

Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica de la
adherencia al tratamiento psiquiátrico en la
esquizofrenia y en la depresión



Joanna de Castro Schilling

Tutora: Dña. Ana Cosín Borobio

Curso 2015/2016

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
MÉTODOS.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. Introducción

Definición de adherencia al tratamiento

En el año 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término adherencia como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”. Ésta definición se basa en la propuesta por Haynes et al del año 1976⁽¹⁾ para el término cumplimiento, aunque la principal diferencia es que la adherencia requiere el consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas, y expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los profesionales de la salud y el paciente. Ésta falta de participación del paciente en la definición podría justificar el desuso del término cumplimiento en favor del de adherencia, pero en la práctica ambos términos continúan utilizándose de manera indistinta. Recientemente, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) ha definido cumplimiento terapéutico (sinónimo: adherencia) como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento se ven afectados no sólo por cómo tomen los pacientes su medicación, si no por cuánto tiempo lo hagan. Por esa razón, en los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción.

En los países desarrollados, las tasas de adherencia a los tratamientos en enfermedades crónicas se sitúan alrededor del 50%. Esta cifra es considerablemente menor en los países en vías de desarrollo, según un reciente estudio de la OMS, que califica la falta de adherencia como un “problema mundial de gran magnitud”. Es necesario entender la importancia del problema y poner en marcha estrategias adecuadas para solucionarlo.

Consecuencias del incumplimiento

La falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observadas en los pacientes no cumplidores. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerán fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que este destinado su uso.

Causas de incumplimiento

Existen varios factores que pueden desembocar en un problema de adherencia y la mayoría de ellos están estrechamente relacionados y van a ser razones relacionadas con el paciente, con el fármaco, con la enfermedad y con el personal sanitario. Algunos de ellos han sido

identificados como clave y predictores de una baja adherencia a la medicación, éstos son: falta de conocimiento de la enfermedad, del régimen terapéutico y de las consecuencias del incumplimiento por parte del paciente, falta de una relación adecuada entre el paciente y el médico, complejidad y larga duración del tratamiento, enfermedad asintomática, inadecuado seguimiento o falta de un plan elaborado sobre el abandono de la medicación, presencia de efectos adversos, coste de la medicación y/o copago, no acudir a las citas médicas, presencia de problemas psicológicos como depresión o ansiedad, creencias y percepciones del paciente sobre la medicación y presencia de dificultades cognitivas.

Estrategias para promover el cumplimiento terapéutico:

Técnicas: dosis menos frecuentes, formulaciones de liberación controlada, fármacos en combinación a dosis fijas.

Conductuales: desarrollo de habilidades, recompensa por la consecución de objetivos, asociación de la toma con una actividad diaria habitual, recuento de comprimidos, envases con blisters calendarios, calendarios de cumplimiento de medicación, pastilleros/contenedores de medicación, recordatorios telefónicos/postales/correo electrónico, seguimiento exhaustivo.

Educativas: información individualizada (oral, audiovisual, escrita, por teléfono/correo, visitas a domicilio, sesiones educativas grupales.

De apoyo social/familiar: programas de ayuda domiciliaria, terapia familiar, apoyo/consenso familiar, contrato familiar, grupos de apoyo.

Dirigidas al profesional sanitario, a la administración e industria farmacéutica: educación dirigida al PS, monitorización del paciente, recordatorios para el médico, identificación de factores predictores, desarrollo de fórmulas galénicas.

Las estrategias que han demostrado mayor eficacia combinan dos o más intervenciones. Además, es necesario personalizar las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia en función de los factores implicados en el IT y las características individuales del incumplidor.

Los trastornos mentales, como consecuencia de su gran prevalencia, de su significativa interferencia en la vida de las personas que los padecen y de los costos asociados constituyen un importante problema de salud pública en el mundo occidental. Aproximadamente una de cada cuatro personas cumple criterios diagnósticos de un trastorno mental en el último año y alrededor de un 40% llega a presentar un trastorno en algún momento de la vida (Haro et al., 2006) ⁽²⁾. La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de los años vividos con discapacidad puede atribuirse a trastornos neuropsiquiátricos (Ormel et al., 1994⁽³⁾; World Health Organization, (WHO, 2014) ⁽⁴⁾). Además, el costo de los problemas de salud mental en países desarrollados se estima entre el 3% y el 4% de su Producto Nacional Bruto (Kessler et al., 2009⁽⁵⁾; Organización Mundial de la Salud, (OMS, 2004) ⁽⁶⁾).

Aunque en la actualidad se dispone de tratamientos psicológicos de eficacia probada para la gestión de la mayoría de los trastornos psiquiátricos, la prescripción adecuada de fármacos psicoactivos constituye el elemento fundamental del abordaje terapéutico de los pacientes psiquiátricos, no sólo para aliviar sus síntomas e intentar curar sus enfermedades, sino también para prevenir las recaídas en el futuro. Sin embargo, existe una brecha considerable entre la mejor asistencia terapéutica posible, definida como la utilización óptima de los tratamientos farmacológicos eficaces en los trastornos psiquiátricos, y la asistencia habitual, el nivel real de atención eficaz que se suministra a los pacientes psiquiátricos. En particular, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos es un problema mundial de alarmante magnitud que contribuye a la citada brecha asistencial. La no adherencia a los medicamentos adecuadamente prescritos compromete la efectividad de los tratamientos disponibles, interfiere con la recuperación de los pacientes y representa un considerable gasto para los sistemas nacionales de salud (Dilla et al., 2013)⁽⁷⁾. La revisión de la literatura científica al respecto ha mostrado una gran variabilidad en las tasas de no adherencia al tratamiento psicofarmacológico (10–77%), con tasas medias de 35 a 60% (Cramer y Rosenheck, 1998⁽⁸⁾, Lacro et al., 2002⁽⁹⁾, Lingam y Scott, 2002⁽¹⁰⁾, Perlick et al., 2004⁽¹¹⁾).

Por supuesto, la adherencia al tratamiento psicofarmacológico es relevante siempre y cuando la prescripción del facultativo esté clínicamente justificada y responda a las necesidades cambiantes de los pacientes (Cribb y Barber, 2005)⁽¹²⁾. Por otra parte, definir qué constituye una prescripción de medicamentos psicotrópicos adecuada es una tarea realmente compleja ya que implica la consideración de aspectos farmacológicos, clínicos, sociales y económicos. Esta complejidad probablemente contribuye a la gran variación existente en el volumen y el tipo de psicofármacos prescritos entre los diferentes países, dentro de un país e incluso dentro de una misma institución entre médicos individuales (De las Cuevas y Sanz, 2004⁽¹³⁾, De las Cuevas et al., 2002⁽¹⁴⁾). Algunos autores consideran que el concepto de prescripción adecuada es casi tan abstracto como el de salud (Harris et al., 1990)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, la prescripción adecuada de medicamentos psicoactivos es el elemento central de la prestación actual en materia de salud mental.

La falta de adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los mayores desafíos en psiquiatría. Se ha estimado que el 20-50% de cualquier población de pacientes es no cumplidor, al menos parcialmente, y que en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados las tasas pueden alcanzar cifras tan elevadas como el 70-80% (Breen y Thornhill, 1998)⁽¹⁶⁾. La adherencia se ha definido como el grado en el que la conducta de un individuo coincide con el consejo médico dado (Sackett y Haynes, 1976)⁽¹⁷⁾. La definición de no adherencia incluye la falta de incorporación a un programa de tratamiento, la finalización prematura de la terapia y la aplicación incompleta de instrucciones (incluyendo prescripciones).

Varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) y ensayos clínicos controlados (ECC) se han dirigido a evaluar la eficacia de un amplio intervalo de intervenciones clínicas para reducir la falta de adherencia en pacientes con psicosis (Chen, 1991)⁽¹⁸⁾. El foco de la mayoría de estos estudios ha sido la reducción de la no adherencia a la medicación psicotrópica o a las citas programadas. Zygmunt et al, que revisaron sistemáticamente ECA y ECC, mediante la evaluación de intervenciones psicosociales para mejorar la adherencia a la medicación en esquizofrenia, mostraron que sólo un tercio de los estudios incluidos comunicaron efectos significativos del tratamiento (Zygmunt et al, 2002)⁽¹⁹⁾. Sin embargo, esta revisión no empleó

técnicas metaanalíticas, excluyendo estudios que evaluaran intervenciones para mejorar la adherencia a las citas programadas e incluyendo a poblaciones altamente seleccionadas de pacientes con esquizofrenia. En esta revisión sistemática, hemos adoptado técnicas metaanalíticas para establecer si hay intervenciones clínicas eficaces que los servicios psiquiátricos comunitarios puedan poner en práctica, para reducir la falta de adherencia a la medicación y a las citas en pacientes con psicosis.

Un tratamiento antidepresivo óptimo incluye la elección de la medicación adecuada y la utilización de una dosis terapéutica completa para una duración del tratamiento suficiente. Diferentes guías de práctica clínica recomiendan mantener los antidepresivos al menos un año antes de su retirada o hasta 6 meses tras obtener respuesta en los trastornos depresivos. Sin embargo, se ha observado que entre el 30 y el 70% de pacientes lo interrumpe durante los primeros 3 meses. Se ha planteado que la falta de adherencia podría ser resultado, fundamentalmente, de los eventos adversos o de la ausencia de respuesta terapéutica. Sin embargo, existen otros factores que intervienen en el cumplimiento terapéutico, como los relacionados con el paciente, con la enfermedad, con la medicación y con el médico.

Por otra parte, la adherencia deficiente ocasiona repercusiones negativas en la evolución de la enfermedad, constituye un factor de riesgo de recurrencia de trastornos depresivos y se ha asociado a aumento de morbilidad y de costes. Ningún modelo incorpora todas las variables relacionadas con el incumplimiento, pudiendo utilizar para analizarlo modelos conductuales, comunicacionales o de creencias, y métodos cuantitativos como los autoinformes del paciente, el recuento de comprimidos, los sistemas de envases informatizados o la determinación de niveles plasmáticos. Se han comparado diferentes métodos en atención primaria, mostrando que un sistema de monitorización electrónico (MEMS) que contaba las píldoras dispensadas fue lo más fiable, seguido de los informes del paciente, mientras que la estimación de niveles plasmáticos era engorrosa y poco utilizable. Sin embargo, la guía NICE afirma que el cumplimiento autoinformado es una herramienta útil para la práctica clínica. En definitiva, no hay un sistema gold standard que sea sencillo, carente de molestias y del todo fiable.

Se quiso conocer la adherencia al tratamiento en pacientes que inician fármacos antidepresivos y analizar los factores asociados al incumplimiento, tanto clínicos como sociodemográficos. Además, se evaluó la seguridad de las prescripciones, describiendo los efectos adversos del tratamiento con antidepresivos.

2. Objetivos

Revisión bibliográfica de la adherencia al tratamiento psiquiátrico

Intervenciones para la falta de adherencia en la esquizofrenia

Seguimiento de la adherencia en la depresión

3. Metodología

Se realiza una revisión bibliográfica exploratoria de publicaciones, utilizando como términos de búsqueda: adherencia al tratamiento, psicosis, esquizofrenia, depresión, psicoterapia y

consecuencias del incumplimiento. La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos:

Revista online ELSEVIER DOYMA

Revista del Observatorio de la Adherencia al Tratamiento

Medline, vía PubMed

Google académico

Salud mental, Consejería y Ministerio de Sanidad

SciELO España

Biblioteca Cochrane plus en español

Métodos de valoración de la adherencia

El hecho de que el fenómeno de la adherencia sea múltiple y complejo es responsable de la dificultad existente para disponer de un sistema de evaluación idóneo. En la actualidad, no existe un método único que sea considerado de referencia para medir la adherencia por lo que se deben utilizar varios de ellos, con el fin de paliar las insuficiencias que todos poseen.

La práctica clínica psiquiátrica precisa de métodos de evaluación de la adherencia al tratamiento que sean sencillos y que no consuman grandes esfuerzos o tiempo para poder incorporarlos a la rutina diaria. Los métodos disponibles para medir la adherencia al tratamiento psiquiátrico se clasifican en métodos objetivos (directos e indirectos) y métodos subjetivos (indirectos) (Palop-Larrea y Martínez-Mir, 2004⁽²⁰⁾, Sajatovic et al., 2010⁽²¹⁾).

Métodos objetivos

Los métodos objetivos directos se basan en la determinación del psicofármaco prescrito, de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en fluidos biológicos como la sangre, orina, saliva o, incluso, en el pelo. Se asume que su presencia en ellos expresa que el medicamento se ha tomado, aunque esto no es totalmente cierto ya que pueden dar por buen cumplidor al incumplidor de bata blanca, es decir, a aquellos pacientes que toman adecuadamente su medicación prescrita únicamente los días previos a la cita con sus médicos. Además, sólo en un número limitado de psicofármacos como las sales de litio y el valproato se pueden emplear los niveles séricos para evaluar el grado de adherencia al tratamiento. Las diferencias individuales en el metabolismo y en la vida media hacen que en la mayoría de los psicofármacos las determinaciones plasmáticas sólo sean útiles para determinar si el tratamiento se ha tomado o no, pero no para establecer si las dosis han sido las indicadas. En general, este tipo de determinaciones son muy objetivas y específicas y obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos, pero tienen escasa utilidad ya que son caras, se disponen para un escaso número de fármacos y necesitan de una infraestructura sofisticada no disponible en la práctica clínica psiquiátrica habitual.

Los métodos objetivos indirectos valoran la adherencia a través de las circunstancias que se relacionan con la toma de la medicación y con el grado de control de la enfermedad. Los más empleados son los siguientes:

Recuento de comprimidos. Es un método realmente sencillo, aplicable a cualquier paciente y población, que no requiere de equipamiento alguno o de personal cualificado entrenado. El método se basa en determinar cuántas pastillas faltan en el envase y se compara con el número de comprimidos que debería haber en función de la pauta prescrita y el tiempo transcurrido desde el inicio del envase, suministrando un porcentaje estimado de adherencia. Como es fácil imaginar esta técnica presenta numerosos inconvenientes. El paciente debe llevar consigo sus envases de tratamiento a la consulta, el paciente puede estar polimedocado y tener que manejar múltiples envases, y algunos pacientes pueden tirar parte de su tratamiento para parecer adherentes. Para evitar algunos de estos inconvenientes se pueden contar los comprimidos en el domicilio del paciente en una visita no anunciada y aleatoria que a la vez permitirá valorar su entorno.

