



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5

Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics

Paula Granda¹, Elena Villamañán¹, Carlos Carpio², Daniel Laorden²,
Carmen Sobrino¹, Alicia Herrero¹, Santiago Quirce³, Rodolfo Álvarez-Sala²

¹Departamento de Farmacia, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España. ²Departamento de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ³Departamento de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Paula Granda
Hospital Central de la Defensa
Gómez Ulla
28047 Madrid, España.

Correo electrónico:
pgralob@mde.es

Recibido el 17 de agosto de 2021;
aceptado el 21 de diciembre de 2021.
Early Access date (05/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11808

Cómo citar este trabajo

Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. *Farm Hosp*. 2022;46(4):203-7.

Resumen

Objetivo: Dado que la mala adherencia a la medicación en el asma grave es difícil de evaluar en la práctica diaria, se recomienda utilizar al menos dos métodos simultáneamente. El objetivo es determinar la prevalencia de la falta de adherencia a los inhaladores mediante el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación obtenida a partir de los datos de dispensación de la farmacia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5 y evaluar su concordancia.

Método: Estudio observacional retrospectivo transversal de 53 pacientes con asma grave reclutados en la unidad de asma grave de un hospital terciario de Madrid de junio a diciembre de 2020. Se registraron datos demográficos, comorbilidades y el tratamiento concomitante para el asma. La falta de adherencia se definió como una ratio de posesión de la medicación < 80% y/o un valor en los resultados del cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores < 50. La concordancia se evaluó con el coeficiente kappa de Cohen.

Resultados: La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico 51,8-67,0), y 33 (61%) eran mujeres. Según la ratio de posesión de la medicación, la falta de adherencia al inhalador primario fue del 58,5%. Sin embargo, al utilizar el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores, ésta fue del 22,6%. Combinando ambos métodos, se consideró que el 17% de los pacientes presentaban no adherencia a los inhaladores. Asimismo, al identificar la no adherencia por cualquiera de estos

Abstract

Objective: Given poor medication adherence in severe asthma is difficult to evaluate in daily practice, using at least two methods concurrently is recommended. We aimed to determine the prevalence of nonadherence to inhalers using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the medication possession ratio obtained from the pharmacy refill data in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics and to evaluate their concordance.

Method: This was a cross-sectional retrospective observational study of 53 patients with severe asthma recruited from the severe asthma unit of a tertiary hospital in Madrid from June to December 2020. We registered demographic data, comorbidities and concomitant therapy for asthma. Nonadherence was defined as pharmacy refill data < 80% and/or Test of Adherence to Inhalers questionnaire results < 50. Concordance was assessed by determining the Cohen's kappa statistic.

Results: The median age was 61 years (interquartile range 51.8-67.0), and 33 (61%) were women. According to the pharmacy refill data lack of adherence to the primary inhaler was 58.5%. However, when using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire, it was 22.6%. Combining both methods, 17% of patients were considered to have nonadherence to inhalers. Likewise, when identifying nonadherence by either of these methods, it reached a prevalence of 64.2%. The pharmacy refill data and Test of Adherence to Inhalers questionnaire agreed in 53.1% and disa-

PALABRAS CLAVE

Asma; Cooperación del paciente; Terapia biológica; Adherencia a los medicamentos; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento.

KEYWORDS

Asthma; Patient compliance; Biological therapy; Medication adherence; Treatment Adherence and Compliance.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

métodos, se alcanzó una prevalencia del 64,2%. El cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los pacientes ($k = 0,137$; intervalo de confianza del 95% $-0,057$ a $0,331$; $p = 0,318$).

Conclusiones: Se observó una alta prevalencia de no adherencia a los inhaladores en los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La concordancia entre el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación es menor cuando se evalúa la no adherencia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La ratio de posesión de la medicación detecta una mayor proporción de no adherencia en comparación con el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores.

Introducción

Uno de los principales problemas del tratamiento del asma es la no adherencia terapéutica a los inhaladores, que se observa en casi el 50% de los pacientes¹. Dicha falta de adherencia se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad y a un mayor uso de los servicios sanitarios².

Muchos estudios han tratado de identificar los factores asociados a la no adherencia. Se ha relacionado con las características propias del paciente (por ejemplo, la edad, el sexo, el nivel sociocultural, las malas experiencias con tratamientos anteriores, la depresión, la falta de apoyo social), la complejidad del régimen de inhalación, las peculiaridades de los dispositivos inhaladores y el tipo de agente inhalado^{3,4}.

