



2

Adherencia como factor clave para conseguir el objetivo terapéutico

María Dolores Edo Solsona
José Luis Poveda Andrés



María Dolores Edo Solsona

Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia.



José Luis Poveda Andrés

Presidente de la SEFH.
Jefe de Servicio de Farmacia. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia.

Índice

1. Introducción
2. Enfermedades cardiovasculares
3. Diabetes
4. Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica
5. Esclerosis múltiple
6. Cáncer
7. VIH
8. Enfermedades psiquiátricas
9. Agentes biológicos en las enfermedades autoinmunes
10. Conclusiones
11. Bibliografía

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento o la adherencia terapéutica como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas¹, pero quizás la ya clásica definición de Haynes y Sackett sea más completa al definirlo como la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de un estilo de vida coincide con las indicaciones dadas por su médico²; por tanto, el incumplimiento es el grado en que no se realizan estas indicaciones. La adherencia terapéutica es un proceso complejo que está influido por múltiples factores ampliamente estudiados, tanto relacionados con el paciente como con el profesional, el sistema sanitario, la enfermedad y los propios fármacos.

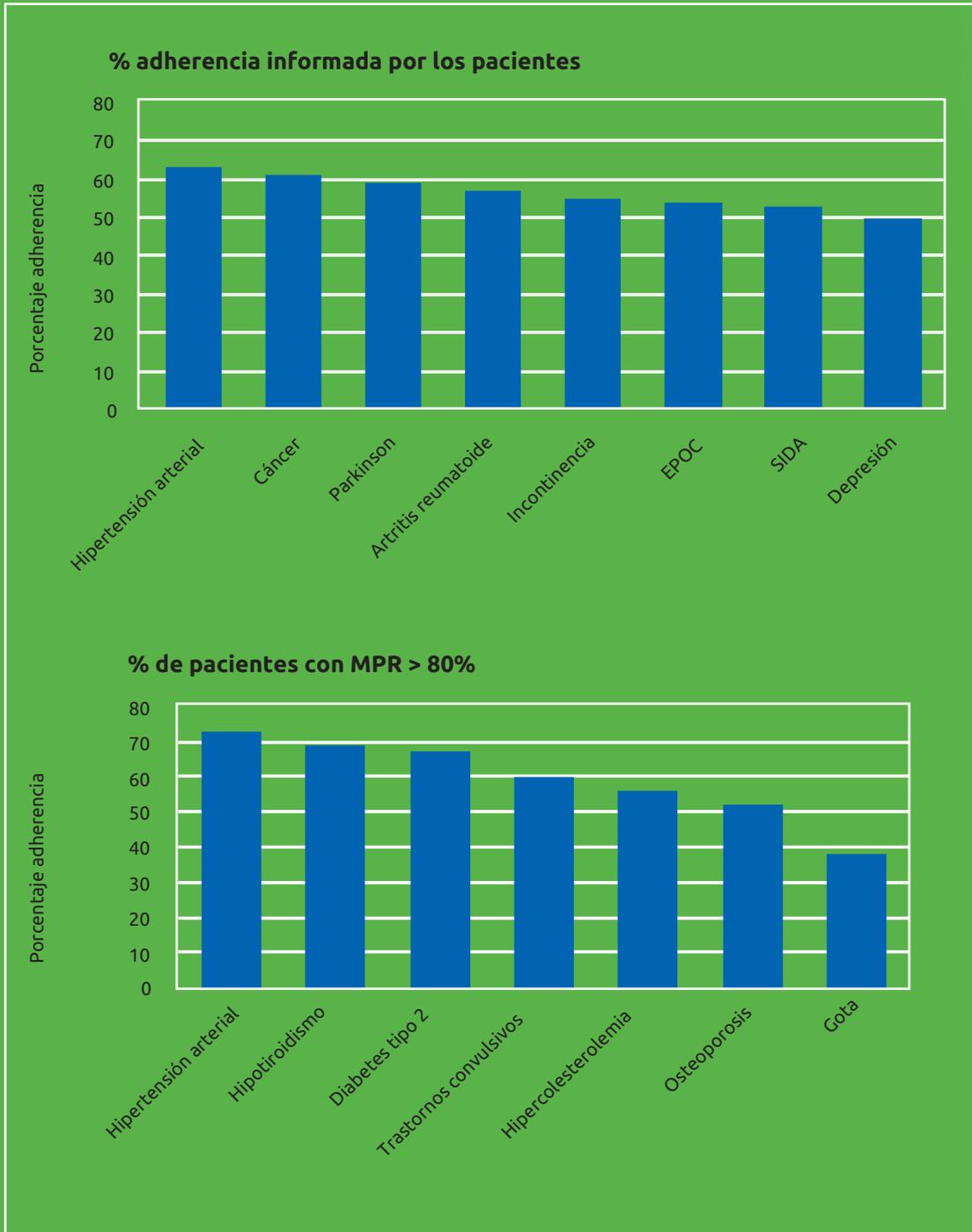
La falta de adherencia al tratamiento es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, en especial en el tratamiento de las enfermedades crónicas. Se estima que aproximadamente entre un 20% y un 50% de los pacientes no toman sus medicamentos como están prescritos, aunque la tasa de cumplimiento puede variar mucho según la patología³,

tal como se muestra en la Figura 1. En el contexto de las enfermedades crónicas, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios. En este sentido, la no adherencia a los tratamientos farmacológicos contribuye a unas 200.000 muertes prematuras de europeos cada año y provoca un coste de 125.000 millones de euros anuales. Realizando una simple extrapolación, el potencial de ahorro que corresponde a España por el número de habitantes es de unos 15.000 millones anuales y son 18.400 las muertes evitables por esta causa⁴.

Es innegable la necesidad de medir la adherencia en la práctica clínica diaria, para lo cual existen diferentes métodos que clásicamente se dividen en directos e indirectos. Los primeros consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas, pero son caros y poco aplicables. En los últimos años, junto con algunos fármacos (colistina, hormona de crecimiento, interferón beta-1a) se han comercializado dispositivos

F01

Figura 1. Adherencia según patologías. (Adaptada de Dolgin *et al.*³).



electrónicos que registran las dosis administradas. Los métodos indirectos son los más utilizados, aunque tienen la desventaja de ser poco objetivos y de que, en general, sobreestiman la adherencia al tratamiento. Entre ellos destacan el recuento de la medicación, los registros de dispensación, los monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS) y las técnicas de entrevista o cuestionarios. Dentro de los métodos indirectos, dos indicadores ampliamente utilizados en la literatura son el MPR (*Medication Possession Rate*) y el PDC (*Proportion of Days Covered*). El MPR consiste en la suma de los días que el paciente tiene medicamentos dividido por el número de días que el fármaco se le recetó en el periodo de estudio, y el PDC es el porcentaje de días cubiertos por la receta prescrita por el médico.

Una vez conocido el escenario desfavorable en que nos encontramos, y dado que la adherencia podría considerarse como el mediador clave entre la práctica clínica y los resultados en el paciente, parece claro el compromiso de los profesionales de la salud en probar multitud de intervenciones que mejoren la adherencia a los tratamientos. En este sentido, la farmacia hospitalaria, consciente de la existencia de este problema y sensible a ello, ha promovido y liderado estrategias para intentar minimizarlo. Entre estas iniciativas

destacan el desarrollo de programas de atención farmacéutica a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C desde las unidades de pacientes externos, la creación del Día de la adherencia terapéutica e información de medicamentos, la información al alta proporcionada por el farmacéutico hospitalario a los pacientes que ingresan por reagudización de un proceso crónico, la colaboración de grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con otras sociedades científicas para establecer recomendaciones y mejorar la adherencia en determinadas patologías, como la infección por el VIH, y el desarrollo de estudios multicéntricos para medir la adherencia terapéutica en diferentes tipos de pacientes.

El presente capítulo tiene como objetivo sintetizar la información disponible respecto a la adherencia y los resultados de salud en las patologías con más experiencia en la medición de esta. Resulta sorprendente que, si bien todos conocemos que aproximadamente uno de cada dos pacientes crónicos no toman de manera adecuada su medicación, en la práctica diaria no hemos integrado este hecho como causa de fracaso terapéutico, fundamentalmente porque lo que nos falta en nuestra cotidianidad es medir cómo la adherencia contribuye a los resultados en salud.

2. Enfermedades cardiovasculares

La adherencia media en los pacientes con enfermedad cardiovascular se estimó en un 43% tras la evaluación, en un metaanálisis, de 20 estudios observacionales que en total incluían 376.162 pacientes con diversos tipos de fármacos a través de registros de dispensación de farmacia⁵. El dato es similar a la adherencia estimada por la OMS para tratamientos crónicos. Este porcentaje representa la media de los distintos estudios, pero hay diferencias sustanciales dependiendo del medicamento prescrito, e incluso entre los prescritos para la misma afección cardiovascular. En el caso de los antihipertensivos, la adherencia oscila entre un mínimo del 28% para los β -bloqueantes y un máximo del 65% para los antagonistas de los receptores de la angiotensina II⁶. La adherencia también varía en función de si se prescriben medicamentos para prevención primaria o secundaria, siendo la primaria la que se asocia con una menor adherencia⁵. Sin embargo, incluso en el periodo inmediatamente posterior a un evento cardíaco agudo, la adherencia es subóptima. En una cohorte de 4.591 pacientes tras un infarto de miocardio, el 18% no recogieron su

medicación ni una sola vez durante los 4 meses posteriores al alta hospitalaria⁷, y en una cohorte independiente de 22.379 pacientes que sufrieron síndrome coronario agudo, el 60% suspendió las estatinas a los 2 años del episodio⁸.

