos a pacientes en tratamiento combinado, observamos que solo un 59% de aquellos con mesalazina oral más tópica, un 60% con mesalazina más tiopurinas y el 38% con anti-TNF- α más tiopurinas mantenían una adecuada adhesión con MPR. Analizando en cada fármaco la asociación entre los valores obtenidos de MPR y MMAS-8, encontramos que ambos parámetros se asociaban significativamente para tiopurinas ($p = 0,004$) y mesalazina oral ($p = 0,01$), aunque los datos mostraban una importante dispersión de valores, incluso con puntuaciones altas de MMAS-8 (Fig. 1).

Tabla 3. Adhesión terapéutica evaluada mediante MMAS-8: características de los pacientes (n = 203)

	No adhesión*	Adecuada adhesión	p
Sexo			0,7
Hombre	21% (21/99)	79% (78/99)	
Mujer	24% (23/97)	76% (74/97)	
Nacimiento			1
España	22% (41/183)	78% (42/183)	
Extranjero	23% (3/13)	77% (10/13)	
Vive solo			1
Sí	20% (2/10)	80% (8/10)	
No	23% (42/186)	77% (144/186)	
Sin estudios o primarios	18% (16/87)	82% (71/87)	0,2
Estudios superiores	26% (28/109)	74% (81/109)	
Tabaquismo			0,5
Sí	27% (10/37)	73% (27/37)	
No	21% (34/159)	79% (125/159)	
Fármacos antidepresivos			0,2
Sí	31% (12/39)	69% (27/39)	
No	20% (32/157)	80% (123/157)	
Abuso de alcohol			0,5
Sí	21% (5/24)	79% (19/24)	
No	23% (39/172)	77% (133/172)	
Abuso de drogas			0,5
Sí	33% (1/3)	67% (2/3)	
No	22% (43/193)	78% (150/193)	
Terapias alternativas			0,2
Sí	31% (14/45)	69% (31/45)	
No	20% (30/151)	80% (121/151)	
Trabajo activo			0,4
Sí	24% (33/136)	76% (103/136)	
No	18% (11/60)	82% (49/60)	
Dormir en casa			1
Siempre	30% (29/97)	70% (68/97)	
A veces	29% (2/7)	71% (5/7)	
Comidas en hogar			0,2
Una-ninguna	43% (3/7)	57% (4/7)	
Más de una	22% (41/189)	78% (148/189)	
Comidas solo			0,003
Una-ninguna	17% (25/147)	83% (122/141)	
Más de una	39% (19/49)	61% (30/49)	
Colitis ulcerosa	23% (27/116)	77% (89/116)	0,9
Enfermedad de Crohn	21% (17/80)	79% (63/80)	
Gravedad EI			0,2
Leve	28% (18/64)	72% (46/64)	
Moderada-severa	20% (26/132)	80% (106/132)	
Enfermedad perianal			1
No	23% (42/186)	77% (144/186)	
Sí	20% (12/10)	80% (8/10)	
Faltas a citas médicas			0,0005
No	19% (34/180)	81% (146/180)	
Sí	63% (10/16)	37% (6/16)	

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 3 (Cont.). Adhesión terapéutica evaluada mediante MMAS-8: características de los pacientes (n = 203)

	No adhesión*	Adecuada adhesión	p
<i>Tratamiento EI</i>			0,2
Monoterapia	25% (36/145)	75% (109/145)	
Combinación	16% (8/50)	84% (42/50)	
Edad (años)	42.3 (10.1)	47.2 (14.1)	0,03
Tiempo desde diagnóstico (años)	10 (5.1)	10.3 (7.9)	0,8
BMQ Específico Necesidad	17.9 (4.2)	19.2 (3.8)	0,05
BMQ Específico Preocupación	14.7 (3.9)	13.4 (3.7)	0,04
BMQ General Abuso	11.4 (3)	10.8 (2.8)	0,2
BMQ General Daño	9.1 (2.2)	8.6 (2.9)	0,3

EI enfermedad inflamatoria intestinal. *Adhesión terapéutica definida mediante MAS-8 (inferior a 6, igual o superior a 6). Gravedad de EI considera como leve: B1 en Crohn y E1, E2 en colitis ulcerosa.

