



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease

María Calvo-Arbeloa¹, Ana María Insausti-Serrano², Amaya Arrondo-Velasco¹,
María Teresa Sarobe-Carricas¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. España. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Tudela. España.

Autor para correspondencia

María Calvo Arbeloa
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario de Navarra
Calle Irunlarrea, 3,
31008 Pamplona (Navarra), España.

Correo electrónico:
mariacl1640@gmail.com

Recibido el 13 de septiembre de 2019;
aceptado el 16 de diciembre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11325

Cómo citar este trabajo

Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Farm Hosp. 2020;44(2):62-7.

Resumen

Objetivo: La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de trastornos crónicos, inflamatorios y recidivantes que afectan al intestino. En la última década, los fármacos biológicos han supuesto un gran cambio en la terapia de esta enfermedad. Adalimumab, golimumab y ustekinumab son tres de ellos que se administran por vía subcutánea tras su dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales. Para que se alcance la efectividad del tratamiento es necesaria una adecuada adherencia al mismo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la adherencia en pacientes que recogían los tres fármacos en el servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel.

Método: Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal en el que se incluyó a pacientes que recibían tratamiento con los anteriores fármacos durante al menos cuatro meses. Se recogió la tasa de posesión de la medicación proporcionada por el registro de dispensaciones y se seleccionó a los pacientes que presentaron un valor inferior o igual al 85%. A estos pacientes se les aplicó el cuestionario de medida del cumplimiento terapéutico de Morisky-Green.

Resultados: Se incluyeron 178 pacientes, de los cuales el 60,1% (107) fueron hombres y el 30,9% (55) habían sido tratados con otros fármacos biológicos previamente. La adherencia media, según el registro de dispensaciones, fue del 91,79% y se clasificó a 45 pacientes (25,28%) como mal adherentes ($\leq 85\%$). La no administración en la fecha indica-

Abstract

Objective: Inflammatory bowel disease comprises a group of chronic relapsing inflammatory disorders affecting the bowel. In the last decade, the advent of biological drugs brought about a drastic change in the treatment of the disease. Adalimumab, golimumab and ustekinumab are three biologic agents that patients can self-administer subcutaneously after collecting them from the pharmacy department. However, for the treatment to be effective, adherence is paramount. The purpose of the present study is to evaluate adherence in patients who collected all three drugs from the dispensary of a tertiary care hospital.

Method: A cross-sectional observational analysis was carried out of patients who had been receiving treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab for at least four months. The medication possession ratio was calculated based on information extracted from the pharmacy dispensing records. Patients with a ratio $\leq 85\%$ were enrolled in the study and asked to respond to Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire.

Results: One-hundred and seventy-eight patients were included, of whom 60.1% (107) were male and 30.9% (55) had been treated previously with other biologics. According to the pharmacy dispensing records, mean adherence was 91.79%, with 45 patients (25.28%) classified as scarcely compliant ($\leq 85\%$). The Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire revealed that carelessness about administering the drug

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Terapia biológica; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Enfermedad inflamatoria intestinal.

KEYWORDS

Therapeutic adherence; Biological therapy; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Inflammatory bowel disease.



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

da y el olvido se identificaron como principales razones de la falta de cumplimiento terapéutico según el resultado del test de Morisky-Green. El sexo femenino (*odds ratio* 0,42; $p = 0,013$) y la duración del tratamiento ($p = 0,002$) se asociaron a una peor adherencia a la medicación.

Conclusiones: El porcentaje de adherencia obtenido resultó elevado en la población de estudio, pero se identificaron pacientes mal cumplidores susceptibles de recibir intervenciones para mejorar su adherencia. No obstante, se debería aumentar la potencia estadística para mejorar la validez de los resultados obtenidos.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de trastornos inflamatorios crónicos y recidivantes que afectan principalmente al intestino y que incluyen tres formas clínicas: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada¹. Actualmente se está produciendo un aumento de la incidencia de estas enfermedades, pero su etiología sigue siendo desconocida^{2,3}.