Tecnología de monitorización. Existen distintos tipos de dispositivos electrónicos que analizando el momento en el que el paciente abre y cierra su pastillero estiman el tiempo específico de dosis, identifican los patrones de uso de los medicamentos prescritos y calculan las tasas de adherencia. Algunos dispositivos contienen un chip electrónico en la tapa del envase que registra la fecha y hora cada vez que se abre la botella e incluso transmiten datos a través de la línea telefónica o internet. El coste de los dispositivos y las dificultades inherente a su uso hace que suelen quedar limitados a estudios de investigación o ensayos clínicos.

Bases de datos de las farmacias. Una estrategia que puede suministrar una buena aproximación sobre la adherencia en el estudio de grandes grupos de población es la utilización de las bases de datos de las farmacias, analizando la periodicidad con la que el paciente retira sus medicamentos prescritos. Sin embargo, aunque el paciente retire sus medicamentos no se tiene la certeza de que el paciente cumpla el tratamiento en la dosis y modo adecuados. El uso generalizado de la receta electrónica facilita el seguimiento de la adherencia al quedar registrado, y disponible para el profesional, cuando ha sido dispensado cada medicamento.

Métodos subjetivos

Los métodos subjetivos (indirectos) suelen valorar la conducta de los pacientes así como sus conocimientos sobre su enfermedad y tratamiento. Aunque son menos fiables que los métodos directos, son más sencillos y económicos, por lo que resultan extremadamente útiles en la práctica clínica psiquiátrica. Además, sirven para investigar y valorar el grado de adherencia en condiciones reales de la práctica clínica habitual, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica. La información que utilizan suele provenir del propio enfermo, de un familiar o del profesional de la salud a cargo del paciente lo que hace que, en general, sobreestimen la adherencia al tratamiento. Aunque se ha argumentado que ni los pacientes ni sus médicos responsables son capaces de identificar correctamente la adherencia (Velligan et al., 2007⁽²²⁾), lo cierto es que tanto los pacientes como las historias clínicas proporcionan una estimación razonable de la adherencia a la medicación en el campo de la psiquiatría clínica (Cassidy et al., 2010⁽²³⁾) y son menos costosos y más aceptables que otras técnicas invasivas.

En la actualidad, las formas más comunes de evaluar la adherencia a los fármacos psiquiátricos, tanto en la investigación como en la práctica clínica, son el autoinforme y el informe del médico a cargo del paciente (Velligan et al., 2006⁽²⁴⁾). Los pacientes suelen informar de un mayor cumplimiento terapéutico que el percibido por sus psiquiatras (De las Cuevas et al., 2013⁽²⁵⁾), aunque los profesionales de la salud mental con frecuencia presentan problemas para la identificación de los pacientes adherentes (Clayton et al., 2010⁽²⁶⁾).

La revisión de la literatura científica relativa a la adherencia pone de manifiesto que las creencias y actitudes de los pacientes psiquiátricos hacia su enfermedad y tratamiento predicen mejor su adherencia al tratamiento que cualquier otra variable socio-demográfica o clínica (Brown et al., 2005⁽²⁷⁾, Chakraborty et al., 2009⁽²⁸⁾, Hansen y Kessing, 2007⁽²⁹⁾, Jónsdóttir et al., 2009⁽³⁰⁾, Russell y Kazantzis, 2008⁽³¹⁾). Por esta razón, algunos de los cuestionarios más empleados en la valoración de la adherencia se centran en el análisis de las creencias y actitudes de los pacientes. En la actualidad se dispone de una amplia gama de escalas de valoración indirecta del cumplimiento terapéutico, susceptibles de ser utilizadas en la valoración de éste por parte de los profesionales de la salud mental.

Escala Morisky de Adherencia a los Medicamentos (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8-ítems).

Inventario de Actitudes hacia la Medicación de 10 ítems (Drug Attitude Inventory, DAI-10).

Cuestionario de Creencias sobre los Medicamentos (Beliefs about Medicines Questionnaire, BMQ).

Escala Informativa de Cumplimiento de la Medicación (The Medication Adherence Report Scale, MARS).

Criterios de inclusión

La revisión incluye estudios que evalúan la eficacia de intervenciones que tenían como objetivo reducir la falta de adherencia del paciente. Se consideró la inclusión de estudios con diseño de asignación aleatorio y de estudios con comparación de resultados entre 2 o más grupos sin un diseño de asignación aleatorio. Sólo se seleccionaron estudios de pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados o psicosis. Los estudios se incluyeron si la adherencia era una de las medidas de evolución principales, si los pacientes habían sido incluidos en un ámbito psiquiátrico y si el grupo control recibía asistencia estándar. Los estudios de tratamiento obligatorio y los que evaluaban la adherencia a primeras visitas fueron excluidos. Sin embargo, se incluyeron los estudios centrados en la adherencia a programas postasistencia (p. ej., citas tras el alta hospitalaria).

Estrategia de búsqueda

Los estudios relevantes se localizaron buscando en Medline y PsycINFO desde enero de 1980 en adelante. Se utilizaron las siguientes palabras clave: adherence o compliance o dropout o attendance o concordance o termination o continuity y schizophrenia o psychosis. Las listas de referencia de artículos relevantes y revisiones sistemáticas previas se extrajeron de estudios publicados y citas de investigaciones no publicadas.

Extracción de datos

Se desarrolló un formulario de extracción de datos ad hoc. Dos revisores extrajeron de forma independiente la siguiente información: país en el que se realizó el estudio, ámbito del estudio, diseño, duración del seguimiento, características principales del paciente, descripción de la intervención experimental y control, y definición de falta de adherencia. Las definiciones se agruparon en 2 categorías:

1. No tomar los fármacos psicotrópicos como se habían prescrito.
2. No acudir a las citas como se habían programado.

Se han comunicado varios métodos para establecer la adherencia, que fueron agrupados en 4 categorías:

1. Entrevista con el paciente.
2. Evaluación de la nota del caso.
3. Escala de evaluación de grado.
4. Análisis de orina.

Las intervenciones clínicas destinadas a mejorar la adherencia del paciente se agruparon en las siguientes categorías:

1. Estrategias educativas.
2. Psicoterapia.
3. Avisos.
4. Políticas específicas del servicio.
5. Intervenciones familiares.

De cada estudio se obtuvo el número de pacientes asignado al grupo experimental y control, así como el número de pacientes que cumplía la definición de falta de adherencia de cada estudio. Cuando se consideró apropiado, si sólo se aportaban porcentajes, se convirtieron a números absolutos. Para resultados continuos se recogieron las puntuaciones medias de cualquier escala de grado que evaluaba la falta de adherencia y el número de pacientes incluidos en este análisis. Las puntuaciones medias se recogieron con la desviación estándar (DE) o error estándar (EE) de estos valores. Cuando sólo se informaba del EE, éste se convertía a DE, mediante el método descrito por Altman y Bland (1996)⁽³²⁾.

Análisis estadístico

Los resultados se resumieron calculando la odds ratio (OR) de Peto para cada estudio, junto con el intervalo de confianza (IC) del 95%. Una OR global ponderada se calculó entonces como una medida resumen. Los resultados continuos se analizaron calculando la diferencia de la media estandarizada (DME) para cada estudio. Esta medida informa de la magnitud del efecto de una intervención en unidades de DE, por lo que las puntuaciones de diferentes

escalas de resultado pueden combinarse en una estimación global del efecto. Se adoptó un modelo de efectos aleatorios, que considera cualquier variación entre estudios, para combinar las magnitudes del efecto. La heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los estudios se analizó formalmente utilizando el estadístico. Además, se adoptó una técnica de metarregresión para examinar el grado para el que las covariables de nivel del estudio predijeron el efecto del tratamiento.