Tabla 4. Adhesión terapéutica evaluada mediante RMP: características de los pacientes (n = 201)

	No adhesión*	Adecuada adhesión	p
<i>Sexo</i>			0,6
Hombre	41 (54%)	61 (49%)	
Mujer	35 (46%)	64 (51%)	
<i>Nacimiento</i>			0,2
España	68 (89%)	119 (95%)	
Extranjero	8 (11%)	6 (5%)	
<i>Vive solo</i>			0,5
Sí	2 (3%)	7 (6%)	
No	74 (97%)	118 (94%)	
<i>No estudios o primarios</i>	36 (47%)	54 (43%)	0,7
<i>Estudios superiores</i>	40 (53%)	71 (57%)	
<i>Tabaquismo</i>			1
No	62 (82%)	102 (82%)	
Sí	14 (18%)	23 (18%)	
<i>Fármacos antidepresivos</i>			0,6
No	63 (83%)	99 (79%)	
Sí	13 (17%)	26 (21%)	
<i>Abuso de alcohol</i>			0,8
No	67 (88%)	108 (86%)	
Sí	9 (12%)	17 (14%)	
<i>Abuso de drogas</i>			1
No	75 (99%)	123 (98%)	
Sí	1 (1%)	2 (2%)	
<i>Terapias alternativas</i>			0,3
No	63 (83%)	95 (76%)	
Sí	13 (17%)	30 (24%)	
<i>Trabajo activo</i>			0,6
No	25 (33%)	36 (29%)	
Sí	51 (67%)	89 (71%)	
<i>Comida en hogar</i>			0,3
Una-ninguna	1(1%)	6 (5%)	
Más de una	75 (99%)	119 (95%)	
<i>Comidas solo</i>			0,04
Una-ninguna	12 (16%)	36 (29%)	
Más de una	64 (84%)	89 (71%)	

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 4 (Cont.). Adhesión terapéutica evaluada mediante RMP: características de los pacientes (n = 201)

	No adhesión*	Adecuada adhesión	p
Colitis ulcerosa	48 (63%)	73 (58%)	0,6
Enfermedad de Crohn	28 (37%)	52 (42%)	
<i>Gravedad EII</i>			0,4
Leve	28 (37%)	37 (30%)	
Moderada-severa	48 (63%)	88 (70%)	
<i>Enfermedad perianal</i>			1
No	74 (97%)	117 (94%)	
Sí	2 (3%)	8 (6%)	
<i>No asistencia a citas médicas</i>			0,1
No	67 (88%)	119 (95%)	
Sí	9 (12%)	6 (5%)	
<i>Tomas de medicación EII</i>			1
Una	49 (40%)	73 (60%)	
Más de una	21 (40%)	31 (60%)	
Edad (años)	45,1 (13)	47 (14)	0,4
Tiempo desde diagnóstico (años)	10 (7,1)	10,5 (8)	0,6
BMQ General Daño	9,1 (2,2)	8,6 (3)	0,01
BMQ General Abuso	11,4 (3)	10,8 (2,8)	0,4
BMQ Especifico Necesidad	18,7 (4,3)	19 (3,6)	0,7
BMQ Especifico Preocupación	13,7 (3,7)	13,7 (3,8)	0,9

EII: enfermedad inflamatoria intestinal. *Adhesión terapéutica definida mediante RMP (inferior 0,8, igual o superior 0,8). Gravedad de EII considera como leve: B1 en Crohn y E1, E2 en colitis ulcerosa.

El análisis de precisión diagnóstica ROC de MMAS-8 empleando el valor 6 como punto de corte obtuvo un área bajo la curva de 0,6 (95% IC 0,5-0,7, $p = 0,001$). Este punto de corte posee una sensibilidad del 85,5% y especificidad del 34% para predecir falta de adhesión terapéutica en MPR, con valores predictivos negativo y positivo del 57 y el 70% respectivamente (Fig. 2).