Para medir la adherencia terapéutica con los inhaladores se emplean métodos directos e indirectos. Los métodos directos incluyen la monitorización electrónica y la medición de niveles de fármaco obtenidas mediante su cuantificación, la de sus metabolitos o la de marcadores en un fluido biológico (sangre, orina, saliva o piel). Estos métodos son objetivos, específicos, precisos y fiables, pero también son caros, complejos y sólo pueden utilizarse con algunos fármacos³. En contraste, los métodos indirectos, como la obtención de información mediante la toma de la historia clínica, son económicos y pueden emplearse para todo tipo de inhaladores, aunque los resultados obtenidos suelen ser menos fiables⁵. Por ello, en la práctica clínica se recomienda el uso de cuestionarios validados con una fiabilidad aceptable. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha desarrollado un cuestionario, el Test de Adherencia a Inhaladores (TAI), para evaluar en la práctica clínica diaria la adherencia terapéutica de pacientes que utilizan inhaladores. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, los cuestionarios para pacientes tienden a sobrestimar el cumplimiento⁶, por lo que se recomienda el uso de otros métodos concomitantes para medirlo, por ejemplo, la tasa de retirada de la medicación en las farmacias, obtenida a partir de los datos de registros de dispensación farmacéutica (RDF)⁶⁻⁸. La Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma proponen utilizar estos dos métodos de forma simultánea debido a la sencillez, el bajo coste y la fiabilidad aceptable de ambos métodos^{6,7}.

Los estudios previos que han evaluado el grado de adherencia terapéutica a los inhaladores mediante el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma, analizan de forma conjunta todos los grados de intensidad de la enfermedad, pero ninguno se centra en pacientes de asma con tratamiento biológico^{2,9}. El uso de agentes terapéuticos como la anti interleucina 5 (anti-IL-5) en el tratamiento del asma se ha asociado con mejoras en los síntomas respiratorios, la función pulmonar y el control de la enfermedad¹⁰⁻¹⁴. Sospechamos que la elevada eficacia de los biológicos anti-IL-5 podría predisponer a los pacientes a abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, a reducir la adherencia. Por este motivo, nos propusimos determinar la prevalencia de la no adherencia a los inhaladores utilizando el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5 y determinar el grado de concordancia entre ambas medidas.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo y observacional que analizó la adherencia terapéutica con inhaladores mediante dos métodos diferentes: los resultados del cuestionario TAI registrados en la historia

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

Conclusiones: We observed a higher prevalence of non-adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The agreement between the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the pharmacy refill data is lower when evaluating nonadherence in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The pharmacy refill data detect a higher proportion of nonadherence compared with the Test of Adherence to Inhalers questionnaire.

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

Se incluyeron pacientes con seguimiento en la unidad de asma grave de un hospital terciario perteneciente al Sistema Nacional de Salud en Madrid. Los pacientes asmáticos se remiten a esta unidad cuando presentan una enfermedad asmática no controlada, a pesar de utilizar durante 6 meses inhaladores con dosis altas de corticoides y beta-2 agonistas de acción prolongada combinados, o corticoides orales⁷. En el momento del estudio, la unidad de asma grave seguía a 95 pacientes, 57 (60%) de ellos recibían tratamiento con biológicos anti-IL-5. Los criterios de inclusión fueron: (1) edad ≥ 18 años; (2) uso de biológicos anti-IL-5, y (3) disponibilidad de los resultados del cuestionario TAI en la historia clínica. Se excluyeron los pacientes no residentes en la Comunidad de Madrid, porque no se disponía del registro de medicamentos dispensados en las farmacias comunitarias. No se tuvieron en cuenta las posibles prescripciones de médicos privados, ya que los pacientes eran atendidos en una unidad de asma grave del Sistema Nacional de Salud, y por tanto, todas las prescripciones para su enfermedad crónica son gestionadas por dicha unidad.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario La Paz. Todos los datos personales fueron anonimizados.

Instrumentos de evaluación

Datos de retirada de fármacos en farmacia

Los datos de RDF se obtuvieron de los registros de farmacia de los pacientes. Para medir la adherencia, se calculó la ratio de posesión de medicamentos (TPM), de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$TPM = \frac{\text{Número total de unidades dispensadas}}{\text{Número total de unidades teóricas prescritas durante un intervalo de tiempo}} \times 100$$

Se incluyeron las unidades prescritas y dispensadas por la farmacia en los 6 meses anteriores. El punto de corte para considerar una falta de adherencia fue $< 80\%$, de acuerdo con el informe de Karve *et al.*¹⁵, que demostró que las hospitalizaciones en las enfermedades crónicas prevalentes se asocian a este valor de TPM.