Dentro de su manejo clínico, la calprotectina fecal (CF) es un biomarcador que permite distinguir con precisión la existencia de lesiones en la mucosa y relacionar sus niveles con la respuesta al tratamiento⁴.

El objetivo del tratamiento de estas enfermedades es suprimir la inflamación, curar la mucosa y conseguir la remisión de los síntomas. Para ello, existen en la actualidad una serie de fármacos que se clasifican en dos grupos: terapia no biológica (aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores, prebióticos y probióticos) y terapia biológica⁵.

En la última década, estos últimos han supuesto un gran cambio en el abordaje terapéutico de la EII. Los aprobados actualmente para ello son: infliximab, vedolizumab, adalimumab, golimumab (sólo en CU) y ustekinumab (sólo en EC). Estos fármacos modulan la inflamación induciendo y manteniendo la respuesta clínica⁶. Según el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), lo más recomendable es emplear un tratamiento convencional y en función del curso evolutivo introducir el tratamiento biológico, excepto ante un inicio agresivo, que se podría empezar con ellos^{7,8}.

Para que un fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental una correcta adherencia terapéutica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define adherencia como el grado en el que el comportamiento de una persona (tomar una medicación, seguir un plan dietético o ejecutar un cambio en su modo de vida) se corresponde con la recomendación acordada con un profesional sanitario.

Un concepto muy próximo al de adherencia, aunque diferente, es el de persistencia, que se define como el tiempo a lo largo del cual se mantiene el tratamiento⁹.

Según una revisión sistemática realizada por López *et al.* en 2013, la adherencia con adalimumab e infliximab es muy variable: entre el 36,8 y el 96%¹⁰.

Una baja adherencia terapéutica puede suponer la pérdida de respuesta clínica y un mayor riesgo de desarrollo de reacciones adversas, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes, así como un incremento del coste sanitario¹¹.

Conocer los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento ayuda a detectar a aquellos pacientes susceptibles de ser mal adherentes y centrar la atención en ellos. Estos factores se clasifican en cuatro categorías: demográficos (sexo, edad, etc.), clínicos (tipo de EII, edad de diagnóstico, etc.), relacionados con el tratamiento (fármaco, vía de administración, etc.) y psicosociales (calidad de vida, percepción de la enfermedad, etc.)¹².

Para medir la adherencia en las enfermedades crónicas hay diferentes métodos, dentro de los cuales los cuestionarios y los registros de dispensación son los más utilizados.

Los cuestionarios validados más utilizados para determinar la adherencia en EII son: el test de Morisky-Green¹³, la escala visual analógica (EVA), la escala de olvido de la medicación¹⁴ y el *5-Medication Adherence Report Scale* (MARS-5)¹⁵, que se utilizan de forma general para determinar la adherencia de las enfermedades crónicas. Validado de forma específica para EII encontramos el *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8)⁶, que fue desarrollado a partir del primero.

at the right time and forgetfulness were the main reasons for therapeutic non-adherence. Female sex (*odds ratio* 0.42; $p = 0.013$) and lengthy treatments ($p = 0.002$) were associated to lower adherence rates.

Conclusions: Although most patients in the studied population were seen to be compliant, low levels of adherence were observed in a number of patients who would benefit from interventions aimed at boosting their adherence. It must be said, however, that the statistical power of this study should be enhanced in order to increase the significance of the results obtained.

El registro de dispensaciones proporciona fácilmente, y a bajo coste, el porcentaje de adherencia a la medicación. Cuando éste es menor del 80%, se asocia a una pérdida de respuesta con los fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), lo que supone un empeoramiento de la enfermedad¹⁷.

De forma general, se recomienda, para estimar la adherencia, la combinación de dos métodos como el de los registros de dispensaciones y los autocuestionarios¹⁸.

El objetivo general del presente estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con EII a los que se les dispensa dicho tratamiento en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel utilizando el método de registro de dispensaciones.