La transición desde la hospitalización hasta el alta es un período de riesgo de errores de medicación y no adherencia⁹. Incluso en el entorno de ensayos clínicos, en los cuales los pacientes son cuidadosamente seleccionados, se han documentado tasas significativas de mala adherencia¹⁰. Por lo tanto, con independencia de cómo y cuándo se mida la adherencia, el mal cumplimiento para los diferentes tipos de medicamentos cardiovasculares es muy prevalente entre los pacientes.

La adherencia subóptima a la medicación se ha asociado con una serie de impactos negativos para la salud. Para empezar, la baja adherencia se relaciona con un mal control de factores de riesgo tales como la hipertensión y el colesterol¹¹. Esto a menudo conduce a un tratamiento de intensificación innecesario y

a un aumento de los efectos adversos cuando los pacientes de repente comienzan a tomar su régimen posológico pautado¹¹.

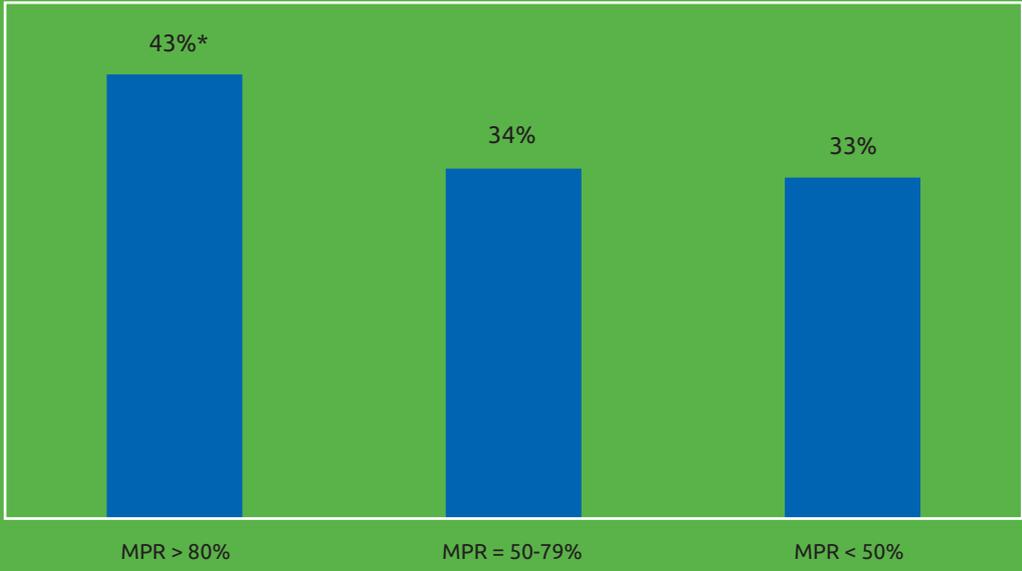
Muchos estudios observacionales han evaluado la asociación entre la adherencia terapéutica y los resultados en salud. Se trata de estudios que evalúan la eficacia de los medicamentos en la práctica clínica habitual y la relacionan con la adherencia, calculada fundamentalmente con datos de dispensación desde la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) o mediante cuestionarios. Una alta adherencia (MPR >80%) a los medicamentos antihipertensivos se asoció con una mayor probabilidad de control de la presión arterial en comparación con aquellos pacientes que presentaban una baja adherencia (*odds ratio* [OR] = 1,45; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 1,4-2,2)¹², tal como se muestra en la Figura 2. Del mismo modo, cada aumento del 25% en la proporción de días cubiertos por estatinas se asoció con una reducción del colesterol de 3,8 mg/dl¹³. Por otra parte, la falta de adherencia a los medicamentos cardiovasculares se ha asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, la falta de adherencia a las estatinas al año del alta de la hospitalización por infarto de miocardio se asoció a un incremento del 12-25% del riesgo de mortalidad¹⁴. En el entorno de la enfermedad arterial coronaria crónica, la falta de adherencia a los medicamentos cardioprotectores (β -bloqueantes, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) se asoció a un incremento del 10-40% del riesgo relativo de

hospitalizaciones y un incremento del 50-80% del riesgo relativo de mortalidad¹⁵. Otro estudio demostró que los pacientes que interrumpieron el clopidogrel durante el primer mes del alta hospitalaria tras un infarto agudo de miocardio y la colocación de un *stent* liberador de fármacos fueron significativamente más propensos a tener un resultado adverso, incluyendo la rehospitalización y la muerte, en los 11 meses posteriores¹⁶. Además, la baja adherencia a los medicamentos en los pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció con un mayor número de visitas al servicio de urgencias relacionadas con patología cardiovascular¹⁷. Estos estudios de efectividad refuerzan los beneficios de los medicamentos cardiovasculares en la práctica clínica habitual, y ponen de relieve la importancia de tomar los medicamentos según lo prescrito para optimizar los resultados en el paciente.

La adherencia deficiente también contribuye a los costes en salud. Aunque la mala adherencia supone un menor coste de medicamentos, a su vez puede aumentar el coste de la atención sanitaria al dar lugar a un control subóptimo de la enfermedad y a una mayor utilización de los servicios sanitarios. En este sentido, Sokol *et al.*¹⁸ estimaron el coste asociado a la falta de adherencia al tratamiento para la hipertensión y la hipercolesterolemia, y encontraron que el aumento del coste debido a medicamentos fue más que compensado por la reducción del resto de los costes médicos, obteniendo una reducción neta de los costes generales de la atención sanitaria en los pacientes adherentes.



Control de la presión arterial (%)



*p = 0,06 antes del ajuste y p = 0,026 tras el análisis de regresión. MPR: *Medication Possession Rate*.

Figura 2. Control de la presión arterial (criterios del *Six Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC6]*) según la adherencia a la medicación antihipertensiva. (Adaptada de Bramley *et al.*¹²).

3. Diabetes

Numerosas revisiones destacan la falta de adherencia al tratamiento de los pacientes diabéticos, tanto para los antidiabéticos orales (ADO) como para la insulina. En cuanto a los primeros, en un análisis de 11 estudios retrospectivos entre 1966 y 2003, la adherencia al tratamiento antidiabético osciló entre el 36% y el 93% en los pacientes que permanecían en tratamiento durante 6 a 24 meses¹⁹. Análisis prospectivos de la adherencia utilizando monitorización electrónica indicaron que los pacientes tomaron entre el 61% y el 85% de las dosis de ADO prescritas²⁰. Cuando el registro de la adherencia se realizó con cuestionarios, de 11.896 pacientes tratados con uno o dos ADO se encontró que sólo el 46% tenía una adherencia óptima²¹. En un estudio retrospectivo más reciente, el análisis de 2.741 pacientes con diabetes tipo 2 que habían iniciado hacía poco tiempo el tratamiento con ADO mostró que la adherencia global fue del 81%, y que el 65% de los pacientes tenía una adherencia $\geq 80\%$ ²². Las variaciones en las estimaciones de la adherencia se deben a la metodología empleada para la medición, las poblaciones de pacientes y el punto de corte

utilizado en la definición de buena adherencia.

Incluso con datos de buena adherencia a los ADO, la progresión natural de la diabetes tipo 2 muchas veces requiere el tratamiento con insulina. En estudios retrospectivos respecto a la insulina, la adherencia fue del 62% y el 64% para pacientes de larga duración y pacientes de nuevo inicio, respectivamente¹⁹. Según un estudio que incluyó 1.099 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina en Escocia entre 1995 y 2001, el promedio de la adherencia al tratamiento con insulina (medido como el porcentaje del número de días de cobertura con insulina) fue del 71%²³. En un estudio español realizado en 294 pacientes con diabetes tipo 2, los sujetos autoevaluaron su grado de cumplimiento mediante un cuestionario²⁴. La adherencia más alta se observó en aquellos que se administraban sólo insulina (67%), mientras que el cumplimiento más bajo se halló en los que tenían prescrita la insulina más un ADO (39%). Sorprendentemente, para los pacientes que sólo tomaron ADO el cumplimiento fue similar para la monoterapia y las terapias combinadas.

La principal consecuencia de la falta de adherencia a este tipo de medicamentos es la disminución del control de la glucemia, que conduce a las conocidas complicaciones de la diabetes, incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Se ha demostrado una relación inversa entre la toma de ADO y la cantidad de HbA1c, asociándose cada incremento del 10% en la adherencia con un descenso del 0,1% en la HbA1c²². En el mismo sentido, un estudio de cohorte retrospectivo con 11.532 pacientes en el cual la adherencia se calculó como la proporción de días cubiertos por prescripciones de ADO, antihipertensivos y estatinas, los análisis multivariados mostraron que la no adherencia al medicamento se asociaba con una HbA1c, una presión arterial y unos valores de colesterol LDL más altos²⁵, lo que condujo a un aumento del riesgo de morbimortalidad. En esta misma población, el aumento del riesgo de hospitalización por todas las causas y de muerte por todas las causas fue significativo²⁵.