Al igual que en estudios previos⁹, se utilizó el RDF para medir la adherencia al inhalador primario. Para ello, tal y como recogen las guías GINA⁶, se definió como primario un inhalador que incluyese una combinación de fármacos. Por lo tanto, dado que sólo se incluyeron pacientes diagnosticados de asma grave, se consideró como inhalador primario el tratamiento combinado con un corticoide inhalado (CI) y un agonista betaadrenérgico de acción larga (LABA). En todos los demás casos, el inhalador primario era el dispositivo que contenía CI.

Test de Adherencia a los Inhaladores

El cuestionario TAI es una prueba validada que consiste en un cuestionario de 10 ítems completado por los pacientes. A todos los pacientes seguidos por la unidad de asma grave se les pide de forma rutinaria que respondan a este cuestionario. El rango de puntuación para cada pregunta va de 1 (la peor adherencia) a 5 (la mejor adherencia), proporcionando una puntuación total que oscila entre 10 (mínimo) a 50 (máximo). El TAI clasifica a los pacientes como no cumplidores cuando la puntuación es < 50 e identifica el tipo específico de conducta de no adherencia^{16,17}. Se

empleó la primera puntuación registrada en las historias clínicas durante el mismo período en el que se obtuvieron los datos de RDF.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable principal: La proporción de pacientes que no presenta adherencia, según los dos métodos siguientes:

- TPM: un valor < 80% en los 6 meses anteriores¹⁵, y
- Cuestionario TAI: valor < 50^{16,17}.

Las variables demográficas fueron la edad y el sexo.

Se consideraron como comorbilidades: el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquiectasia, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la poliposis nasal, el reflujo gastroesofágico, el síndrome ansioso-depresivo, la disfunción de las cuerdas vocales y la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

Los tratamientos inhalados y concomitantes fueron LABA, antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas betaadrenérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción corta, corticoides orales, montelukast y biológicos anti-IL-5.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medianas (rango intercuartílico [IQR]). Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y proporciones. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney; en el caso de las variables cualitativas, se empleó la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher. La concordancia se evaluó mediante la determinación del coeficiente kappa de Cohen. Se analizaron los datos con el programa SPSS (IBM SPSS Statistics versión 19.0), y se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se seleccionaron inicialmente 57 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes por presentar un RDF sin actualizar o ser menores de edad. Por lo tanto, finalmente se incluyó a 53 pacientes. La mediana de edad fue de 61 años (IQR 51,8-67), y 33 (61%) eran mujeres. En cuanto a las enfermedades concomitantes, el 77,3% de los pacientes presentaba comorbilidades que estaban bajo tratamiento; en particular, rinoconjuntivitis (61,0%), poliposis nasal (38,0%) y ansiedad o depresión (35,6%). Las comorbilidades se describen en la tabla 1.

Todos los pacientes recibían tratamiento con inhaladores combinados LABA o CI, y el 75,5% utilizaba de forma asociada un inhalador anticolinérgico de acción prolongada (LAMA). El 35,8% de los pacientes necesitaban corticoides orales, y la mayoría de los pacientes tratados con biológicos anti-IL-5 recibían benralizumab (47,2%). Las terapias inhaladas y orales para tratar el asma se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes en tratamiento farmacológico

Variable	n = 53 (100)
Edad	61 (51,8-67,0)
Mujer	20 (39%)
Comorbilidad tratada	n = 41/53 (77,3)
Rinoconjuntivitis	25 (61,0)
Poliposis nasal	16 (38,0)
Ansiedad y depresión	15 (35,6)
Reflujo gastroesofágico	7 (17,1)
Bronquiectasia	6 (14,6)
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	5 (12,2)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	1 (2,4)

Datos expresados como medianas (rango intercuartílico) y números (porcentajes).

Tabla 2. Terapias inhaladas y concomitantes

	Pacientes n = 53
Terapia inhalada	53 (100,0)
LABA y corticoides combinados	53 (100,0)
LAMA	40 (75,5)
SABA	45 (84,9)
SAMA	6 (11,3)
Tratamiento con corticoides orales	19 (35,8)
Deflazacort	3/19 (15,8)
Metilprednisolona	1/19 (5,3)
Prednisona	15/19 (79,0)
Montelukast	31 (58,5)
Terapias biológicas	53 (100,0)
Benralizumab	25 (47,2)
Mepolizumab	19 (35,8)
Reslizumab	9 (17,0)

Datos expresados en números (porcentajes).