Los objetivos secundarios fueron: estudiar la adherencia según el test de Morisky-Green (en el subgrupo de pacientes con adherencia $\leq 85\%$) y relacionarla con los resultados del registro de dispensaciones, identificar factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento, evaluar la relación entre adherencia y efectividad del tratamiento según los niveles de CF (en el subgrupo de pacientes con adherencia $\leq 85\%$) y, por último, analizar la persistencia y el motivo de suspensión del tratamiento con otros fármacos biológicos previos.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de corte transversal entre enero y junio de 2019 en el que se determinó la adherencia al tratamiento a partir del registro de dispensaciones del servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel y las posibles causas de falta de la misma a partir del resultado del test de Morisky-Green en el subgrupo de pacientes que presentaron adherencia $\leq 85\%$ en el registro de dispensaciones.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EC o CU en tratamiento con adalimumab, golimumab o ustekinumab desde hace cuatro meses o más. Se seleccionaron los pacientes con una tasa de posesión de la medicación (TPM) inferior o igual al 85% para seleccionar un subgrupo de baja adherencia. Aunque el umbral del 80% es el más comúnmente utilizado en la mayoría de los estudios¹⁰, no hay un nivel establecido para clasificar a pacientes no adherentes. Por tanto, se seleccionó el 85% con el objetivo de mejorar la potencia estadística y los resultados. Se excluyó a aquellos pacientes con enfermedad mental incapacitante.

Las variables recogidas en el total de pacientes fueron: sociodemográficas (edad y sexo) y clínicas (tratamiento, tiempo de tratamiento, uso de otros fármacos biológicos previo y uso de fármacos concomitantes). En el subgrupo de pacientes de baja adherencia se recogieron, además de las anteriores: sociodemográficas (peso, talla, consumo de tabaco, nivel de estudios y actividad laboral) y clínicas (diagnóstico, edad de diagnóstico, duración de la enfermedad en meses, motivo de suspensión de otros biológicos previos, resultado del test de Morisky-Green, interrupción del tratamiento, ingresos hospitalarios, infecciones que requieran retraso en el tratamiento y niveles de CF).

La TPM se obtuvo del registro de dispensaciones haciendo la media de los últimos cuatro meses:

$$TPM = \left[\frac{(n.^{\circ} \text{ unidades dispensadas} - n.^{\circ} \text{ unidades devueltas})}{(n.^{\circ} \text{ unidades prescritas})} \right] \times 100$$

El test de Morisky-Green es un cuestionario autorreferido estandarizado para medir la adherencia terapéutica en base a cuatro preguntas a las que el paciente responde sí/no¹³.

También se analizó si los pacientes habían recibido tratamientos biológicos previos, su motivo de suspensión y su persistencia, que se calculó como la media de meses de duración del tratamiento desde la fecha de inicio de la prescripción hasta el fin de la misma.

Para las determinaciones estadísticas se utilizó el paquete estadístico SSPS versión 25. Se realizó un primer análisis con el total de pacientes y un segundo con el subgrupo de baja adherencia. Se realizó primero un análisis univariante. Se utilizó el ttest para detectar diferencias entre variables continuas o su correspondiente test no paramétrico en función de la normalidad. En el caso de las variables dicotómicas se utilizó la prueba de la χ^2 . Las variables significativas ($p \leq 0,05$) se incluyeron en un modelo de regresión logística.

Los pacientes con adherencia baja incluidos en el estudio ($n = 32$) firmaron el consentimiento informado para poder acceder a sus historias clínicas y cumplimentar el cuestionario. El estudio fue aprobado por el comité ético correspondiente.

Resultados

Los pacientes incluidos en el estudio aparecen reflejados en el diagrama de la figura 1. Primero, se estimó la adherencia de los últimos cuatro meses a través de los registros de dispensación de 178 pacientes. A continuación, se seleccionaron 45 pacientes, aquellos que presentaban una adherencia inferior o igual al 85% y cumplían todos los criterios de inclusión del estudio. De estos pacientes, finalmente 32 fueron incluidos en él.