El análisis ROC empleando como puntos de corte valores de MMAS-8 entre cinco y siete no obtuvo mejores resultados, con áreas bajo la curva de entre 0,52 y 0,6 (resultados no mostrados).

DISCUSIÓN

A pesar de que el cumplimiento terapéutico es fundamental para el control de la EII, tan solo una minoría de los médicos comprueba con regularidad la adhesión de sus pacientes a los medicamentos (15), pudiendo ser la falta de una herramienta fiable y validada para este fin una razón para ello. Los niveles de metabolitos en sangre y orina son costosos y tienen una alta variabilidad intrapaciente, los índices farmacéuticos de dispensación de medicamentos consumen mucho tiempo y la valoración clínica del médico no es fiable (8,16). Las escalas de autoevaluación son herramientas accesibles, de bajo coste y fácil obtención durante la visita médica, aunque algunos estudios

han demostrado que tienden a sobrevalorar la adhesión terapéutica en comparación con métodos objetivos de evaluación (17).

En este estudio, y aplicando la encuesta MMAS-8, identificamos falta de adhesión terapéutica en un 22% de pacientes, mientras que el índice de posesión de medicación mostró que el 37% de los pacientes con EII tenía un valor inadecuado de MPR < 0,8. Por lo tanto, en nuestra población de pacientes con EII no activa un 15% con inadecuada adhesión fue erróneamente clasificado empleando MMAS-8.

Sin embargo, existe cierta concordancia entre ambos métodos de evaluación ya que los pacientes con adecuada adhesión en MPR alcanzaron puntuaciones más altas en MMAS-8 y, asimismo, los valores de MPR aumentaban cuando se incrementaba la puntuación de MMAS-8. No obstante, la precisión de esta escala para identificar la falta de adhesión terapéutica en pacientes con EII no activa es limitada debido a su baja especificidad (34%) y valor predictivo negativo (57%). Una posible explicación puede ser que muchos pacientes tiendan a sobreestimar su adhesión cuando son preguntados sobre ella, disminuyendo así la especificidad y aumentando los resultados falsos positivos de esta herramienta.

Por otra parte, es previsible que la adhesión terapéutica valorada en nuevos usuarios de tratamientos, pacientes crónicos o poblaciones mixtas obtenga estimaciones muy