Numerosos estudios han evaluado la relación entre la adherencia y los costes para la diabetes, y en general se observa una correlación entre el aumento de la adherencia y la disminución del coste. Una revisión sistemática de Salas *et al.*²⁶ evidenció que, a pesar de las dis-

crepancias metodológicas entre los estudios, la baja adherencia en general se asocia con un mayor coste. Más recientemente, un estudio longitudinal de 4 años con 740.195 veteranos con diabetes de tipo 2 demostró que los pacientes no adherentes tuvieron un 41% más de costes anuales de hospitalización que los pacientes adherentes, y concluyó que estos costes podrían evitarse mediante el aumento de la adherencia²⁷. Sin embargo, otro estudio retrospectivo con 57.687 pacientes informó que los costes totales de la atención sanitaria no fueron más bajos en los pacientes diabéticos adherentes debido a un aumento del gasto farmacéutico, pero sugería un efecto umbral por encima del cual la adherencia se asociaba con unos costes reducidos²⁸. Finalmente, hay que señalar que el ahorro de costes varía según el tipo de ADO. Así, en un estudio retrospectivo con más de 100.000 pacientes con diabetes tipo 2 en quienes la adherencia media al tratamiento con un ADO o varios osciló entre el 61,3% y el 73,8% durante los 2 años de seguimiento, los costes anuales sanitarios por todas las causas se incrementaron en 336 dólares en los pacientes no adherentes a la metformina y en 1.509 dólares para los pacientes no adherentes a la sulfonilurea, en comparación con los pacientes adherentes. Los autores concluyeron que el aumento de la adherencia producía retorno de la inversión en tratamientos antidiabéticos²⁹.

4. Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Al igual que en otras patologías crónicas, la adherencia estimada en las enfermedades pulmonares obstructivas es relativamente baja, del 22% al 78% según la definición de adherencia y el método empleado en su medición. Los métodos de medición más empleados en estas enfermedades son los cuestionarios (37,8%), los registros de prescripción/dispensación (32,8%) y el MEMS (19,3%). Diversos estudios han mostrado peores tasas de adherencia empleando la vía de administración inhalada frente a otras vías, como la oral o la parenteral en el asma, o la transdérmica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, la edad desempeña un papel clave en la adherencia terapéutica en estas afecciones, pues los adolescentes son menos cumplidores que los adultos y los niños³⁰.

Existe un consenso general que apoya la existencia de una correlación positiva entre

la adherencia terapéutica y un mejor control de los síntomas en los pacientes asmáticos o con EPOC. En general, la mayoría de los estudios muestran que una buena adherencia se relaciona con una reducción en el número de exacerbaciones en ambas enfermedades³¹. En este sentido, el estudio TORCH³², realizado con más de 6.000 pacientes con EPOC, halló menores tasas de mortalidad en los pacientes con buena adherencia en comparación con los incumplidores (11,3% frente a 26,6%), resultados similares a los obtenidos en una serie de 30.000 pacientes con asma³³ en la cual se asoció el abandono del tratamiento con un aumento de la mortalidad.

La alta adherencia se correlaciona con reducciones en la utilización del sistema sanitario en este tipo de pacientes. Por otra parte, las exacerbaciones de la EPOC son la causa de la mayoría de los ingresos hospitalarios y se definen como el principal coste en este tipo

de patología. De acuerdo con ello, un estudio retrospectivo que incluyó 55.076 pacientes con EPOC demostró una asociación entre la buena adherencia (PDC >80%) y un menor número de visitas a urgencias y hospitalizaciones, lo que resultó en un 2,2% de reducción de los costes³⁴. En este mismo sentido, otro estudio similar con 33.816 pacientes con EPOC mostró una reducción de 2.185 dólares por paciente y año para los pacientes con PDC >80%, en comparación con aquellos con PDC <80%³⁵. Sin embargo, hay estudios que no demuestran diferencias entre pacientes asmáticos adherentes y no adherentes. Por ejemplo, un estudio observacional retrospectivo con 18.456 niños asmáticos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años no detectó una relación estadísticamente signi-

ficativa entre adherencia y hospitalizaciones, presentando sólo el 3,7% de los niños una hospitalización relacionada con el asma. Además, los costes en esta enfermedad aumentaron a medida que mejoró la adherencia³⁶. Otro estudio observacional retrospectivo de 2 años con 41.234 asmáticos concluyó que los costes globales eran más altos al aumentar la adherencia, salvo en los pacientes de alto riesgo que presentaban más visitas a urgencias y hospitalizaciones³⁷. Ambos estudios sugieren que la mejora de la adherencia terapéutica es coste-efectiva en los pacientes con enfermedad grave, pero incrementa el coste total en aquellos con enfermedad leve debido a la menor tasa de hospitalizaciones que tiene este tipo de pacientes^{36,37}.

5. Esclerosis múltiple

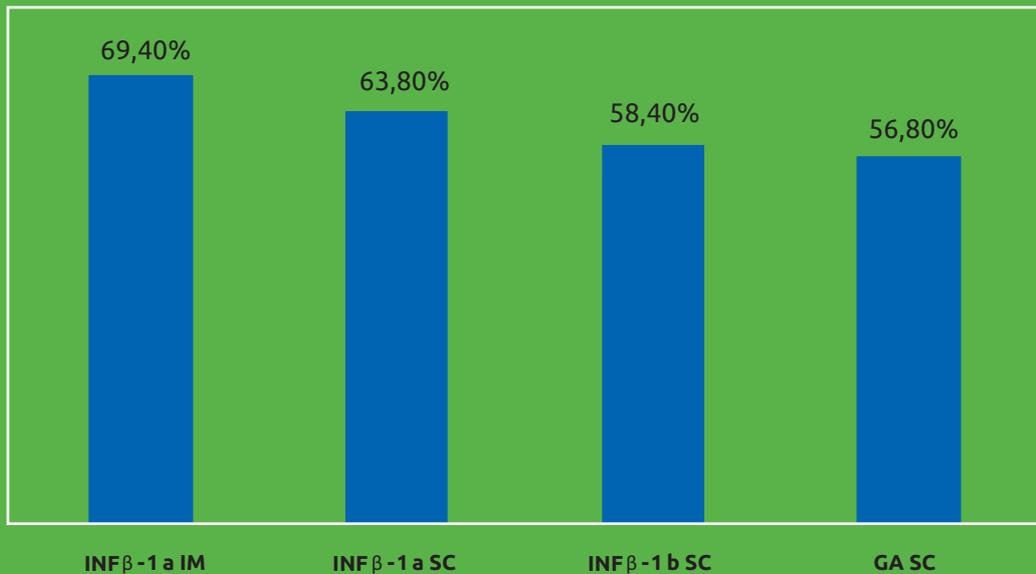
En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple, pero se han desarrollado varios fármacos modificadores de la enfermedad (FME) con el fin de reducir las recaídas, la progresión de la discapacidad y modificar el curso general de la enfermedad. Debido a la naturaleza crónica de la esclerosis múltiple, la adherencia a este tratamiento a largo plazo puede ser un reto para algunos pacientes. En este sentido, los datos publicados de adherencia en pacientes con esclerosis múltiple son muy variables, principalmente debido al diseño de los estudios y al método empleado para medir la adherencia. La revisión sistemática de Menzin *et al.*³⁸ que incluyó 24 estudios halló que la adherencia a los FME oscilaba entre el 41% y el 88% (Figura 3). Las tasas de cumplimiento para los FME de primera línea fueron, de mayor a menor, del 69,4% para el interferón beta-1a (IFN β -1a) intramuscular administrado una vez a la semana, del 63,8% para el IFN β -1a subcutáneo administrado cada dos días, del 58,4% para el IFN β -1b subcutáneo adminis-

trado tres veces a la semana y del 56,8% para el acetato de glatirámico administrado diariamente.

La adherencia a los tratamientos inmunomoduladores depende, por tanto, del fármaco, de la posología, del dispositivo de administración y del método empleado³⁹. En este sentido, con la finalidad de mejorar la adherencia y facilitar la administración, surgieron los autoinyectores electrónicos de IFN β -1a que permiten, además de regular la profundidad y la velocidad de inyección, registrar electrónicamente la hora y la dosis administrada. En un estudio retrospectivo con 225 pacientes que utilizaron este autoinyector se observó una adherencia media durante 24 meses del 95%. La proporción de pacientes con una adherencia $\geq 80\%$ fue del 91,1% a los 24 meses. En términos de eficacia no se observaron mejoras con el aumento de la adherencia, aunque sí disminuyeron significativamente algunas reacciones adversas y el dolor en la administración. Todavía es pronto para eva-

F03

Adherencia a los fármacos en pacientes con esclerosis múltiple (%)



INFβ: interferón beta; GA: acetato de glatirámico; IM: intramuscular; SC: subcutáneo.