Estudio observacional longitudinal multicéntrico y prospectivo en el que los participantes fueron evaluados durante 6 meses. Han participado 15 consultas de atención primaria y dos de salud mental de 3 áreas sanitarias de Castilla-La Mancha (Albacete, Ciudad Real y Cuenca). Mediante muestreo consecutivo, se seleccionó una cohorte de pacientes entre agosto de 2009 y noviembre de 2011. Se incluyeron todos los mayores de 18 años que acudieron a las consultas participantes y que iniciaron tratamiento con antidepresivos para un trastorno depresivo u otro trastorno mental con afectación del estado de ánimo. Fueron evaluados al cabo de 15 días, 1, 3 y 6 meses, solicitando su consentimiento para participar en el estudio una vez informados de los objetivos del mismo. También se les informó del contenido de las entrevistas, del número y periodicidad de visitas, de la duración del estudio, de la necesidad de aportar en cada visita los envases con los medicamentos prescritos, de la confidencialidad de resultados y de la voluntariedad de la participación y del abandono del estudio. Fueron excluidos los sujetos con bajo rendimiento intelectual, los drogodependientes, los que presentaron enfermedades crónicas severas y los que hubieran tomado algún antidepresivo durante los 3 meses previos al inicio del estudio. El tamaño muestral ascendió a 185 sujetos, que corresponde a una proporción esperada global de incumplimiento del tratamiento antidepresivo del 65%, considerando un nivel de confianza del 95% y una precisión de $\pm 7\%$. Los sujetos seleccionados fueron citados en su centro de salud para ser entrevistados. El proceso de la entrevista se realizó en las consultas de enfermería y fue estandarizado para aumentar su fiabilidad. Para ello se establecieron sesiones de entrenamiento previo que aseguraron la uniformidad en la recogida de datos por parte de los profesionales. Los datos fueron recogidos en un cuestionario precodificado, específicamente diseñado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Albacete.

La adherencia terapéutica se midió mediante: cumplimiento autocomunicado (test Haynes-Sackett que pregunta sobre la dificultad de tomar el fármaco y, en caso de respuesta afirmativa, se interroga sobre los comprimidos tomados), test de Morisky-Green (cuestionario de 4 preguntas referidas al olvido de la medicación y a la adecuación a la pauta, en el que se considera cumplidor aquel paciente que responde correctamente a todas ellas), recuento de comprimidos (comparación del número de comprimidos que quedan en el envase, teniendo en cuenta los prescritos y el tiempo transcurrido entre prescripción y recuento; se considera buen cumplimiento si consumen entre el 90-100% de los prescritos), y en una submuestra de 19 pacientes (10,3%) se usaron monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS) (AARDEX, Suiza). La intensidad de los síntomas depresivos se evaluó mediante la escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (versión validada de 17 ítems) y la escala de Depresión de Montgomery-Asberg (versión validada de 10 ítems). Otras variables estudiadas fueron las relacionadas con los fármacos antidepresivos (tipo de antidepresivo según la clasificación anatómico-terapéutica, profesional prescriptor, consumo previo y efectos adversos), con el estado de salud del paciente (problemas de salud según la Clasificación Internacional de Atención Primaria [CIAP-2 de WONCA], consumo de otros medicamentos, antecedentes de trastornos depresivos y tratamiento psicoterápico concomitante), con las características sociodemográficas de los pacientes (edad, sexo, nivel de escolarización, clase

social, estado civil, tipo de convivencia) y con otras características de los participantes (tipo de financiación en prestación farmacéutica, existencia o no de incapacidad temporal y frecuentación de consultas de medicina de familia).

Considerando que no existe un sistema *gold standard* que sea sencillo y del todo fiable para medir el cumplimiento, se utilizó el recuento de comprimidos para clasificar a los sujetos como cumplidores e incumplidores y para conocer los factores relacionados con el incumplimiento. Los sujetos que abandonaron la medicación se consideraron incumplidores, analizándose como incumplidores hasta la última visita realizada. El resto de abandonos se analizaron hasta la última visita a la que acudieron, considerando la condición de incumplidor desde el momento en el que se detectó. Se consideró como cumplidor si no incumplió el tratamiento hasta la visita de la que disponemos datos del sujeto.

Respecto al análisis estadístico, se realizó una descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes (medidas de tendencia central y dispersión). Para estudiar la relación entre variables se utilizaron pruebas de independencia para comparar proporciones (chic cuadrado) y pruebas de comparación de medias (t de Student-Fisher, tanto en grupos independientes como en el caso de medidas repetidas, y ANOVA en comparación de medias de más de 2 grupos independientes, utilizando un nivel de significación $< 0,05$). Por último, para estudiar la contribución de las variables independientes en el incumplimiento terapéutico, determinado mediante el método de recuento de comprimidos, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox (procedimiento coxreg del programa SPSS), permitiendo analizar los efectos de las variables independientes consideradas sobre la variable dependiente tiempo de supervivencia hasta la presencia de incumplimiento (tasa de riesgo o HR). Se utilizó el método por pasos hacia atrás, analizando la significación de cada variable con la razón de verosimilitud. Dichos análisis se realizaron mediante el sistema SPSS Statistics v.20.0.

4. Resultados y Discusión

De los 24 estudios incluidos, 19 presentaban datos del resultado y 5 continuos. En 4 estudios los datos del resultado fueron inferidos de porcentajes presentados en tablas del estudio. En términos generales, las intervenciones clínicas para reducir la falta de adherencia del paciente fueron significativamente más efectivas que las intervenciones control. La OR agrupada para resultados fue 2,59 (IC del 95%, 2,21-3,03); igualmente, la DME agrupada para resultados continuos fue 0,36 (IC del 95%, 0,06-0,66). El diagrama de embudo para los estudios con resultados no fue simétrico, lo que indica que el sesgo de publicación no pudo descartarse.

Análisis de subgrupo

Un análisis de subgrupo se realizó mediante la estratificación de 19 estudios, con resultados, por las características del estudio presentadas. Los estudios con un diseño ECA produjeron una OR similar a los estudios que adoptaron un diseño ECC. El efecto de las intervenciones clínicas para reducir la no adherencia era mayor en los estudios con un corto período de seguimiento (OR = 2,27; IC del 95%, 1,78-2,90) que aquellos con un seguimiento de 6 meses o más (OR = 1,70; IC del 95%, 1,04-2,78); además, era ligeramente mayor en los estudios que

incluían poblaciones homogéneas de pacientes con esquizofrenia, y en aquellos que evaluaban la adherencia con programas de alta hospitalaria. Los estudios que evaluaban la adherencia a la medicación produjeron una OR ligeramente superior que los estudios que evaluaban la adherencia a visitas ambulatorias y postalta. Las 5 categorías de intervenciones clínicas fueron más eficaces que las intervenciones control en la reducción de la falta de adherencia del paciente.