De los 13 que no participaron, 6 fue por suspensión del tratamiento, 1 paciente ingresó por leucemia aguda, 4 pacientes no acudieron a retirar el tratamiento en las fechas en las que se realizó el estudio y otros 2 pacientes no aceptaron participar en él.

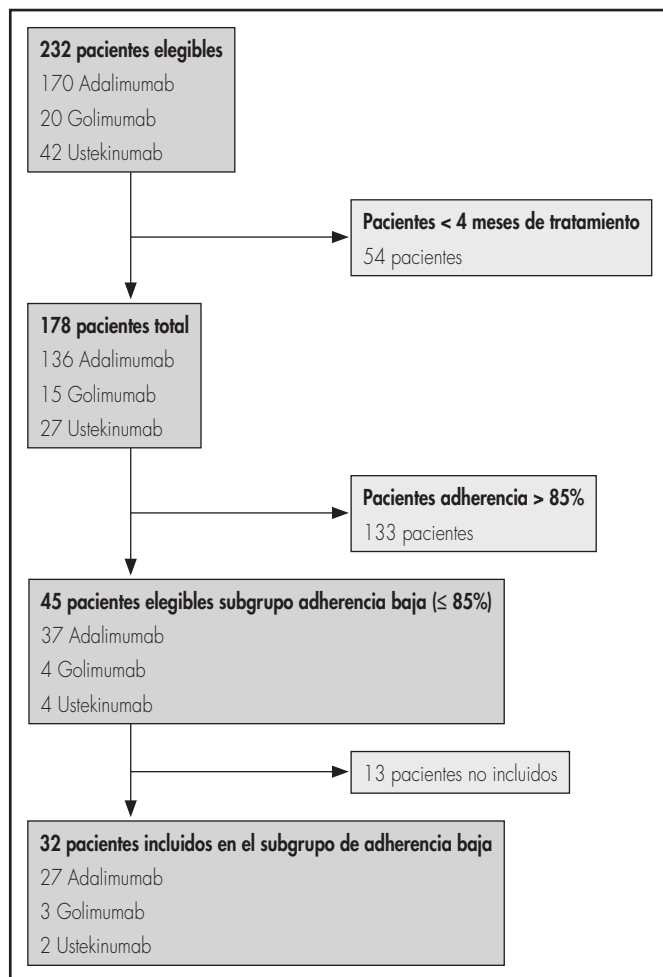


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos.

Del total de pacientes, 107 (60,10%) fueron hombres con una media de edad de 46,08 (14,86) años. De ellos, 136 (76,40%) recibían tratamiento con adalimumab, 15 (8,42%) con golimumab y 27 (15,16%) con ustekinumab. La duración media de estos tratamientos fue de 135,18 (93,33) semanas. Del total, 46 pacientes (25,80%) recibían tratamiento concomitante con mesalazina y 55 (30,90%) habían recibido tratamiento previo con otros biológicos, siendo infliximab (22,50%) el más utilizado. Las características demográficas del subgrupo de baja adherencia se describen en la tabla 1.

Se obtuvo una adherencia media de 91,79% ($\pm 11,62$) para los 178 pacientes incluidos en el estudio. La adherencia media para adalimumab fue de 91,15%, para golimumab de 91,74% y para ustekinumab de 95,05% ($p = 0,045$). El registro de dispensaciones clasificó 45 (25,28%) pacientes como malos adherentes ($\leq 85\%$).

Dentro del grupo de pacientes con adherencia baja ($n = 32$), la adherencia media fue de 75,6% ($\pm 12,95$), no estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos. Tras aplicar a este grupo de pacientes el test de Morisky-Green, se clasificó a 15 (46,9%) como no cumplidores y a 17 (53,1%) como cumplidores. La primera pregunta sobre el olvido de la medicación fue contestada de manera positiva por 9 pacientes (28,10%), la segunda sobre la administración en la hora indicada fue respondida de forma negativa por 20 pacientes (62,50%). La tercera y la cuarta pregunta fueron contestadas de forma positiva por 1 paciente (3,10%).