Figura 3.

Adherencia a los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. (Adaptada de Menzin *et al.*³⁸).

luar los efectos a largo plazo, pero este tipo de dispositivos parecen mejorar la adherencia de manera significativa⁴⁰.

De particular importancia es que la mejora de la adherencia al tratamiento con FME puede conducir a mejores resultados clínicos, disminuyendo el riesgo de recaídas y la progresión de la enfermedad. En un estudio retrospectivo con 2.446 pacientes que iniciaron tratamiento con FME, aquellos con buena adherencia al tratamiento (definida como MPR $\geq 80\%$) tuvieron significativamente menos probabilidad de sufrir una recaída durante un año de seguimiento en comparación con los que no eran adherentes (OR = 0,71; IC95% = 0,59-0,85)⁴¹. Otro estudio retrospectivo demostró que los pacientes adherentes (MPR $\geq 85\%$) tuvieron un riesgo significativamente menor de recaídas durante el primer año de seguimiento (riesgo relativo = 0,89; IC95% = 0,81-0,97; $p < 0,05$); tendencia que no se confirmó en el segundo y el tercer años de tratamiento⁴². Al estratificar en función de diferentes grados de adherencia (MPR de $< 70\%$, $< 65\%$ y $< 60\%$), los valores más bajos de adherencia se asociaron significativamente con un mayor riesgo de recaída en cualquier momento durante el período de estudio de 3 años ($p < 0,05$)⁴².

El impacto de la adherencia a los FME en los resultados económicos en los pacientes con esclerosis múltiple se evaluó en dos estudios de cohortes retrospectivos. El primero determinó el impacto de la adherencia al tratamiento en el uso de recursos médicos relacionados con la esclerosis múltiple (ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, recaídas de

la enfermedad) y los costes médicos⁴¹, mientras que el segundo comparó las tasas de recaídas graves y los costes totales directos e indirectos en un período de 2 años en pacientes estadounidenses con esclerosis múltiple que eran adherentes y no adherentes a los FME⁴³. La menor incidencia de recaídas, en particular de brotes graves, observada en ambos estudios resultó en una disminución significativa del uso de recursos sanitarios, entre el 35%⁴³ y el 40%⁴¹ en las hospitalizaciones relacionadas con la esclerosis múltiple y entre el 20%⁴³ y el 40%⁴¹ en las visitas a urgencias relacionadas con la enfermedad. Los pacientes adherentes fueron menos propensos a tener hospitalizaciones relacionadas con la esclerosis múltiple (OR = 0,63; IC95% = 0,47-0,83) y visitas a urgencias relacionadas con su enfermedad (OR = 0,80; IC95% = 0,60-1,07), en comparación con el grupo no adherente⁴¹. Además de la reducción del uso de recursos, en estos estudios los gastos médicos también fueron menores en los pacientes adherentes que en los no adherentes. Durante el periodo de estudio de 2 años, los pacientes adherentes tuvieron un coste de hospitalización por todas las causas significativamente menor ($648,7 \pm 3.753,7$ € frente a $1.740,9 \pm 6.127,3$ €; $p = 0,0018$)⁴³. Cuando se evaluaron los costes directos totales (excluyendo los costes de los FME), tanto por todas las causas ($9.337,8 \pm 11.816,5$ € frente a $10.312,2 \pm 13.186,5$ €; $p = 0,8753$) como por las causas relacionados con la esclerosis múltiple ($4.824,6 \pm 7.208,4$ € frente a $5.145,8 \pm 8.240,2$ €; $p = 0,4858$), fueron menores en los pacientes adherentes en comparación con los no adherentes, pero las diferencias no fueron significativas⁴³.

6. Cáncer

La utilización de fármacos antineoplásicos orales ha aumentado en los últimos años hasta constituir actualmente alrededor del 25% de la cartera de fármacos en oncología. La adherencia a estos tratamientos ha adquirido un papel fundamental y resulta un elemento clave para mejorar la supervivencia de los pacientes oncológicos. La mayoría de la literatura disponible proviene de estudios en mujeres con cáncer de mama en tratamiento hormonal y en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa.

La adherencia a los inhibidores de la aromataza se estimó en un metaanálisis de pacientes con cáncer de mama. Para el tamoxifeno, la adherencia osciló entre el 79% durante el primer año y el 65% en el quinto año, y para los inhibidores de la aromataza los valores fueron del 80% y el 72%, respectivamente⁴⁴. Por otra parte, multitud de artículos sitúan la adherencia al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en un intervalo del 60%⁴⁵ al 97%⁴⁶. Además, las tasas de adherencia también difieren dependiendo de

la estrategia de medida. En un estudio sobre cáncer de mama se compararon distintos métodos para medir la adherencia al tamoxifeno y se obtuvieron valores del $98,6 \pm 2,2\%$ con los cuestionarios, del $92,1 \pm 9,8\%$ con el recuento de comprimidos y del $85,4 \pm 17,2\%$ con el MEMS⁴⁷.

Algunos artículos hacen referencia a la adherencia a otros antineoplásicos orales. La adherencia al etopósido oral en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas medida con MEMS fue del $93,2 \pm 12,0\%$ ⁴⁸. En cuanto a la capecitabina, sólo el 76% de los pacientes mayores con cáncer de mama tomaron más del 80% de las dosis prescritas⁴⁹, en contraste con una población más joven con cáncer de mama en la cual la mediana de la adherencia fue del 96%⁵⁰. Aunque en general la adherencia a las terapias orales contra el cáncer parece ser más alta en comparación con la de otros tratamientos, la mayoría de estos estudios demuestran que siempre hay un cierto número de pacientes oncológicos que podrían necesitar intervenciones específicas para asegurar la adherencia.

Curiosamente, en este tipo de tratamientos pueden aparecer problemas de toxicidad debido a una adherencia inadecuada por exceso. En este sentido, el estudio de Nilsson *et al.*⁵¹ muestra que el 30% de los pacientes oncológicos ambulatorios que recogían los fármacos en su farmacia lo hacían antes de tiempo, llegando a adquirir >120% de los fármacos prescritos.

Es importante destacar que la importancia de la falta de adherencia varía de un fármaco a otro. Así, el beneficio terapéutico derivado de agentes con vidas medias más largas puede verse mínimamente afectado por la pérdida de alguna dosis. Por ejemplo, el tamoxifeno y sus metabolitos tienen una vida media de 7 a 14 días, mientras que la vida media del letrozol y el anastrozol es de aproximadamente 2 días y la del exemestano es de sólo 27 horas; por lo tanto, las consecuencias de una dosis olvidada pueden ser mayores en un paciente que recibe inhibidores de la aromatasa en lugar de tamoxifeno^{52,53}. Los estudios observacionales afirman que la falta de cumplimiento de la terapia hormonal adyuvante en los estadios tempranos del cáncer de mama se asocia con peores resultados en salud. Uno de ellos, que reclutó 886 pacientes de 65 años o de más de edad con cáncer de mama positivo para hormonas en tratamiento con tamoxifeno, mostró que las mujeres tratadas durante un periodo inferior a 1 año tuvieron tasas más altas de muerte en comparación con aquellas tratadas durante los 5 años indicados (razón de riesgo = 6,26; IC95% = 3,1-12,6)⁵⁴. Del mismo modo, otro estudio observacional halló, para las pacientes con terapia hormonal adyuvante y un MPR $\geq 80\%$, una mayor tasa global de supervivencia a los 10 años: del 81% en las pacientes cumplidoras frente al 74% en las que suspendieron el tratamiento de forma precoz ($p < 0,0001$)⁵⁵.

En relación con el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, el incumplimiento del tratamiento con imatinib se asocia con peores resultados en salud, desarrollo de resistencias y aumento de los costes en la atención sanitaria. Noens *et al.*⁵⁶ observaron que el grupo de pacientes con respuesta subóptima (respuesta hematológica incompleta a los 3 meses, sin respuesta citogenética parcial a los 6 meses y sin respuesta molecular mayor a los 18 meses) estaba constituido por un mayor porcentaje de pacientes no adherentes ($23,2 \pm 23,8\%$), en comparación con aquellos que tenían respuestas óptimas ($7,3 \pm 19,3\%$). De los pacientes con una respuesta citogenética completa, el 9,1% eran no adherentes, cifra que se elevaba al 23,9% cuando se evaluaba a los pacientes con respuesta incompleta ($p = 0,004$)⁴⁶. Este mismo hecho se corroboró en el estudio de Ganesan *et al.*⁵⁶, en el que concluyeron que el logro de una respuesta citogenética completa era estadísticamente más probable en los pacientes adherentes al tratamiento (47% frente al 27%, $p = 0,001$) y la supervivencia a los 5 años era mayor respecto a los pacientes con interrupción de dosis en tratamiento con imatinib (77% frente a 56%, $p = 0,011$)⁵⁶, tal como puede verse en la Figura 4. Por lo que respecta a los costes de la no adherencia de los pacientes tratados con imatinib, se asume que el ahorro que supone no tomarse el fármaco no llega a compensar los costes que estos pacientes presentan debido a que requieren más ingresos hospitalarios y de mayor duración^{57,58}. Como ejemplo tenemos el estudio de Wu *et al.*⁵⁸, en el cual los pacientes con baja adherencia (MPR <85%) tuvieron más hospitalizaciones por cualquier causa (4,1 frente a 0,4; $p < 0,001$) y el número de días de hospitalización también fue mayor (14,8 frente a 1,8; $p < 0,001$). Los modelos de regresión demostraron un aumento del 283% (56.324 dólares, $p < 0,001$)