Análisis de metarregresión

La contribución individual de cada una de las características de los estudios anteriormente mencionados a los resultados del tratamiento se evaluó mediante un análisis de metarregresión. Únicamente 2 covariables se asociaron significativamente con el resultado del tratamiento, concretamente la duración del seguimiento y el diagnóstico. La duración del seguimiento se asoció significativamente con un resultado del tratamiento menos favorable, mientras que el diagnóstico de esquizofrenia se asoció con un efecto del tratamiento más favorable.

La edad media fue de 53,3 años (DE: 16,3). Se describen las características de los participantes. A los 15 días fueron evaluados 167 sujetos (90,3%), al mes 155 (83,8%), a los 3 meses 129 (69,7%) y a los 6 meses 98 (53,0%). La mediana de seguimiento fue de 168,0 días (rango intercuartílico: 39,0-189,0). De entre las características de los participantes, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos seguidos durante los 6 meses y los que abandonaron antes el estudio en la proporción de pensionistas (44,9% vs 28,7%; $p = 0,023$) y en el número de problemas de salud ($2,5 \pm 2,3$ vs $1,9 \pm 1,7$; $p = 0,044$). La distribución de los pacientes perdidos durante el seguimiento fue la siguiente: 27 (14,6%) retiraron su consentimiento para participar, 21 (11,3%) abandonaron la medicación por indicación del médico, 15 (8,1%) la dejaron tras obtener mejoría, 12 (6,5%) la abandonaron por efectos adversos, 7 (3,8%) se excluyeron por no acudir a las visitas de seguimiento y 5 (2,7%) fueron excluidos por otros motivos (traslado a otros centros, embarazo).

Tras 15 días de iniciado el tratamiento, el 48,5% (IC 95%: 40,6-56,4) no cumplió adecuadamente la prescripción, medida mediante el recuento de comprimidos. Se muestra la evolución de los porcentajes de incumplimiento durante el seguimiento de los sujetos que acudieron a cada visita, utilizando 4 instrumentos de medida (test Haynes-Sackett, test Morisky-Green, recuento de comprimidos y MEMS). A los 6 meses, de los 167 sujetos en los que se evaluó el cumplimiento al menos en una ocasión no cumplió adecuadamente el tratamiento en alguna de las visitas realizadas (incumplimiento acumulado) el 7,2, el 53,9 y el 34,7%, determinados mediante el test de Haynes, recuento de comprimidos y test de Morisky-Green, respectivamente. Los índices Kappa de concordancia a los 6 meses del test de Haynes-Sackett con el test de Morisky-Green y con el test de recuento de comprimidos fueron de 0,04 (IC 95%: ---0,100,18) y 0,07 (IC 95%: ---0,02-0,17), respectivamente. El índice Kappa de concordancia entre el recuento de comprimidos y el test de Morisky-Green fue de 0,20 (IC 95%: ---0,060,30).

Los antidepresivos utilizados más frecuentemente fueron citalopram (20,1%), paroxetina (18,9%), escitalopram (18,9%) y sertralina (18,2%). El 10,1% consumieron antidepresivos tricíclicos. El tratamiento fue prescrito por el médico de familia en el 88,1% de casos, y en el

10,8% por el psiquiatra. El 38,4% (IC 95%: 31,1-45,7) manifestó algún efecto secundario relacionado con los antidepresivos durante todo el seguimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (31,81%). Se realizó alguna modificación del tratamiento prescrito (dosis, tipo de fármaco o ambos) en el 34,1% (IC 95%: 27,0-41,2) de los participantes, sustituyendo únicamente el tipo de medicamento en el 16,8% de sujetos.

Se observó una menor edad media en los sujetos que no cumplieron el tratamiento que en los cumplidores ($p = 0,03$). Se muestra el análisis bivariante entre las diferentes variables e incumplimiento terapéutico, determinado mediante el método de recuento de comprimidos.

Al realizar un ajuste estadístico mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando como variable dependiente la presencia de incumplimiento terapéutico, determinado mediante el método de recuento de comprimidos, las variables relacionadas con incumplimiento fueron menor edad en años, nivel de escolarización inferior a estudios secundarios, prestación farmacéutica como pensionista, no recibir tratamiento psicoterápico concomitante, consumir un menor número de fármacos no antidepresivos y frecuentación inferior a 4 visitas a la consulta del médico de familia en los 3 meses previos al inicio del estudio. Se analizaron los 167 sujetos en los que se evaluó el cumplimiento al menos en una ocasión.

Partiendo de la base que tras un adecuado diagnóstico, el tratamiento con un fármaco que está claramente indicado, y para el que hay evidencias científicas suficientes sobre su eficacia y seguridad, puede ser beneficioso para el paciente, es relevante explorar el grado de adherencia a la medicación prescrita. En ocasiones, cuando no se cumplen todos los requisitos anteriores, puede ocurrir que la adherencia al tratamiento sea ineficaz o incluso contraproducente. Algunos de estos casos se han llegado a denominar como “incumplimiento inteligente”.

Identificar el grado de adherencia de un paciente a la medicación es una tarea compleja, porque implica un nivel de comunicación y confianza tan elevado, que en algunas ocasiones simplemente no se da. Las ideas, expectativas y experiencias de los pacientes con la medicación y, especialmente, con los fármacos psicoactivos, pueden ser muy diferentes de las del propio médico. En este contexto todos los métodos para determinar la adherencia descritos en el texto se deben considerar como aproximaciones a la realidad y suponen, de facto, una situación de desconfianza o duda sobre la integridad de la comunicación médico-paciente.

En la actualidad se está considerando un nuevo acercamiento a esta situación. Del “cumplimiento” se pasó a la “adherencia”, pero hoy en día se debería hablar de “concordancia”. Concordancia supone un paso más, y un momento de discusión previo. Se trata de que las ideas y expectativas, tanto del médico como del paciente, concuerden y sean adecuadamente negociadas antes, y modificadas durante, para conseguir un adecuado tratamiento después. Sólo desde la relación de confianza mutua se puede plantear la adherencia sin que sea unidireccional. Por otra parte, si no se exploran los conocimientos, valores, preferencias y expectativas de los pacientes es muy fácil que no se pueda entender, y por tanto re-orientar, el incumplimiento.

Los métodos de valoración de la adherencia a los tratamientos psicoactivos son útiles y han sido probados, pero nunca pueden sustituir a la relación clínica completa y bien estructurada.