Se comparó la relación entre el resultado obtenido según el registro de dispensaciones y el test de Morisky-Green de este grupo de pacientes. La adherencia media de los pacientes clasificados como cumplidores fue de 79,33% ($\pm 10,51$) y la de los pacientes no cumplidores fue de 71,38% ($\pm 14,46$) ($p = 0,064$).

Por último, se estudió la relación entre la adherencia y los factores demográficos y/o clínicos del total de pacientes, así como del subgrupo con mala adherencia. Primero se realizó un análisis univariante incluyendo los factores recogidos en los dos grupos, excepto los tratamientos concomitantes y el tipo de fármaco biológico previo debido al elevado número de categorías. Los resultados aparecen reflejados en las tablas 2 y 3.

En el análisis multivariante solamente el sexo femenino y la duración del tratamiento se asocian a una peor adherencia (Tabla 3).

Discusión

Los resultados del presente estudio reflejan una adherencia al tratamiento elevada (91,79%) según el registro de dispensaciones en el total de pacientes analizados, y clasifican a 45 pacientes (25,28%) como malos adherentes.

Analizando la bibliografía actual, no hay ningún otro trabajo en el que se estudie la adherencia con estos tres fármacos conjuntamente. La primera revisión sistemática sobre la adherencia de los fármacos anti-TNF es de 2013 e incluye 13 estudios con 93.998 pacientes. En ella se obtiene la adherencia para infliximab y adalimumab utilizando el registro de dispensaciones en cuatro estudios. La adherencia media obtenida para adalimumab fue del 83,1% (36,8-96%), dato inferior al 91,15% del presente estudio¹⁰. Otros trabajos más recientes, que utilizan también el registro de dispensaciones, señalan una adherencia menor, del 57% para adalimumab. Quizá esta diferencia con los datos obtenidos en este estudio pueda deberse a que se estudia la misma durante un periodo mayor, de 24 meses¹⁹.

Un estudio de cohortes retrospectivo estadounidense estudia la adherencia a golimumab y adalimumab en 27 y 226 pacientes, respectivamente, obteniendo datos, según el registro de dispensaciones, de un 95% para golimumab, en este caso similar al 91,74% de nuestro estudio, y de un 77% para adalimumab²⁰. Con ustekinumab no se encuentra ningún estudio realizado en pacientes con EI. Sin embargo, un estudio canadiense realizado en psoriasis obtiene una adherencia media del 93,5%, similar al 95,05% de este estudio²¹. No obstante, hay que tener en cuenta que son diferentes situaciones clínicas.

El sexo femenino se asocia a una peor adherencia terapéutica. Este resultado es consistente con otros previos. En la revisión sistemática de López et al. cuatro estudios identifican el sexo femenino con una peor adherencia¹⁰. También un estudio sueco realizado con golimumab identifica a las mujeres como peor adherentes (*hazard ratio* 6,59; intervalo de confianza del 95%: 1,04-41,62)²². Asimismo, con ustekinumab los varones presentan una adherencia superior (*odds ratio* 1,28 [1,08-1,51]; $p = 0,004$)²³.