F04

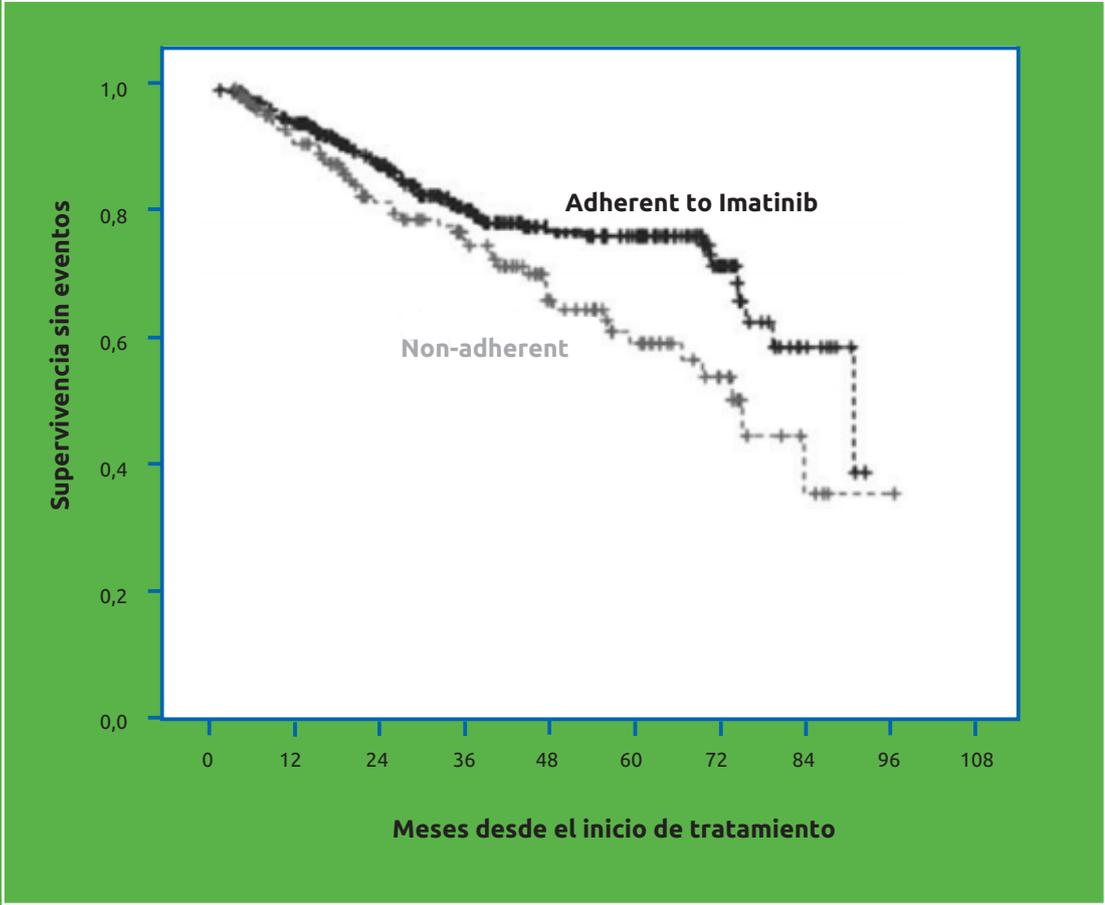


Figura 4.

Supervivencia sin eventos de pacientes con leucemia mieloide crónica en función de la adherencia al tratamiento con imatinib. (Adaptada de Ganesan *et al.*⁵⁷).

en los gastos no relacionados con imatinib en el grupo de baja adherencia respecto al de alta adherencia.

Cabe mencionar brevemente el impacto que tiene el copago de los inhibidores de la aromatasa en la adherencia a ellos en las mujeres con cáncer de mama. El estudio de Neugut *et al.*⁵⁹ mostró que, en comparación

con un copago inferior a 30 dólares, un copago de 30 a 90 dólares (en prescripciones de 3 meses) se asoció con una adherencia menor en las mujeres ≥ 65 años de edad (OR = 0,83; IC95% = 0,72-0,96), y un copago superior a los 90 dólares se asoció a adherencias menores en todo tipo de mujeres (OR = 0,70; IC95% = 0,60-0,82)⁵⁹.

7. VIH

El tratamiento antirretroviral (TAR) es la piedra angular para los pacientes con VIH y se considera el causante del aumento de la supervivencia de estos pacientes. En estudios publicados a principios del siglo XXI, las tasas de adherencia necesarias para prevenir o retrasar el fallo terapéutico y la progresión de la enfermedad se situaban entre el 90% y el 95%⁶⁰. Este umbral de alta adherencia, junto con el hecho de que el tratamiento para el VIH es de por vida, plantea un desafío especial en la atención sanitaria de los pacientes con VIH. Las publicaciones acerca del cumplimiento del tratamiento antirretroviral son preocupantes y se resumen en un metaanálisis de 84 estudios observacionales de todo el mundo, que muestra que sólo el 62% de los adultos con VIH logran una adherencia al TAR superior al 90%⁶¹.

Un alto grado de adherencia al tratamiento para el VIH ha demostrado predecir mejores resultados en supresión viral, mientras que la no adherencia se asocia no sólo con una supresión viral menos eficaz, sino también con la resistencia a los medicamentos y una menor supervivencia^{62,63}. La Figura 5 muestra la

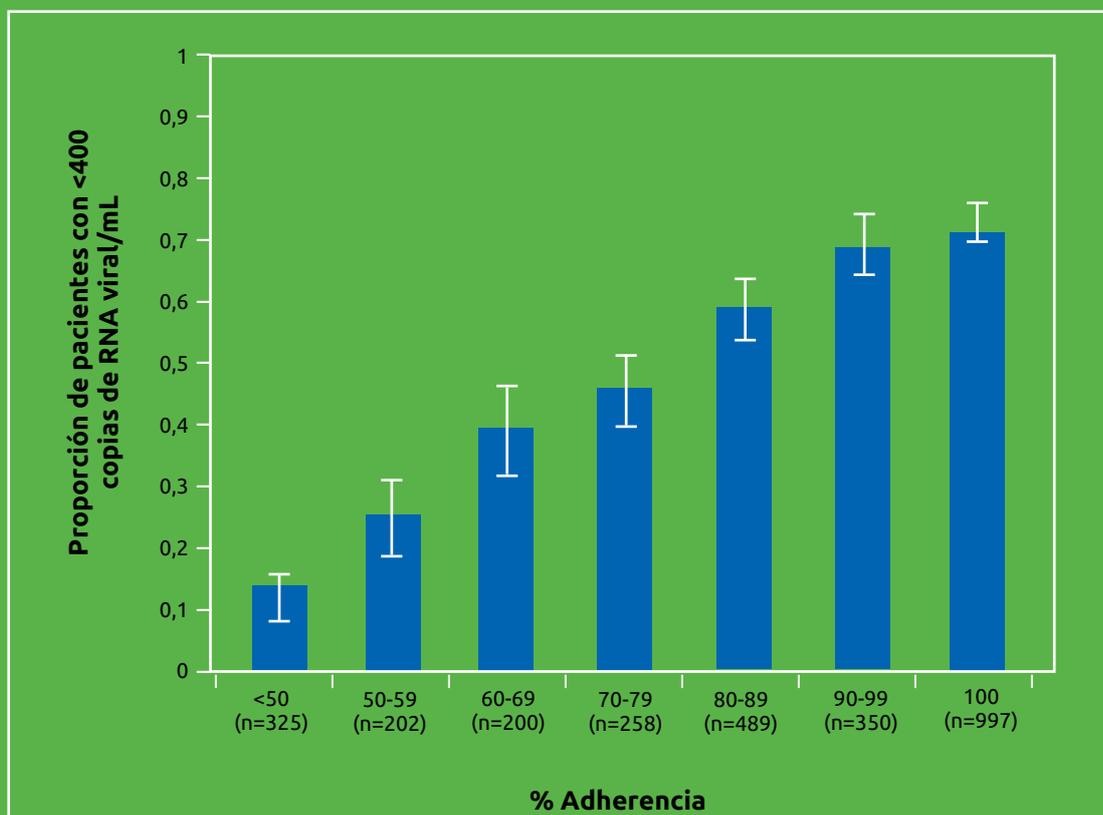
relación entre la adherencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y la supresión viral en un estudio de cohorte observacional con 2.821 adultos infectados por el VIH. Las diferencias en el efecto sobre la supresión viral son notables en los pacientes con adherencias entre el 80% y el 89%, e incluso entre el 90% y el 99%, frente a los que presentan adherencias del 100%⁶⁴.