LABA: agonistas beta-2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; SABA: agonistas beta-2 de acción corta; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta.

Falta de adherencia al tratamiento inhalado

Combinando ambos métodos, se consideró que el 17,0% de los pacientes presentaba falta de adherencia, mientras que el 35,8% de los pacientes cumplieron con el tratamiento. La falta de adherencia al inhalador primario se detectó en el 58,5% de los pacientes cuando se utilizó el RDF; sin embargo, este porcentaje sólo alcanzó el 22,6% al emplear el cuestionario TAI. Al identificar a los pacientes no cumplidores por cualquiera de los dos métodos (TPM < 80% y cuestionario TAI < 50), se observó una tasa de no adherencia del 64,2%. Asimismo, los dos métodos coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los casos ($k = 0,137$; intervalo de confianza del 95% -0,057 a 0,331; $p = 0,318$). Todos estos resultados se muestran en la tabla 3.

Al analizar las diferencias según el sexo, observamos que las mujeres presentan una adherencia a los inhaladores ligeramente inferior que la de los hombres, pero sin diferencias significativas (para RDF, 60% frente al 55%, respectivamente, $p = 0,688$; y para TAI, 24,2% frente al 20,0%, respectivamente, $p = 0,721$). Considerando las comorbilidades de los pacientes, el mayor porcentaje de no adherencia se detectó en los pacientes con rinoconjuntivitis (54,8% y 50%, medidos por RDF y TAI, respectivamente). Además, en todas las comorbilidades, la concordancia de los dos métodos fue baja (Tabla 4). Por último, la falta de adherencia fue mayor en los pacientes que tomaban montelukast (54,8% para RDF y 50,0% para TAI).

Tabla 3. Comparación entre la adherencia terapéutica medida por los datos de reposición en farmacia y el cuestionario de adhesión a los inhaladores

	No adherencia según RDF	Adherencia según RDF	Kappa	p
No adhesión según TAI	9 (17,0)	3 (5,7)	0,137	0,318
Adherencia según TAI	22 (41,5)	19 (35,8)		

Datos expresados en números (porcentajes).

RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Prueba de Adherencia a los Inhaladores.

Tabla 4. No adherencia a los inhaladores según comorbilidades y tratamiento concomitante

Comorbilidad bajo tratamiento	No adherencia según RDF n = 31	No adherencia según TAI n = 12	K (95%)
Comorbilidad	23 (74,2)	9 (75,0)	0,087 (-0,144-0,318)
Rinoconjuntivitis	17 (54,8)	6 (50,0)	0,022 (-0,256-0,300)
Poliposis nasal	7 (22,6)	5 (41,7)	-0,049 (-0,421-0,519)
Reflujo gastroesofágico	3 (9,7)	1 (8,3)	0,364 (-0,210-0,938)
Ansiedad y depresión	10 (32,3)	3 (25,0)	0 (-0,317-0,317)
AERD	3 (9,7)	2 (16,7)	-0,154 (-0,659-0,967)
Tratamiento concomitante para el asma			
Tratamiento con corticoides orales	10 (32,3)	3 (25,0)	0,086 (-0,226-0,398)
Montelukast	18 (54,8)	7 (50,0)	0,111 (-0,148-0,369)

Datos expresados en números [porcentajes].

AERD: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Test de Adherencia a los Inhaladores.

Discusión

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que analiza el grado de adherencia terapéutica mediante dos métodos, los RDF y el cuestionario TAI, en pacientes diagnosticados con asma grave y tratados con biológicos anti-IL-5. Nuestros resultados muestran que, al combinar ambos métodos, el porcentaje de pacientes sin adherencia al tratamiento terapéutico es superior. Asimismo, hemos detectado que mediante los RDF se identifica un porcentaje mayor de pacientes sin adherencia que con el cuestionario TAI. Por último, los resultados de ambos métodos están poco correlacionados, hallazgo que coincide con los resultados reportados por Plaza *et al.*⁹