Interpretación de los resultados en el contexto de revisiones previas

Esta revisión sistemática ha demostrado que los servicios psiquiátricos comunitarios pueden proporcionar intervenciones clínicas eficaces, respaldadas por la evidencia científica, para reducir la falta de adherencia del paciente. La magnitud de la estimación global del tratamiento sugiere que, tras una media de seguimiento de 6 meses, estas intervenciones incrementan en más del doble la probabilidad de adherencia a medicaciones psicotrópicas y a las citas programadas. Chen (1991)⁽³³⁾, que realizó una revisión de intervenciones clínicas en psicosis, recomendaba programar citas antes del alta del tratamiento hospitalario, utilizando avisos en forma de cartas y llamadas telefónicas, para alentar a los pacientes a mantener sus citas y ofrecer educación acerca del tratamiento y la medicación. Sin embargo, no está claro si estas estrategias son igualmente eficaces para reducir la falta de adherencia del paciente. En nuestro análisis todas las intervenciones resultaron ser más eficaces que los tratamientos control, pero con diferentes magnitudes del efecto. Las diferencias, no obstante, sólo se observaron en el análisis univariante: en el modelo de metarregresión ninguna intervención aislada se presentó como predictor del efecto global del tratamiento. Aunque este hallazgo puede sugerir que todas las intervenciones son igualmente eficaces, la extracción de conclusiones definitivas se debe realizar con precaución. El número de estudios que apoyaban cada intervención y el número total de pacientes incluidos en la evaluación de cada intervención era bastante diferente, lo que plantea la cuestión de la posibilidad de generalización. Por ejemplo, únicamente 2 estudios evaluaron el efecto de los avisos, pero incluían a más de 1.000 pacientes; en contraste, 2 estudios que evaluaron el efecto de intervenciones psicoterapéuticas incluían a menos de 200 pacientes. La evidencia derivada de muestras pequeñas y generada en pocos ámbitos no puede considerarse tan robusta como la evidencia derivada de muestras extensas reclutadas en una gama de diversos ámbitos. Desde esta perspectiva, encontramos datos firmes que apoyan, por ejemplo, la puesta en práctica de políticas específicas del servicio como contactos prealta entre pacientes y el equipo comunitario, o que apoyan intervenciones educativas acerca del tratamiento y las medicaciones. Únicamente las comparaciones directas entre diferentes estrategias para reducir la falta de adherencia del paciente aclararán si algunas intervenciones son más rentables que otras.

En contraste con este metaanálisis, la revisión de Zygmunt et al (2002)⁽³⁴⁾ mostró que sólo un tercio de los 39 estudios identificados presentaba efectos significativos de la intervención. Sin embargo, esa revisión incluía únicamente estudios que evaluaban el efecto de intervenciones para reducir la falta de adherencia a la medicación. En nuestra revisión, se incluyeron los estudios que evaluaban el efecto de intervenciones para mejorar la adherencia a las citas programadas. Zygmunt et al (2002)⁽³⁴⁾ sólo incluyeron estudios de poblaciones altamente seleccionadas de individuos con esquizofrenia, mientras que nosotros incluimos a poblaciones no seleccionadas de pacientes con psicosis. Además, en nuestro análisis únicamente se incluyeron los estudios en los que la adherencia era una de las medidas principales de la evolución, mientras que Zygmunt et al (2002)⁽³⁴⁾ incluyeron estudios en los que la adherencia no era uno de los puntos finales principales. Estas diferencias pueden explicar sus conclusiones negativas, como sugiere la evidencia de que los estudios donde la adherencia era el objetivo central del estudio proporcionaban resultados positivos (Zygmunt et al, 2002⁽³⁴⁾).

En algunos casos (p. ej., en los estudios enfocados a intervenciones no desarrolladas específicamente para mejorar la adherencia), la decisión de si la adherencia era una de las medidas principales de la evolución o una variable auxiliar era algo arbitraria. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los autores del estudio indicaron claramente que la intervención se ensayaba con el objetivo central de mejorar la adherencia (Bush et al, 1990⁽³⁵⁾; Xiang et al, 1994⁽³⁶⁾; Ran y Xiang, 1995⁽³⁷⁾; Dixon et al, 1997⁽³⁸⁾). Nosotros únicamente incluimos los estudios con un grupo control de pacientes que recibían asistencia habitual, pero Zygumt et al (2002) ⁽³⁴⁾ no excluyeron las comparaciones directas de diferentes estrategias activas, para mejorar la adherencia a la medicación, como el tratamiento conductual frente al abordaje intensivo del caso, o la psicoeducación más terapia familiar frente a la psicoeducación más grupos de familiares; solamente en algunas de estas comparaciones directas había un grupo control que recibía asistencia estándar. Finalmente, la técnica metaanalítica que empleamos para reanalizar los datos del resultado excluía sistemáticamente los estudios sin datos adecuados para el reanálisis. Tomadas juntas, estas diferencias pueden haber sobreenfatizado el efecto del tratamiento hallado en nuestro análisis y pueden explicar las conclusiones negativas alcanzadas por Zygumt et al (2002) ⁽³⁴⁾.

Efecto a largo plazo de las intervenciones para reducir la falta de adherencia

Una segunda cuestión, relevante desde un punto de vista clínico, es el beneficio a largo plazo de estas intervenciones. La mayoría de los estudios incluidos demostraban un efecto positivo de forma temprana tras la puesta en práctica de la intervención para reducir la falta de adherencia, pero únicamente una minoría evaluó si el efecto se mantenía a largo plazo. En el modelo de metarregresión, la duración del seguimiento estaba asociada negativamente con el efecto del tratamiento, lo que sugiere que el beneficio de la intervención es menos evidente con el incremento de la duración del seguimiento. Hasta que los datos a largo plazo estén disponibles y los estudios establezcan qué intervención mantiene su efecto a largo plazo, las intervenciones clínicas deben ponerse en práctica como medidas a corto plazo. Por ejemplo, la orientación y la educación acerca del tratamiento y la medicación es esencial para mantener a los pacientes bajo tratamiento, pero esta intervención debe repetirse frecuente y rutinariamente en los mismos pacientes, ya que no se conoce si su efecto se mantiene a largo plazo. Igualmente, los contactos prealta entre los pacientes y el equipo ambulatorio, o las intervenciones psicoterapéuticas prealta, deberían convertirse en políticas de servicio llevadas a cabo de forma sistemática, y se deberían ofrecer a los pacientes cada vez que son programados para el alta, incluso para aquellos que ya los habían recibido en ingresos previos. En algunos servicios psiquiátricos comunitarios este objetivo se alcanza mezclando personal del tratamiento ambulatorio y hospitalario, de modo que los pacientes hospitalizados sean tratados por el mismo equipo que finalmente ofrecerá la asistencia ambulatoria. Esta política, que permite contactos prealta paciente-personal y la aplicación de planes terapéuticos antes del alta hospitalaria, ha demostrado estar asociada con altas tasas de adherencia del paciente a largo plazo (Sytema et al, 1997⁽³⁹⁾).

Aspectos diagnósticos

Una tercera cuestión es que los pacientes con psicosis son un grupo bastante heterogéneo. En muchos estudios este diagnóstico se adoptó para recoger muestras representativas de pacientes vistos en la práctica diaria, no sólo con la inclusión de aquellos con esquizofrenia y

trastornos relacionados, sino también la de aquellos que mostraban rasgos psicóticos y requerían el uso de fármacos antipsicóticos. En algunos casos se adoptaron definiciones diagnósticas ambiguas, lo que llevó a la inclusión de pacientes con esquizofrenia y con otras características diagnósticas no especificadas. Es posible que la inclusión de estos pacientes haya incrementado la posibilidad de generalización de los hallazgos del estudio, ya que en la práctica cotidiana muchos pacientes típicos no cumplen exactamente los criterios diagnósticos de esquizofrenia. Más que confiar únicamente en los criterios diagnósticos, por tanto, puede ser útil incluir en los estudios pacientes que son clínica o epidemiológicamente representativos (Thornicroft y Tansella, 2002⁽⁴⁰⁾). Estos pacientes necesitan caracterizarse utilizando descriptores válidos y fiables, y la mayoría de los estudios en la actualidad carecen de esta descripción.