Los diferentes tipos de terapia antirretroviral se asocian con diferentes umbrales de cumplimiento necesario para lograr la supresión viral y evitar mutaciones de resistencia. Cada clase de agentes tiene una relación única entre las tasas de adherencia y estas dos variables de resultado clave. Por ejemplo, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) basada en un INNTI necesita una alta adherencia para limitar el riesgo de mutaciones de resistencia. Un estudio realizado por Maggillo *et al.*⁶⁵ mostró un riesgo de un 4,9% de mutaciones de resistencia en los pacientes que recibían TARGA basado en INNTI con una adherencia inferior al 75%, mientras que los pacientes tratados con TARGA con un inhibidor de la proteasa (IP) no potenciado como fár-

F05

Figura 5.

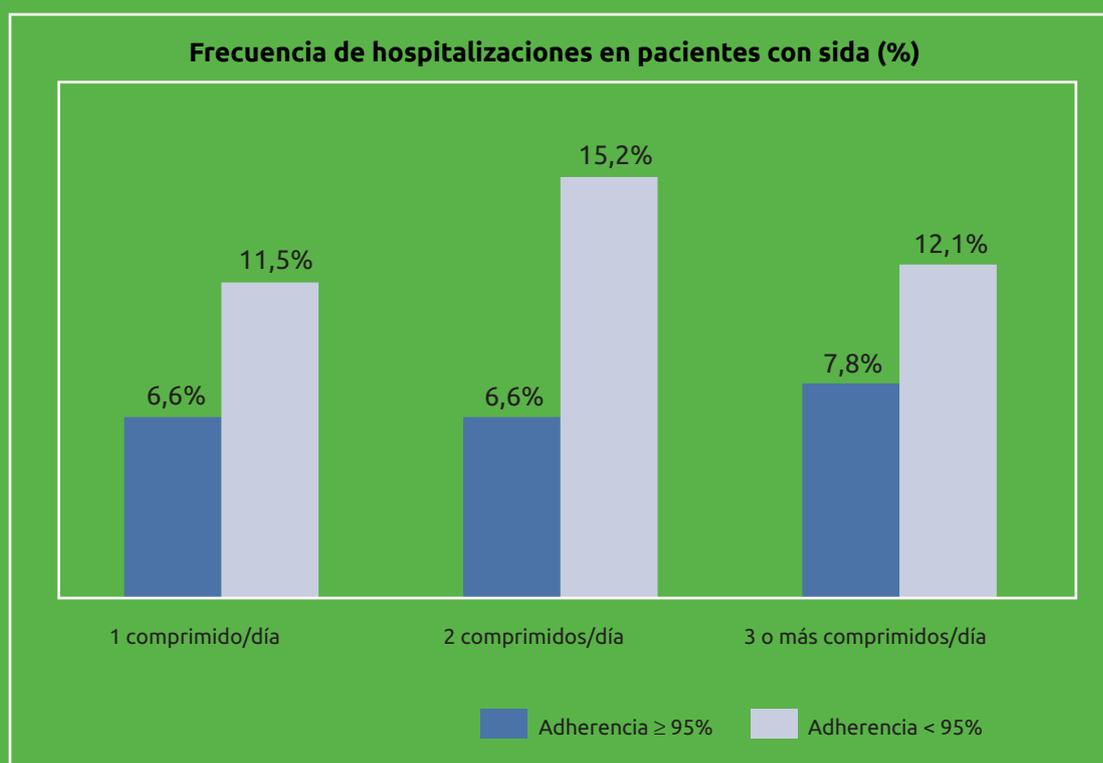
Relación entre la adherencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y la supresión viral en 2.821 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las barras representan los intervalos de confianza del 95%. (Adaptada de Nachega *et al*⁽⁶³⁾).



F06

Figura 6.

Frecuencia de hospitalizaciones en una cohorte de 7.073 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las diferencias entre los pacientes con adherencia $\geq 95\%$ y $<95\%$ fueron significativas ($p < 0,001$) en las tres comparaciones. (Adaptada de Sax *et al*⁽⁶⁷⁾).



maco fundamental tenían muy bajo riesgo de mutación con ese grado de adherencia. Los IP potenciados se asociaron con un riesgo de mutación situado entre los IP no potenciados y los INNTI para la misma tasa de adherencia. Los datos sobre los inhibidores de la integrasa son mucho más limitados en la actualidad, y sigue siendo incierta la posición de estos fármacos en cuanto a la adherencia respecto al resto del arsenal terapéutico de antirretrovirales⁶⁵.

Además de los efectos negativos de la falta de adherencia en la salud individual, la carga financiera de la falta de adherencia es también sustancial. Como los regímenes antirretrovirales utilizados de forma no adherente fallan, a los pacientes se les prescriben otros regímenes más complejos y más caros, pues se necesita un gran número de medicamentos para suprimir la carga viral. Los antirretrovirales disponibles en la actualidad para el tratamiento del sida se utilizan en un orden estratégico y en combinaciones bien definidas para garantizar su eficacia. Mientras que los regímenes antirretrovirales de primera línea, por lo general, consisten en uno a tres comprimidos que se toman una vez al día, los regímenes de los individuos con resistencias suelen dosificarse dos veces al día y están constituidos por un mayor número de comprimidos, lo que causa a menudo más efectos secundarios y toxicidades. Además, la resistencia a los fármacos también aumenta los costes de salud asociados. Los pacientes no adherentes (cumplimiento <95%) son hospitalizados con más frecuencia que los pacientes adherentes⁶⁶ (Figura 6). Otro estudio que confirma este hecho es el de Barnett *et al.*⁶⁷, en el cual se reclutaron veteranos infectados por el VIH, algunos de ellos con resistencias a antirretrovirales y diversas condiciones de comorbilidad. La alta adherencia de estos

pacientes al tratamiento antirretroviral se asoció con menores tasas de hospitalización, pero no se demostró una diferencia en los costes totales anuales debido fundamentalmente al coste que supone la medicación en los pacientes con alta adherencia. En este sentido se ha realizado un estudio que evalúa el riesgo de hospitalización por todas las causas y los costes en pacientes con un solo comprimido pautado respecto a los que toman dos o más comprimidos al día. Los pacientes con un solo comprimido fueron significativamente más propensos a alcanzar el 95% de adherencia y tuvieron menos hospitalizaciones que los pacientes con dos o más comprimidos (para ambos, $p < 0,01$). Estos pacientes tenían un coste mensual medio de 2.959 ± 4.962 dólares, mientras que en los pacientes con dos o más comprimidos el coste ascendía a 3.544 ± 5.811 dólares ($p < 0,001$). Los costes hospitalarios representaron el 53,8%, y los de farmacia el 32,5%, de esta diferencia. El análisis multivariado reveló que los regímenes con un solo comprimido conseguían una reducción del 23% en las hospitalizaciones y del 17% en los costes generales de la atención sanitaria⁶⁸.

La adherencia del paciente al tratamiento antirretroviral es esencial para el éxito terapéutico, pero la mejora de la calidad de vida y la salud mental se han reconocido también como resultados importantes del tratamiento del VIH. Sin embargo, muy pocos estudios han relacionado estas variables con la adherencia al TARGA. Un ejemplo es el estudio de Reis *et al.*⁶⁹, que mostró una correlación positiva entre la adherencia terapéutica (evaluada con el *Cuestionario de evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral*) y la calidad de vida (*Escala PANAS de afecto positivo* y *Escala de satisfacción de vida*).

8. Enfermedades psiquiátricas

La literatura acerca de la adherencia al tratamiento en las enfermedades psiquiátricas arroja resultados dispares en función de los instrumentos utilizados para su medida y del tipo de patología estudiada. El incumplimiento del tratamiento antidepresivo varía entre el 10% y el 60%^{70,71}, y no ha variado significativamente con la introducción de los nuevos antidepresivos.

La falta de adherencia al tratamiento antidepresivo está asociada a una disminución de la eficacia y a un aumento en la persistencia de los síntomas depresivos. Así lo demuestran Bosworth *et al.*⁷² tras analizar una población en la cual el 28% de los pacientes eran no adherentes a su medicación antidepresiva. El análisis bivariado demostró que la falta de adherencia a los medicamentos antidepresivos se asociaba a mayores puntuaciones de depresión durante 12 meses. En cuanto al gasto en tratamientos y los gastos indirectos, la literatura muestra conclusiones contradictorias. En un estudio retrospectivo de pacien-

tes que iniciaron tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la depresión o la ansiedad, o para ambas, Cantrell *et al.*⁷³ encontraron que aproximadamente el 43% de los pacientes eran adherentes y tenían un coste anual más bajo que los pacientes no adherentes. Por el contrario, un estudio con 65.753 pacientes mostró que los gastos sanitarios, excluyendo el coste de los medicamentos, fueron menores en los pacientes que permanecieron en tratamiento con antidepresivos durante al menos 90 días, pero al añadir los costes de los medicamentos no había diferencia entre los pacientes adherentes y los no adherentes⁷⁴. Otro estudio con 60.386 pacientes adultos con depresión mostró que aquellos que eran adherentes contribuían con 806 dólares adicionales en los gastos totales de la atención sanitaria, en comparación con los pacientes no adherentes, en los 6 meses siguientes al inicio de la terapia antidepresiva⁷⁵. Además, la depresión es a menudo causa de desempleo y absentismo, lo que resulta en una re-

ducción significativa de la productividad. Los costes indirectos de la depresión representaron más de 50.000 millones de dólares, mientras que los costes directos ascendieron a 26.000 millones de dólares en el año 2000 en los Estados Unidos. De esta forma, mejorar el cumplimiento de los pacientes en tratamiento con medicación antidepresiva favorece la remisión de la depresión y el aumento de la productividad en el trabajo, y por tanto reduce los costes generales.