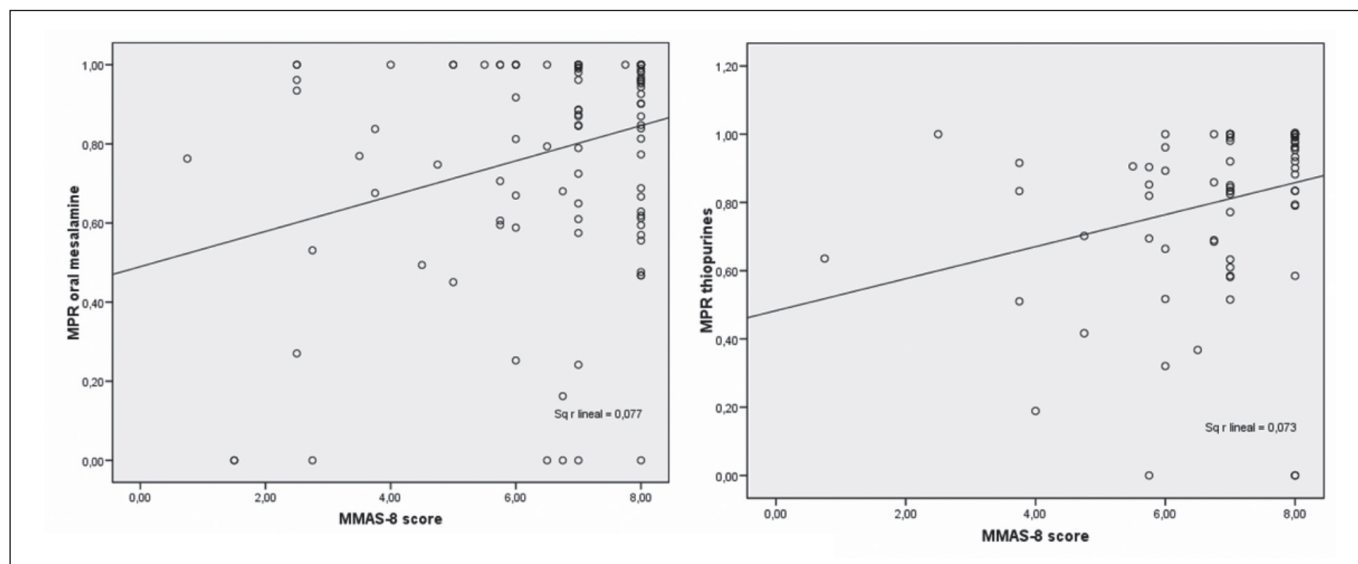


Fig. 1. Correlación entre los valores de MMAS-8 y el índice de posesión de medicación MPR para mesalazina oral ($p = 0,01$) y tiopurinas ($p = 0,004$).

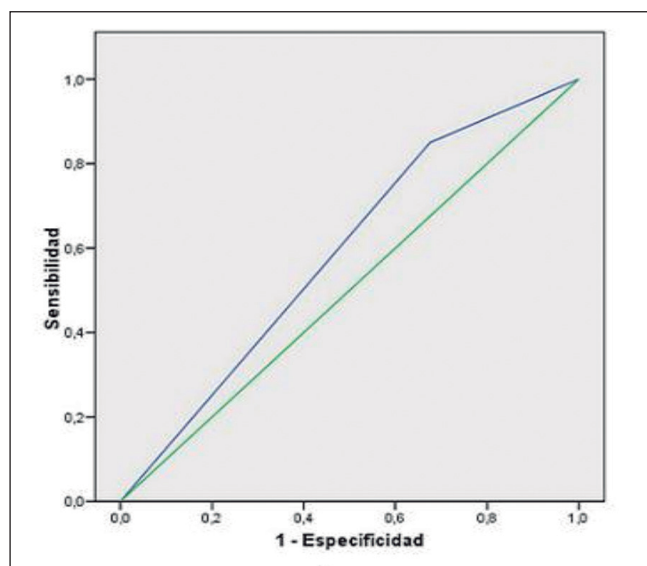


Fig. 2. Curva ROC (Receiver operator curve) de MMAS-8 usando una puntuación de corte de 6 para predecir la falta de adhesión terapéutica. Área bajo la curva AUC 0,6 (95% IC 0,5-0,7), $p = 0,001$.

diferentes, incluso si se emplean las mismas definiciones y métodos para evaluarla (14). Además, en los pacientes con EII no activa la adhesión a la medicación disminuye a lo largo del tiempo y es más difícil de mantener que en la enfermedad activa (3,18). Todos estos factores pueden explicar por qué los estudios previos que han comparado MMAS-8 y MPR en pacientes con EII han mostrado resultados contradictorios.

Trindade y cols. concluyen que el MMAS-8 posee una buena precisión para detectar adhesión terapéutica en pacientes con EII (8). En su estudio incluyeron solo a

pacientes en monoterapia, tanto ingresados como ambulatorios y con diferentes grados de actividad de la EII. Por el contrario, nuestro estudio incorporó a pacientes con EII clínicamente no activa ya en monoterapia o con tratamiento combinado, mientras que deliberadamente excluimos a los pacientes hospitalizados y aquellos con un diagnóstico reciente o enfermedad activa, ya que esta población tiende a mantener una mejor adhesión terapéutica *per se*. Por lo tanto, en esta situación clínica encontramos que el MMAS-8 fue incapaz de identificar a un 15% de pacientes con falta de adhesión terapéutica.