Para lograr y mantener el control del asma, es importante utilizar medicamentos de control a largo plazo y, por tanto, también es necesario que los pacientes sigan las recomendaciones prescritas. En el caso del asma grave, el tratamiento requiere muchas veces polimedición, por lo que la mala adherencia aumenta el riesgo de que la enfermedad no esté bien controlada, lo que conlleva más exacerbaciones y un aumento de la morbilidad y mortalidad^{18,19}. En los países desarrollados, la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas es aproximadamente del 50%²⁰, y suele ser menor en el asma, donde oscila entre el 22% y el 78%⁶. En este contexto, hemos observado una prevalencia elevada de no adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. Así, hemos identificado un mayor porcentaje de no adherencia (58,5%) que los notificados en otros estudios^{9,21,22}. Una explicación de las discrepancias podría ser el hecho de que no fue posible encontrar otra investigación que utilizase una población similar a la nuestra. En este estudio, la población procedía de una unidad de asma grave y todos los pacientes estaban bajo tratamiento con biológicos anti-IL-5. Los biológicos anti-IL-5, a diferencia de los inhaladores, tienen la ventaja de administrarse mensual o bimensualmente. Dado que su uso se asocia a una importante mejoría de los síntomas respiratorios, los pacientes presentan un mayor riesgo de abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, de reducir el cumplimiento de la terapia inhalada. De hecho, el estudio de consenso multidisciplinar Delphi²³ apoya que la mejora de los síntomas en el asma predispone a los pacientes a una falta de adherencia, ya que los pacientes piensan que el tratamiento se vuelve innecesario²⁴. Diversos estudios han mostrado una relación entre las creencias sobre el asma y la adherencia del tratamiento preventivo, especialmente en aquellos pacientes que consideran que el asma es una enfermedad episódica y no crónica, y que la terapia es necesaria sólo durante las exacerbaciones²⁵.

Los cuestionarios de autonotificación de pacientes se utilizan habitualmente para medir la adherencia debido a su reducido coste, una fiabilidad aceptable y el poco tiempo necesario para cumplimentarlos (menos de 10 minutos en caso del TAI)^{6,17}. El TAI fue diseñado específicamente para evaluar el uso de inhaladores, y también evalúa el tipo de la falta de adherencia^{6,17}. Por otro lado, el RDF permite calcular la adherencia mediante una comparación de la prescripción realizada a través del sistema de prescripción electrónica con la medicación dispensada en las farmacias en un período de tiempo determinado. Según estudios previos, las reducidas tasas de no adherencia detec-

tadas con el RDF están relacionadas con el bajo coste de los inhaladores en España, gracias a la cobertura sanitaria universal que existe⁹. Sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto que la falta de adherencia es mayor cuando se evalúa mediante el RDF que con el cuestionario TAI. Además, sospechamos que los datos de no adherencia obtenida con el RDF podría estar incluso subestimándola, dado que los pacientes podrían retirar los inhaladores de la farmacia (adherencia obtenida con el RDF) pero no utilizarlos (adherencia obtenida con el TAI). En estudios anteriores^{9,9}, el cuestionario TAI identificó más pacientes no cumplidores que el RDF, mientras que en nuestra población sucede lo contrario. La diferencia podría deberse a múltiples factores. En primer lugar, el uso de biológicos anti-IL-5 se asocia a una mejora considerable de los síntomas respiratorios¹⁰⁻¹⁴; y en segundo lugar, la creencia de que los inhaladores sólo son necesarios durante la exacerbación de los síntomas^{25,26}. Ambos factores contribuyen a la falta de adherencia terapéutica y, en consecuencia, a que no se retiren de la farmacia.

Hemos mostrado que existe una menor concordancia entre los métodos indirectos utilizados. De Llano *et al.*², que también utilizaron el cuestionario TAI y el RDF para estimar la adherencia a los inhaladores en pacientes con asma, pero no en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5, notificaron una concordancia moderada entre ambos métodos. Sin embargo, Plaza *et al.*⁹ hallaron que dichos métodos están poco correlacionados, un hallazgo que coincide con nuestros resultados (k = 0,137). La baja correlación entre ambos respalda su uso simultáneo en la práctica clínica, tal y como recomiendan las guías clínicas^{6,7}.