Tabla 1. Características sociodemográficas del subgrupo de mala adherencia

Variable	Categoría	Mal adherentes (%) (n = 32)	Adalimumab (%) (n = 27)	Golimumab (%) (n = 3)	Ustekinumab (%) (n = 2)
Género	Hombre	14 (43,80)	12 (44,40)	1 (33,30)	1 (50,00)
	Mujer	18 (56,20)	15 (55,60)	2 (66,67)	1 (50,00)
Edad	Media sd	46,28 (12,18)	45,22 (12,04)	48 (15,77)	58 (2,82)
Actividad laboral	Trabaja	24 (75,00)	22 (81,50)	2 (66,67)	0 (0,00)
	No trabaja	8 (25,00)	5 (18,50)	1 (33,30)	2 (100,00)
Tabaco	Fumador	11 (34,40)	10 (37,00)	0 (0,00)	1 (50,00)
	No fumador	21 (65,60)	17 (63,00)	3 (100,00)	1 (50,00)
Nivel de estudios	Sin estudios	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Primarios	5 (15,60)	3 (11,10)	1 (33,30)	1 (50,00)
	Secundarios	14 (43,80)	13 (48,10)	0 (0,00)	1 (50,00)
	Universitarios	13 (40,60)	11 (40,70)	2 (66,67)	0 (0,00)
Peso	Medio sd	68,63 (14,17)	70,56 (14,33)	58 (10,39)	58,5 (4,95)
Talla	Medio sd	167,75 (9,89)	168,56 (10,20)	166 (5,91)	159,5 (10,60)
IMC	Medio sd	24,47 (4,08)	24,93 (4,06)	21,13 (3,19)	23,3 (4,98)
Diagnóstico	EC	24 (75,00)	22 (81,50)	0 (0,00)	2 (100,00)
	CU	8 (25,00)	5 (18,50)	3 (100,00)	0 (0,00)
Edad diagnóstico	Media sd	32,88 (11,59)	33,78 (11,10)	28,67 (17,15)	27 (16,97)
Meses de la enfermedad	Media sd	160,06 (115,13)	136,37 (95,18)	232 (114,05)	372 (169,70)
Tratamientos concomitantes	Corticoides	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Mesalazina	3 (9,40)	2 (7,40)	1 (33,30)	0 (0,00)
	Azatioprina	8 (25,00)	5 (18,50)	2 (66,67)	1 (50,00)
	Metotrexato	1 (3,10)	1 (3,10)	0 (0,00)	1 (50,00)
	Tacrolimus	1 (3,10)	1 (3,40)	0 (0,00)	0 (0,00)
Semanas de tratamiento	Media sd	190,69 (126,73)	191,33 (119,04)	216 (248,29)	144 (0,00)
Uso de biológicos previos	Sí	11 (34,40)	8 (29,60)	1 (33,30)	2 (100,00)
	No	21 (65,60)	19 (70,40)	2 (66,67)	0 (0,00)
Tipo de biológico	Infliximab	11 (34,40)	8 (29,60)	1 (33,30)	2 (100,00)
	Golimumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Certolizumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Adalimumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Otros	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Causa de suspensión	Fallo 1.º	8 (25,00)	6 (22,20)	0 (0,00)	2 (100,00)
	Fallo 2.º	3 (9,40)	2 (7,40)	1 (33,33)	0 (0,00)

EC: enfermedad de Chron; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; sd: desviación estándar.

Tabla 2. Resultados del análisis univariante y multivariante en el total de pacientes

Variable	Análisis univariante				Análisis multivariante ³		
	Prueba de la χ^2	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Sexo¹	6,16	0,42	(0,21-0,84)	0,013*	0,438	(0,216-0,888)	0,022*
Edad²			(-3,65-6,48)	0,583			
Semanas de tratamiento²			(18,64-80,62)	0,002*	0,995	(0,991-0,998)	0,006*
Uso previo de biológicos¹	0,17	0,86	(0,42-1,77)	0,683			

¹Prueba χ^2 o test exacto de Fisher ($n < 5$). ²T test para muestras independientes. ³Regresión logística multivariante. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.* $p \leq 0,05$.