Es posible que las intervenciones adecuadas para los pacientes con esquizofrenia puedan no ser apropiadas para otros pacientes. En el modelo de metarregresión hallamos que los estudios que incluían únicamente muestras homogéneas de pacientes con esquizofrenia se asociaban con un efecto del tratamiento más favorable, lo que sugiere que estas intervenciones son menos efectivas en pacientes con otros diagnósticos. Se han presentado hallazgos similares para otras poblaciones de pacientes. Pampallona et al (2002)⁽⁴¹⁾, que realizaron una revisión sistemática de la adherencia del paciente en el tratamiento de la depresión, mostraron que los estudios sobre adherencia no proporcionaron indicaciones fiables ni consistentes en cuanto a la eficacia de intervenciones específicas. Es posible que las intervenciones cognitivas o psicoeducativas, desarrolladas para pacientes con esquizofrenia y sus familiares, no sean fácilmente transferidas a otras categorías de pacientes y sus familiares con los mismos resultados positivos.

Adherencia a la medicación frente a las visitas programadas

La magnitud del efecto de las intervenciones desarrolladas para mejorar la adherencia a la medicación era similar a la de las intervenciones desarrolladas para mejorar la adherencia a las visitas programadas. Reconocemos la dificultad de realizar una distinción clara entre estas 2 categorías, que eran en muchos casos ambiguas y un tanto artificiales. Los pacientes que no deseaban tomar los medicamentos prescritos pudieron faltar a las citas programadas. Igualmente, los pacientes que quieren interrumpir el contacto con el servicio psiquiátrico comunitario pueden también dejar de tomar los medicamentos prescritos. Por tanto, puede especularse que la falta de adherencia a los programas de tratamiento es una característica del paciente que puede resultar en el abandono del tratamiento o en la interrupción de la toma de los medicamentos, o ambos. No hay nada en la bibliografía que demuestre que hay 2 categorías diferentes de pacientes con falta de adherencia, de acuerdo con su definición. En otras palabras, el concepto de falta de adherencia puede unificarse y considerarse como una variable relacionada con el paciente que puede medirse y definirse de muchas maneras diferentes.

Los resultados del estudio han mostrado la elevada proporción de pacientes que abandonan el tratamiento antidepressivo, y muchos ya desde las primeras semanas tras iniciarlo.

Por otra parte, los porcentajes de cumplimiento fueron diferentes en función del método de medida utilizado. Estos resultados son coincidentes con los de estudios previos, que también mostraron distintas cifras de adherencia con cada método y pobres o moderados índices de concordancia. Excepto con el test de Haynes-Sacket, durante todo el seguimiento los porcentajes de incumplimiento determinados mediante los otros 3 métodos oscilan entre el 30 y el 50%, que son similares a los de estudios previos. En todas las visitas la mayor coincidencia de los porcentajes de incumplimiento se observó entre los determinados

mediante el recuento de comprimidos y los MEMS, señalándose por algunos autores que este último es el que se recomienda usar siempre que sea posible.

Nuestros resultados respecto al porcentaje de incumplidores son comparables a los de otros estudios realizados que tanto el test de Haynes como el de Morisky son autocomunicados, los resultados obtenidos mediante ellos podrían estar más influidos por un posible sesgo de información que los del recuento de comprimidos, aunque este también es alterable por parte del paciente. Por tanto, aunque el cuestionario de Morisky-Green es una herramienta útil en la práctica clínica, posiblemente los resultados obtenidos mediante recuento de comprimidos se aproximen más a la realidad de nuestros pacientes. Diferentes estudios sobre factores relacionados con cumplimiento de antidepresivos se han centrado únicamente en algunas características sociodemográficas, sin ocuparse de otros posibles factores relacionados. En nuestro caso se ha analizado un elevado número de factores, encontrando relación entre el incumplimiento y la edad, el nivel de escolarización y otras características de los participantes, como consumir menor número de fármacos, ser pensionista o frecuentar en menos ocasiones la consulta del médico de familia. La magnitud de esta relación (HR) ha sido diferente para estas variables, con intervalos de confianza más amplios para alguna de ellas. Respecto a la edad, los resultados son coincidentes con los de estudios previos, mostrando una relación entre la presencia de incumplimiento y una menor edad. En cuanto al nivel educativo, son similares a los del estudio de Burra et al., que relacionó un menor nivel con una inferior probabilidad de cumplimiento. También existen estudios previos que han relacionado la condición de pensionista con el incumplimiento.

Respecto a diferencias con investigaciones previas, resaltamos que se trata de un estudio prospectivo, mientras que gran parte de los realizados anteriormente son retrospectivos y utilizan registros previos para medir cumplimiento 14,23-25,27.

Como en otros estudios, la mayoría de participantes consumieron inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, lo que podría explicar algunos resultados sobre la aparición de efectos adversos o su asociación con la adherencia terapéutica. Así, a diferencia de estudios previos, aunque un tercio de participantes refirieron algún tipo de efecto secundario, no se mostró relación entre su presencia y el incumplimiento, posiblemente porque la mayoría de efectos referidos fueron de carácter leve. También podría explicarse por el porcentaje de sujetos con cambios del tratamiento, si bien en la mayoría únicamente se modificó la dosis.

La proporción de pacientes que abandonaron durante el seguimiento puede ser una limitación del estudio, pudiendo influir en el porcentaje de cumplimiento observado. Además, es posible que un alto porcentaje de abandonos pudiera corresponder a incumplidores, incrementándose el porcentaje de incumplimiento. Sin embargo, esto no sería aplicable para los pensionistas, pues se observó asociación entre la condición de pensionista y la presencia de incumplimiento, aunque existió una proporción superior de pensionistas en el grupo de participantes que completaron los 6 meses de seguimiento. Por otra parte, esta proporción de abandonos es habitual en estudios sobre duración del tratamiento antidepresivo. Por tanto, no siempre podríamos asumir que incumple el que abandona el seguimiento. Otra posible limitación podría ser el hecho de que los pacientes se sintieron observados y la influencia en su comportamiento. En este estudio se han usado únicamente métodos cuantitativos para medir el incumplimiento, y no otros métodos como modelos conductuales o de creencias que informarían sobre variables diferentes a las consideradas. Por último, los parámetros utilizados en el cálculo del tamaño muestral han ocasionado que los intervalos de confianza resulten amplios, lo que es importante principalmente para el análisis descriptivo.

Es recomendable la realización de futuros estudios sobre incumplimiento y sus factores asociados que utilicen todos los tipos de modelos conocidos para detectar a los pacientes con

mayor riesgo de presentarlo. Según la guía NICE, la adherencia debería evaluarse de forma rutinaria siempre que se prescriba o revise la medicación; por tanto, la medición del cumplimiento debería formar parte de la práctica clínica. Además son necesarios estudios adicionales sobre satisfacción con el tratamiento antidepresivo y sobre las estrategias dirigidas a mejorar el cumplimiento del tratamiento.