Analizando la esquizofrenia nos encontramos con unas tasas de no adherencia de aproximadamente el 50%, oscilando entre el 4% (observada en un estudio con fármacos neurolépticos *depot*) y el 72%. Los factores que explican tal variabilidad son la definición de adherencia y los diferentes métodos de medida⁷⁶. Además, la adherencia puede variar durante la evolución del paciente: generalmente es buena tras el alta hospitalaria y disminuye con el tiempo. En un estudio prospectivo que incluyó pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el 53,6% abandonó el tratamiento durante el primer año⁷⁷. En los pacientes esquizofrénicos, los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser eficaces en la reducción de la recaída y de las tasas de rehospitalización⁷⁸. En este sentido, varios estudios demuestran que la falta de adherencia es una causa frecuente de deterioro⁷⁸, hospitalización⁷⁹, mayor riesgo de suicidio⁸⁰, tiempo más largo hasta la remisión⁸¹, peor pronóstico⁸², pérdida del trabajo, comportamiento peligroso⁸³, detenciones, violencia, consumo de drogas y alcohol, urgencias psiquiátricas, bajo rendimiento mental y baja satisfacción con la vida⁸⁴. El riesgo de recaída psicótica en los pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos aumenta casi cinco veces después de 5 años, hasta alcanzar

el 81,9%⁸⁵. Además, los episodios de recaída implican más costes relacionados. Los costes anuales de la esquizofrenia suponen 400 millones de libras en el Reino Unido y más de 10.000 millones de dólares en los Estados Unidos, y es importante destacar que el 40% de los costes asociados con el tratamiento de las personas con esquizofrenia se atribuye a la falta de adherencia⁸⁶.

En los pacientes con trastorno bipolar, la adherencia al tratamiento es un problema de difícil manejo. Una encuesta publicada por psiquiatras de ocho países europeos estima que el 57% de los pacientes bipolares eran no adherentes a sus tratamientos⁸⁷. La falta de adherencia al tratamiento también se asoció a peores resultados clínicos y funcionales⁸⁸, un mayor uso de los servicios psiquiátricos de urgencia y un mayor número de ingresos hospitalarios⁸⁹. En cuanto a los peores resultados clínicos, Montes *et al.*⁸⁸, en una población con una adherencia subóptima del 69,3%, mostraron que la gravedad de la enfermedad (medida con diferentes escalas de referencia) fue significativamente mayor en comparación con el grupo adherente. La evaluación de los resultados en salud ha estado tradicionalmente más centrada en la remisión de los síntomas, pero este grupo considera la mejora del funcionamiento del paciente (medido con la escala FAST) como uno de los objetivos esenciales del tratamiento psiquiátrico, y muestra que los pacientes con una adherencia subóptima tienen peor funcionamiento que aquellos que son adherentes, con puntuaciones FAST totales de 27,1 (IC95% = 24,4-29,9) y 18,5 (IC95% = 17,5-23,9), respectivamente ($p = 0,0002$). En cuanto a la asociación entre la adherencia a los antipsicóticos y los costes, Gianfrancesco *et al.*⁸⁹ analizaron los datos de 12.952 pacientes con trastorno bipolar. De estos, aquellos

con síntomas predominantemente maníacos/mixtos presentaron una asociación entre alta MPR y reducción de gastos sanitarios totales (reducción en el gasto total por cada incremento de 1 punto en el MPR de 123-439 dólares, $p < 0,001$). En los individuos con síntomas predominantemente depresivos, esta asociación entre el MPR y el gasto en salud mental fue menos pronunciada y

no alcanzó significación estadística. Un MPR superior también se asoció con una menor probabilidad de cuidados agudos de salud mental (hospitalización o visitas al servicio de urgencias), tanto en los individuos con síntomas maníacos/mixtos como en aquellos con síntomas depresivos (OR = 0,545, IC95% = 0,30-1,00, y OR = 0,395, IC95% = 0,14-1,12, respectivamente; $p < 0,05$).

9. Agentes biológicos en las enfermedades autoinmunes

Aunque hace ya más de 15 años que se introdujeron los agentes biológicos en el arsenal terapéutico de las enfermedades inmunitarias (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa y psoriasis), no hay muchos datos acerca de la adherencia a ellos y de las consecuencias del incumplimiento.

Para la artritis reumatoide sólo hay disponibles en la literatura estudios comparativos de adherencia. Dos de ellos evaluaron la adherencia a etanercept e infliximab^{90,91}, y un tercero comparó etanercept con adalimumab⁹². En estos estudios se midió la adherencia como MPR o como PDC, considerando que los pacientes eran adherentes cuando las puntuaciones fueron $\geq 0,8$. Las tasas de adherencia reportadas oscilaron entre el 32% y el 81%⁹⁰⁻⁹². En los dos estudios que compararon infliximab y etanercept, la adherencia a infliximab fue concordantemente más alta^{90,91}. En el estudio que comparó etanercept con adalimumab, los pacientes tratados con etanercept eran ligeramente más adherentes que los pacientes que recibían adalimumab⁹².

Fidder *et al.*⁹³ agruparon todas estas tasas de adherencia y hallaron que la más alta correspondía a adalimumab (67%), seguido de etanercept (59%) y de infliximab (48%).

Para la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), López *et al.*⁹⁴ realizaron una revisión sistemática de la literatura y observaron una amplia variedad de adherencias, que oscilaban entre el 36,8% y el 96,0%, concluyendo una adherencia media del 82,6%. La tasa de adherencia agrupada fue del 83,1% para adalimumab y del 70,7% para infliximab. Con respecto al tipo de enfermedad, las tasas globales de adherencia agrupada fueron del 71,4% y el 52,7% en los pacientes con EC y CU, respectivamente. En los pacientes con EC, la adherencia combinada fue del 74,4% para infliximab y del 85,2% para adalimumab. En los pacientes con CU, la adherencia combinada fue del 57,4% para infliximab. Entre

los pacientes pediátricos con enfermedades inflamatorias intestinales, la tasa de adherencia a infliximab fue del 79,8%, sin diferencias significativas entre CU y EC⁹⁴. Una adherencia deficiente en este tipo de pacientes disminuyó los beneficios terapéuticos de los agentes biológicos, contribuyendo a fallos en el tratamiento⁹⁵ y aumentando el riesgo de desarrollar inmunogenicidad frente a los agentes dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Además, Kane *et al.*⁹⁶ observaron una asociación entre la falta de adherencia y el aumento de los costes médicos y la tasa de hospitalización en los pacientes con EC en tratamiento con infliximab. El análisis multivariado demostró que, en comparación con los pacientes adherentes (más de siete infusiones al año), los pacientes no adherentes (menos de 7 infusiones al año) fueron más propensos a los ingresos hospitalarios (OR = 2,7 por todas las causas y OR = 2,5 relacionadas con EC; para ambas, $p < 0,001$). Los pacientes no adherentes, respecto a los adherentes, presentaron unos costes médicos por todas las causas o por causas relacionadas con la EC superiores, del 73% (6.692 dólares) y del 90% (4.961 dólares), respectivamente (para ambos, $p < 0,001$).

La literatura respecto a la adherencia a los fármacos biológicos en el tratamiento de la

psoriasis es limitada. Bhosle *et al.*⁹⁷ informaron que los biológicos (alefacept, efalizumab, etanercept) presentaban una adherencia más alta que el resto de los tratamientos prescritos para esta afección (66% frente a 39%; $p < 0,001$). Además, los autores realizaron un estudio de los costes comparando el periodo anterior a la introducción de los biológicos y el periodo posterior, y concluyeron que los costes de las prescripciones fueron significativamente mayores en el periodo posterior a la introducción de los biológicos (3.796 frente a 11.706 dólares; $p < 0,001$). Sin embargo, los costes totales de la atención sanitaria en el periodo posbiológico no difirieron significativamente respecto del periodo prebiológico (14.662 frente a 16.156 dólares; $p > 0,05$), dato que se vio influenciado porque los pacientes tuvieron un número significativamente menor de hospitalizaciones en el periodo posbiológicos ($p < 0,001$)⁹⁷. Sandoval *et al.*⁹⁸ analizaron la adherencia en 45 pacientes que recibieron ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis. En los pacientes que recibieron al menos tres dosis de ustekinumab, la adherencia media fue del 100% (rango intercuartílico [IQR] = 66,7-100). La adherencia media para la dosis de 45 mg ($n = 26$) fue del 100% (IQR = 75-100), y para la dosis de 90 mg ($n = 18$) fue del 80% (IQR 60-100; $p = 0,11$).