Este estudio cuenta con varios puntos fuertes. En primer lugar, según nuestro conocimiento, es el primer estudio realizado en una población tratada con biológicos. En segundo lugar, nuestros resultados concuerdan con estudios previos^{9,27} y con las guías^{6,7}, que recomiendan el uso simultáneo de dos métodos para evaluar la adherencia terapéutica en el asma. Demostramos que esta recomendación podría extenderse a los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. En tercer lugar, aunque pueda parecer que en términos relativos nuestra muestra es pequeña, si tenemos en cuenta que el asma grave afecta aproximadamente al 4%^{28,29} de la población mundial, y no todos ellos utilizan biológicos, el número de pacientes incluidos en el estudio es superior que en estudios previos^{9,9}. Los resultados de las pruebas de función pulmonar no se analizaron porque no eran necesarias para nuestro objetivo.

Una limitación del estudio es que ninguno de los métodos utilizados para evaluar la adherencia terapéutica se considera un método de referencia. Otra limitación es su diseño retrospectivo realizado en un solo centro y la ausencia de un grupo de control con pacientes no tratados con biológicos anti-IL-5. Hemos incluido las comorbilidades como una variable del estudio porque también afectan a la adherencia, pero existen otros factores que podrían estar implicados y no se han tenido en cuenta, como el grupo de edad, el número de medicamentos, la duración del asma, los conocimientos de salud de los pacientes o el número de exacerbaciones.

En conclusión, nuestros resultados ponen de manifiesto la elevada prevalencia de la no adherencia terapéutica a los inhaladores en pacientes

con asma grave tratados con biológicos. Además, la concordancia entre los métodos indirectos para evaluar la adherencia al tratamiento es baja, por lo que es recomendable el uso simultáneo en la práctica clínica¹.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Muchos estudios han intentado medir la prevalencia de la falta de adherencia terapéutica en el asma, pero ninguno se ha centrado en pacientes con asma grave tratados con biológicos. Nuestros resultados destacan la alta prevalencia de la no adherencia a los inhaladores en esta población, con casi el 65% de los pacientes.

Bibliografía

- Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010;47:162-5. DOI: 10.3109/02770900903497204
- De Llano LP, Sanmartín AP, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Abelaira DC, Quintas RD, *et al.* Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma*. 2018;55:933-8. DOI: 10.1080/02770903.2018.1426769
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al.* Differences in adherence and non-adherence behaviour patterns to inhaler devices between COPD and asthma patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;13:547-54. DOI: 10.3109/15412555.2015.1118449
- Villamañán E, Sobrino C, Bilbao C, Fernández J, Herrero A, Calle M, *et al.* Off-label use of inhaled bronchodilators in hospitalised patients in Spain: a multicentre observational study. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(Suppl 2):e23-8. DOI: 10.1136/ehpharm-2019-002171
- Juniper EF, Chauhan A, Neville E, Chatterjee A, Svensson K, Mork AC, *et al.* Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Primary Care Respir J*. 2004;13:181-4. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update) [internet]. Fontana, WI, USA: GINA; 2021 [consultado 19/06/2021]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/wpcontent/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- GEMA 5.1. Spanish guideline on the management of asthma [internet] [consultado 21/06/2021]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, *et al.* Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:55-69. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, *et al.* Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers with pharmacy refill records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:58-64. DOI: 10.18176/jiaci.0461
- Kallieri M, Zervas E, Katsoulis K, Fouka E, Porpodis K, Samitas K, *et al.* Mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a 2-year follow-up in specialized asthma clinics in Greece: an interim analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181:613-7. DOI: 10.1159/000508559
- Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, *et al.* The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res*. 2019;20:289. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, WangJairaj J, Nelsen L, *et al.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, *et al.* Efficacy and safety of bernalizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, *et al.* Bernalizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2303-10. DOI: 10.1185/03007990903126833
- Plaza V, López-Viña A, Cosío BG. Test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):360-361. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al.* Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:142-52. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212
- Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:405-17. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45:396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614
- Fernández-Lázaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-García A, *et al.* Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:132. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1325-34. DOI: 10.2147/PPA.S209532
- Serhal S, Saini B, Bosnic-Anticevich S, Krass I, Wilson F, Armour C. Medication adherence in a community population with uncontrolled asthma. *Pharmacy*. 2020;8(4):183. DOI: 10.3390/pharmacy8040183
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, *et al.* Multidisciplinary consensus on the nonadherence to clinical management of inhaled therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39:1730-45. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.06.010
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858.CD012226.pub2
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ed. Eduardo Sabate. World Health Organization; 2003 [consultado 30/04/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- Riley IL, Jackson B, Crabtree D, Riebl S, Que L, Pleasants R, *et al.* A scoping review of international barriers to asthma medication adherence mapped to the theoretical domains framework. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:410-8. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
- Hekking PP, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896-902. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003