Por otra parte, Kane y cols. opinan que el MMAS-8 puede ser útil en la evaluación de la adhesión terapéutica a corto plazo y con determinados fármacos, pero no es una herramienta útil de manera global ni tampoco sirve para predecir a largo plazo la adhesión en pacientes con EII. En su estudio, solo los pacientes en tratamiento con tiopurinas mostraron una asociación significativa entre la puntuación de la escala MMAS-8 y los valores de MPR (9). Al igual que Kane y cols., nosotros también hemos encontrado una mejor relación entre MMAS-8 y MPR con determinados fármacos. Así, en pacientes con EII no activa en tratamiento con tiopurinas o mesalazina ambos métodos mostraron una correlación significativa, aunque la importante dispersión que el gráfico de puntos muestra es indicativa de que estos resultados no pueden ser considerados satisfactorios.

Recientemente, Goodhand y cols. comunicaron que el MMAS-8 posee una adecuada fiabilidad para predecir la adhesión terapéutica a tiopurinas comparada con los niveles de metabolitos séricos de estos medicamentos (10). El uso de fármacos inmunosupresores se ha relacionado previamente con una mejor adhesión (19,20), aunque los motivos no han sido aclarados. Los pacientes que emplean estos fármacos padecen generalmente una enfermedad más

grave y realizan un seguimiento clínico más estrecho, pudiendo ambos factores ejercer un efecto positivo en su adhesión terapéutica.

Analizando el tipo de fármaco utilizado, encontramos que los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF mostraron una adhesión terapéutica significativamente mayor respecto a otros medicamentos. Esto probablemente sea debido a que estos fármacos se emplean en enfermedades más complejas y algunos de ellos se administran en el entorno sanitario. Sin embargo, un resultado sorprendente de este estudio fue que pacientes estrechamente monitorizados en terapia combinada con tiopurinas y anti-TNF mostraron una alta tasa de no adhesión a tiopurinas. Este hecho podría explicarse por las creencias de los pacientes acerca de su potencial toxicidad y el desconocimiento de los beneficios adicionales de las tiopurinas sobre su enfermedad. Teniendo en cuenta estos resultados, podemos considerar que estos pacientes constituyen un grupo de riesgo para la falta de adhesión terapéutica.

Ni las características demográficas de los pacientes ni tampoco las variables del tratamiento se han asociado previamente a la falta de adhesión terapéutica en la EII (3). En este estudio la falta de asistencia a citas médicas o el comer frecuentemente solo se relacionaron con falta de adhesión evaluada con MMAS-8. Sin embargo, ninguna de estas características se asoció a falta de adhesión con el índice MPR. En cuanto a la medicación administrada por vía oral en la EII, tampoco hallamos ninguna relación entre el número de tomas diarias realizadas y la falta de adhesión terapéutica.

En las enfermedades crónicas, otros factores como las opiniones de los pacientes y las creencias negativas sobre la medicación juegan un papel importante en la falta de adhesión voluntaria (21). En los pacientes con EII, tanto una baja necesidad percibida de tratamiento como una alta preocupación sobre los posibles efectos adversos de este se asociaron con falta de adhesión terapéutica (22). En nuestro estudio, empleando el cuestionario BMQ observamos que la falta de adhesión en MMAS-8 se asoció a altos niveles de preocupación acerca de la medicación empleada para el control de la EII, mientras que las puntuaciones elevadas respecto al potencial daño de los medicamentos en general se asociaron significativamente a falta de adhesión con MPR. El análisis de las razones dadas por los pacientes para su falta de adhesión puede ayudarnos a desarrollar programas adecuados para optimizar la adhesión terapéutica, en los que también habrá que introducir otros factores importantes como la mejora del conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad (23,24). Respecto a las debilidades de este estudio, el MPR es un índice de dispensación farmacéutica que mide la disponibilidad de los medicamentos pero no su consumo. Sin embargo, se considera que este índice posee una alta especificidad para identificar a aquellos pacientes que no consumen la medicación si es improbable, como en nuestra cohorte de pacientes con EII, que estos obtengan su medicación de

otras fuentes no capturadas por las bases de datos de farmacia (14). Asimismo, 22 pacientes no rellenaron correctamente los cuestionarios MMAS-8 y BMQ debido generalmente a dificultades para entender el lenguaje. Aunque no consideramos este hecho como un sesgo, debe ser tenido en cuenta en el desarrollo de futuras herramientas para estudiar la adhesión.