10. Conclusiones

La falta de adherencia a las terapias conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la morbilidad o de la mortalidad. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán estas consecuencias dependerán fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que esté destinado su uso. En cualquier caso, y de forma general, pese a las dificultades que comporta la existencia de diferentes definiciones de adherencia y los distintos métodos de medirla, existe una correlación clara y directa entre la falta de adherencia y la obtención de peores resultados de salud y un aumento de los costes. Estos últimos se generan debido al incremento de las hospitalizaciones, de las visitas a los centros ambulatorios y servicios de urgencias, de los aumentos de dosis o cambios en la prescripción, y de la realización de pruebas diagnósticas más invasivas. Todos estos costes superan con creces el mayor coste en medicamentos que tienen los pacientes ad-

herentes que siguen de manera adecuada su tratamiento.

Los factores que han sido identificados como claves y predictores de una baja adherencia a la medicación son la edad (niños y ancianos), la falta de conocimiento de la enfermedad, del régimen terapéutico y de las consecuencias del incumplimiento por parte del paciente, la falta de comunicación entre médico y paciente, la presencia de trastornos psicológicos, los efectos adversos, la complejidad y la larga duración del régimen terapéutico, y el coste de la medicación o el copago de los medicamentos. Por este motivo, es crucial desarrollar un enfoque multidisciplinario en el abordaje del problema de la adherencia, tanto desde el punto de vista de la prevención como de la actuación, pues según sostiene la OMS, mejorar la adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier avance terapéutico.

11. Bibliografía

1. Sabate E. WHO. Adherence meeting report. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editores. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
3. Dolgin K. The importance of patient services. Exploring the benefits of additional support & education services for pharma and patient adherence. *Eyeforpharma* 2013. (Consultado el 21 de julio de 2014.) Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/166682285/The-Importance-Of-Patient-Services>
4. Impacto económico de la no adherencia en los costes farmacéuticos. Antares Biofarma. Febrero de 2013. (Consultado el 21 de julio de 2014.) Disponible en: <http://www.atares-consulting.com/uploads/TPublicaciones/2b4bd1b3f6c1cc790f69b63e4967770da8058dfe.pdf>
5. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-7.
6. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123:1611-21.
7. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1028-36.
8. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462-7.
9. Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, Cawthon C, Businger A, Eden SK, *et al*. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:1-10.
10. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301.
11. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, *et al*. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300:2379-88.
12. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, French-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12:239-45.
13. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, *et al*. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.

14. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-86.
15. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, *et al*. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772-9.
16. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, *et al*. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113:2803-9.
17. Hope CJ, Wu J, Tu W, Young J, Murray MD. Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:2043-9.
18. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
19. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1218-24.
20. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4:175-94.
21. Guillausseau P-J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes: a survey in general practice. *Diabetes Metab*. 2003;29:79-81.
22. Rozenfeld YL, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycaemic control in managed care. *Am J Manag Care*. 2008;14:71-5.
23. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM; DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007;100:345-50.
24. Yurgin NR, Boye KS, Dilla T, Suriñach NL, Llach XB. Physician and patient management of type 2 diabetes and factors related to glycaemic control in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:87-95.
25. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, *et al*. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.
26. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009;12:915-22.
27. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, Axon RN, Zhao Y, *et al*. Medication nonadherence in diabetes: longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care*. 2012;35:2533-9.
28. Hepke KL, Martus MT, Share DA. Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care*. 2004;10:144-51.
29. Hansen RA, Farley JF, Droegge M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther*. 2010;32:1308-19.
30. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107:1481-90.
31. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, *et al*. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105:435-41.
32. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, *et al*. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64:939-43.
33. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332-6.
34. Tan H, Sarawate C, Singer J, Elward K, Cohen RI, Smart BA, *et al*. Impact of asthma controller medications on clinical, economic, and patient-reported outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:675-84.
35. Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:329-36.
36. Chatkin JM, Cavelet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol*. 2006;32:277-83.
37. Murphy AC, Proeschal A, Linnett ME, *et al*. Identifying non-adherence with asthma medication and the relationship to clinical outcomes amongst adults with difficult-to-control asthma. *Thorax*. 2010;65(Suppl 4):A151.

38. 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:S24-40.
39. Santolaya R, Fernández-Pacheco M, Artech L, Pérez IG, Muñoz N, Ibarra O, *et al.* Adherencia subóptima al tratamiento en la esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2012;36:124-9.
40. Willis H, Webster J, Larkin AM, Parkes L. An observational, retrospective, UK and Ireland audit of patient adherence to subcutaneous interferon beta-1a injections using the RebiSmart® injection device. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:843-51.
41. 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;28:51-61.
42. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, 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.
43. 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.
44. Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. The importance of adherence to oral therapies in the field of oncology: the example of breast cancer. *Bull Cancer.* 2013;100:1007-15.
45. St. Charles M, Bollu VK, Hornyak E, Coombs J, Blanchette CM, DeAngelo DJ. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia (abstract). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:2209.
46. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée 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.
47. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol.* 1993;11:1189-97.
48. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Slevin ML, Hall MR, Deshmukh AA. Patient compliance with prolonged low dose oral etoposide for small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1993;67:630-4.
49. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, *et al.* Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:2055-65.
50. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumner ST, Burstein HJ, *et al.* Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:615-23.
51. Nilsson JLG, Andersson K, Bergkvist A, Bjorkman I, Brismar A, Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006;15:235-7.
52. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1609-18.
53. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-42.
54. Yood MU, Owusu C, Buist DS, Geiger AM, Field TS, Thwin SS, *et al.* Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2008;206:66-75.
55. 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.
56. Ganesan P1, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, *et al.* Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86:471-4.
57. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, *et al.* Treatment interruptions and nonadherence with imatinib and associated healthcare costs - a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:481-96.
58. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, *et al.* Healthcare resource utilization and costs associated with nonadherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:61-9.
59. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, *et al.* Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2534-42.
60. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;47:939-41.

61. Ortego C1, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011;15:1381-96.
62. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564-73.
63. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, *et al.* Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS.* 2006;20:223-31.
64. Schaecher KL. The importance of treatment adherence in HIV. *Am J Manag Care.* 2013;19(12 Suppl):s231-7.
65. Maggiolo F, Airoidi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, *et al.* Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clin Trials.* 2007;8:282-92.
66. 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.
67. Barnett PG, Chow A, Joyce VR, Bayoumi AM, Griffin SC, Nosyk B, *et al.* Determinants of the cost of health services used by veterans with HIV. *Med Care.* 2011;49:848-56.
68. 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.
69. Reis AC, Guerra MN, Lencastre LM. Treatment adherence and subjective well-being in HIV/AIDS infection. *AIDS Care.* 2013;25:1604-11.
70. Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, *et al.* Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and suicide risk. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:985-1004.
71. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci.* 2012;9:41-6.
72. Bosworth HB, Voils CI, Potter GG, Steffens DC. The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:129-34.
73. Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care.* 2006;44:300-3.
74. Eaddy MT, Druss BG, Sarnes MW, Regan TS, Frankum LE. Relationship of total health care charges to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of antidepressant therapy – results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm.* 2005;11:145-50.
75. Robinson RL, Long SR, Chang S, Able S, Baser O, Obenchain RL, *et al.* Higher costs and therapeutic factors associated with adherence to NCQA HEDIS antidepressant medication management measures: analysis of administrative claims. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:43-54.
76. 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.
77. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry.* 2002;17:148-54.
78. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. *CNS Spectr.* 2007;12:21-6.
79. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmüller P, Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr Serv.* 2004;55:174-9.
80. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry.* 2005;187:9-20.
81. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 5):3-8.
82. Tacchi MJ, Scott J. The cost and consequences of inadequate treatment. En: Tacchi MJ, Scott J, editores. *Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005. p. 9-15.
83. 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.
84. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, 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.
85. Linden M, Godemann F, Gaebel W, Köpke W, Müller P, Müller-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.
86. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescoufflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:437-52.
87. Vieta E, Azorín JM, Bauer M, Frangou S, Perugi G, Martínez G, et al. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J Affect Disord*. 2012;143:125-30.
88. Montes JM, Maurino J, de Dios C, Medina E. Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: impact on clinical outcomes and functioning. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:89-94.
89. 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.
90. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care*. 2003;9:S136-43.
91. Li P, Blum MA, Von Feldt J, Hennessy S, Doshi JA. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in Medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health*. 2010;13:805-12.
92. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1365-77.
93. Fidler HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4344-50.
94. López A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-33.
95. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:79-85.
96. 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.
97. Bhosle MJ, Feldman SR, Camacho FT, Timothy Whitmire J, Nahata MC, Balkrishnan R. Medication adherence and health care costs associated with biologics in Medicaid-enrolled patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:294-301.
98. Sandoval LF, Huang KE, Feldman SR. Adherence to ustekinumab in psoriasis patients. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:1090-2.