5. Conclusión

Falta mucho por hacer en el campo de la adherencia al tratamiento en pacientes con esquizofrenia y trastornos mentales graves. Los estudios experimentales tienen que tratar la eficacia de estrategias educativas, programas psicoterapéuticos y políticas específicas del servicio en muestras amplias de pacientes reclutadas en muchos ámbitos diferentes y seguidos a largo plazo. Los pacientes con esquizofrenia deben ser considerados por separado de aquellos con otros diagnósticos. Los ensayos deben adoptar un mayor nivel en términos de presentación y comunicación: las tasas de exclusión y las razones para la exclusión deben ser presentadas siempre, así como la proporción de pacientes con falta de adherencia al tratamiento a final de la fase aguda y la proporción de pacientes que permanecieron en adherencia al seguimiento. Los números absolutos deben presentarse evitando el uso de porcentajes, sin comunicar el denominador al que se refieren. Los datos de evolución deben presentarse tanto para las muestras de pacientes que completan las intervenciones como para aquellas con intención de tratar.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes que toman antidepresivos en atención primaria no cumplen adecuadamente ese tratamiento desde el inicio de su prescripción al cabo de 6 meses de seguimiento. Aunque se trata de un porcentaje elevado de incumplidores, no es superior al observado en el mismo ámbito en otros países. Se han identificado sus factores asociados, observando que se relacionan con características sociodemográficas, con el consumo de otros fármacos y con otras características de los pacientes, como el tipo de financiación en la prestación farmacéutica y la frecuentación de las consultas de atención primaria.

6. Bibliografía

^(01, 17)Sackett DL, Haynes BR. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976.

⁽⁰²⁾Haro, J.M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I. (2006). Prevalencia y factores asociados de los trastornos mentales en España: Resultados del estudio ESEMED-España. Medicina Clínica (Barcelona) 126,442-451.

⁽⁰³⁾Ormel, J., VonKorff, M., Ustun, T.B., Pini, S., Korten, A., Oldehinkel, T. (1994). Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care The Journal of the American Journal Association 272,1741-1748.

⁽⁰⁴⁾World, Health, Organization, W.H.O. (2014). Mental disorders. Fact sheet N°396.

⁽⁰⁵⁾Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Ustün, T.B., Wang, P.S. (2009). The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 18,23-33.Medline

⁽⁰⁶⁾Organización, Mundial, de, la, Salud, O.M.S. (2004). Invertir en salud mental.

- ⁽⁰⁷⁾Dilla, T., Ciudad, A., Alvarez, M. (2013). Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Journal of Patient Preference and Adherence* 7,275-284.
- ⁽⁰⁸⁾Cramer, J.A., Rosenheck, R. (1998). Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 49,196-201. Medline
- ⁽⁰⁹⁾Lacro, J.P., Dunn, L.B., Dolder, C.R., Leckband, S.G., Jeste, D.V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 63,892-909. Medline
- ⁽¹⁰⁾Lingam, R., Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105,164-172. Medline
- ⁽¹¹⁾Perlick, D.A., Rosenheck, R.A., Kaczynski, R., Kozma, L. (2004). Medication non-adherence in bipolar disorder: A patient-centered review of research findings. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders* 3,56-64.
- ⁽¹²⁾Cribb, A., & Barber, N. (2005). Unpicking the philosophical and ethical issues in medicines prescribing and taking, in "Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking". Report from the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D.(NCCSO).
- ⁽¹³⁾De las Cuevas, C., Sanz, E. (2004). Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another?. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.
- ⁽¹⁴⁾De las Cuevas, C., Sanz, E., De la Fuente, J. (2002). Variations in Antidepressant Prescribing Practice. ¿Clinical Need or Market Influences?. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11,515-522. Medline
- ⁽¹⁵⁾Harris, C.M., Heywood, P.L., Clayden, A.D. (1990). *The Analysis of Prescribing in General Practice: A Guide to Audit and Research* HSMO.
- ⁽¹⁶⁾Breen R, Thornhill JT. Noncompliance with medication for psychiatric disorders. Reasons and remedies. *CNS Drugs* 1998; 9:457-71.
- ^(18, 33)Chen A. Noncompliance in community psychiatry: a review of clinical interventions. *Hosp Commun Psychiatry* 1991;42:282-7.
- ^(19, 34)Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, et al. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatr* 2002;159:1653-64.
- ⁽²⁰⁾Palop-Larrea, V., Martínez-Mir, I. (2004). Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 28,113-120.
- ⁽²¹⁾Sajatovic, M., Velligan, D.I., Weiden, P.J., Valenstein, M.A., Ogedegbe, G. (2010). Measurement of psychiatric treatment adherence. *Psychosomatic Research* 69,591-599.
- ⁽²²⁾Velligan, D.I., Wang, M., Diamond, P., Glahn, D.C., Castillo, D., Bendle, S., Lam, Y.W., Ereshefsky, L., Miller, A.L. (2007). Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatric Services* 58,1187-1192. Medline
- ⁽²³⁾Cassidy, C.M., Rabinovitch, M., Schmitz, N., Joober, R., Malla, A. (2010). A comparison study of multiple measures of adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30,64-67.
- ⁽²⁴⁾Velligan, D.I., Lam, Y.W., Glahn, D.C., Barrett, J.A., Maples, N.J., Ereshefsky, L., Miller, A.L. (2006). Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: A review of the literature. *Schizophrenia Bulletin* 32,724-742. Medline

- (25) De las Cuevas, C., Peñate, W., Sanz, E.J. (2013). Psychiatric outpatients' self-reported adherence versus psychiatrists' impressions on adherence in affective disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 28,142-150.
- (26) Clayton, C.D., Veach, J., Macfadden, W., Haskins, J., Docherty, J.P., Lindenmayer, J.P. (2010). Assessment of clinician awareness of nonadherence using a new structured rating scale. *Journal of Psychiatric Practice* 16,164-169. Medline
- (27) Brown, C., Battista, D.R., Bruehlman, R., Sereika, S.S., Thase, M.E., Dunbar-Jacob, J. (2005). Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: Relationship to self-reported adherence. *Medical Care* 43,1203-1207. Medline
- (28) Chakraborty, K., Avasthi, A., Kumar, S., Grover, S. (2009). Attitudes and beliefs of patients of first episode depression towards antidepressants and their adherence to treatment. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 44,482-488. Medline
- (29) Hansen, H.V., Kessing, L.V. (2007). Adherence to antidepressant treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7,57-62. Medline
- (30) Jónsdóttir, H., Friis, S., Horne, R., Pettersen, K.I., Reikvam, A., Andreassen, O.A. (2009). Beliefs about medications: Measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119,78-84. Medline
- (31) Russell, J., Kazantzis, N. (2008). Medication beliefs and adherence to antidepressants in primary care. *The New Zealand Medical Journal* 121,14-20. Medline
- (32) Altman DG, Bland JM. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 1996;313:1200.
- (35) Bush CT, Langford MW, Rosen P, et al. Operation outreach: intensive case management for severely psychiatrically disabled adults. *Hosp Commun Psychiatr* 1990;41:647-9.
- (36) Xiang M, Ran M, Li S. A controlled evaluation of psychoeducational family intervention in a rural Chinese community. *Br J Psychiatr* 1994;165:544-8.
- (37) Ran M, Xiang M. A study of schizophrenic patients' treatment compliance in a rural community. *J Mental Health* 1995;4:85-9.
- (38) Dixon L, Weiden P, Torres M, et al. Assertive community treatment and medication compliance in the homeless mentally ill. *Am J Psychiatr* 1997;154:1302-4.
- (39) Sytema S, Micciolo R, Tansella M. Continuity of care for patients with schizophrenia and related disorders: a comparative south-Verona and Groningen case-register study. *Psychol Med* 1997; 27:1355-62.
- (40) Thornicroft G, Tansella M. Mental health services research. En: Priebe S, Slade M, editors. *Evidence in mental health care*. Hove: Brunner-Routledge, 2002; p. 81-100.
- (41) Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, et al. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatr* 2002;180:104-9.