La principal fortaleza del estudio es que hemos evaluado la adhesión a la medicación en pacientes con EII en condiciones reales, incluyendo a una población homogénea de pacientes ambulatorios con enfermedad no activa que debe mantener un tratamiento crónico, frecuentemente con múltiples medicamentos.

La identificación de los pacientes no cumplidores es el objetivo principal en los pacientes con EII, con el fin de trabajar diferentes aspectos que mejoren su adhesión. Consideramos que una herramienta adecuada para detectar la falta de adhesión debe tener una alta especificidad y valores negativos de predicción y no estar limitada por el tipo de medicamentos que el paciente emplea. Nuestros resultados indican que el MMAS-8 posee una baja precisión para identificar la adhesión a la medicación en los pacientes ambulatorios con EII no activa en nuestro entorno, debido a su baja especificidad y valor predictivo negativo, por lo que la búsqueda de una adecuada herramienta clínica continúa. Por otra parte, como las variables demográficas, clínicas y de tratamiento no se han asociado de manera consistente con la falta de adhesión terapéutica, debemos incluir en los futuros estudios factores psicológicos y psicosociales como las opiniones acerca de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane S, Hou D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39-43. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01383-9
2. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci* 2008;53:1020-4. DOI: 10.1007/s10620-007-9968-0
3. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, et al. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:525-39. DOI: 10.1038/ajg.2009.685
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97. DOI: 10.1056/NEJMra050100
5. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
6. Krousel-Wood MA, Islam T, Webber LS, et al. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care* 2009;15(1):59-66.
7. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008;10:348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
8. Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, et al. 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* 2010;17(2):599-604. DOI: 10.1002/ibd.21310
9. Kane S, Becker B, Harmsen WS, et al. Use of a screening tool to determine nonadherent behavior in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:154-60. DOI: 10.1038/ajg.2011.317

10. Goodhand JR, Kamperidis N, Sirvan B, et al. Factors associated with thiopurine non-adherence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1097-108. DOI: 10.1111/apt.12476
11. Horne R, Parham R, Res M, et al. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:937-844.
12. 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. *Psychol and Health* 1999;1-24. DOI: 10.1080/08870449908407311
13. Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R, et al. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del "Beliefs about Medicines Questionnaire". *Int J Clin Heal Psychol* 2007;7:767-79.
14. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2006;15:565-74. DOI: 10.1002/pds.1230
15. Trindade AJ, Morisky DE, Ehrlich AC, et al. Current practice and perception of screening for medication adherence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:878-82. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182192207
16. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8. DOI: 10.1136/gut.2003.032896
17. Shi L, Liu J, Koleva Y, et al. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1097-107. DOI: 10.2165/11537400-000000000-00000
18. López-Sanromán A, Bermejo F. Review article: How to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(S3):45-9.
19. Jason P, Ediger D, Walker JR, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-26. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01212.x
20. Bermejo F, López-San Román A, Algaba A, et al. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:422-6. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.01.005
21. Khanderia U, Townsend KA, Erickson SR, et al. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: Assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother* 2008;42:192-9. DOI: 10.1345/aph.1K497
22. Moshkovska T, Stone MA, Clatworthy J, et al. An investigation of medication adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis, using self-report and urinary drug excretion measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1118-27. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04152.x
23. Argüelles-Arias F, Carpio D, Calvet X, et al. Conocimiento de la enfermedad y acceso al especialista descrito por pacientes españoles con colitis ulcerosa. Encuesta UC-LIFE. *Rev Esp Enferm Digest* 2017;109(6):421-9.
24. Robinson A. Review article: Improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(Suppl 1):9-14. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03604.x