Tabla 3. Resultados del análisis univariante en el subgrupo de pacientes de adherencia baja

Variable	Prueba de la χ^2	OR	IC 95%	Valor p
Sexo ¹	0,16	0,75	(0,18-3,06)	0,688
Edad ²			(-11,44-6,36)	0,565
Actividad laboral ¹	0,38	0,60	(0,12-3,09)	0,691
Tabaco ¹	2,58	3,55	(0,73-13,32)	0,108
Nivel de estudios ^{1*}	0,01	1,05	(0,26-4,32)	0,946
IMC ²			(-2,02-3,94)	0,514
Diagnóstico ¹	0,38	1,67	(0,32-8,59)	0,691
Edad de diagnóstico ²			(-11,41-5,11)	0,441
Meses de la enfermedad ²			(-78,87-90,42)	0,890
Uso concomitante de aminosalicilatos ¹	0,24	1,87	(0,15-22,93)	0,621
Uso concomitante de inmunosupresores ¹	0,276	1,50	(0,33-6,83)	0,712
Uso de biológicos previos ¹	0,744	1,92	(0,43-8,61)	0,388
Semanas de tratamiento ²			(-140,07-38,60)	0,255
Interrupción del tratamiento ¹		1,45	0,25	(0,02-2,71)
Ingresos hospitalarios ¹		0,11	1,39	(0,20-9,71)
Infecciones en los últimos 4 meses ¹		1,88	0,50	(0,35-0,72)
Intensificación del tratamiento ¹		0,376	1,66	(0,32-0,59)
Nivel de CF ($\mu\text{g/g}$) ³				0,105

¹Prueba χ^2 o test exacto de Fisher ($n < 5$). ²T test para muestras independientes. ³Test no paramétrico de U de Mann-Whitney para muestras independientes. *Se agrupan estudios primarios y secundarios por un lado y universitarios por otro. CF: calprotectina fecal; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

En nuestro estudio también encontramos que la adherencia disminuye cuanto mayor es el número de semanas de tratamiento. En un estudio español realizado en pacientes tratados con aminosalicilatos, se observó una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,05$) entre la duración del tratamiento y una peor adherencia al mismo²⁴.

En el total de pacientes, 55 (30,9%) habían recibido otros tratamientos previos. El fármaco más frecuentemente utilizado es infliximab (22,5%). En el subgrupo de pacientes mal adherentes, los que habían recibido tratamiento previo fue únicamente con infliximab y en el 72% de los mismos, éste fue retirado por fracaso primario durante las primeras infusiones. En concordancia con nuestro estudio, Chen *et al.*, en un estudio donde analizaron la persistencia a terapias biológicas en EI, señalan que la mayoría de los pacientes comienzan la terapia biológica con adalimumab con una duración media de 1,04 años o infliximab con 0,88 años²⁵. En nuestro estudio, de los 136 pacientes analizados en tratamiento con adalimumab la persistencia al tratamiento fue mayor, con una media de 2,9 años.

Para estudiar de manera más detallada la adherencia y conocer por qué los pacientes son mal cumplidores se realizó el test de Morisky-Green. En uno de los primeros estudios publicados en pacientes que recibían mesalazina también se aplicó este cuestionario, pero los datos no serían comparables con los del presente estudio²⁴. En el estudio de Billioud *et al.* se identificó mediante preguntas sencillas el olvido de la administración de la medicación como la causa de la falta de adherencia en el 24,6% de los pacientes²⁶.

Con el objetivo de estudiar la relación entre la falta de adherencia y la efectividad del tratamiento se recogieron los niveles de CF, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En un estudio llevado a cabo por Sipponen *et al.* se observó que a las 12 semanas de un correcto tratamiento con fármacos anti-TNF, los niveles de CF disminuyeron de forma significativa ($p = 0,001$)²⁷.

El presente estudio presenta varias limitaciones, que se comentan a continuación. La principal es que el periodo en el que se recogió el porcentaje de adherencia proporcionado por el programa informático fue de cuatro meses. Se considera que en terapias crónicas se debe medir la adherencia

durante al menos seis meses²⁸. Además, puede que este dato se encuentre falseado al ser un porcentaje que se calcula en función de las fechas de las dispensaciones, y que si estas no son las correctas puede dar lugar a errores. Otro inconveniente de este método es que el hecho de que el medicamento haya sido dispensado, no quiere decir que el paciente se lo haya administrado correctamente²⁹.

Otra limitación del estudio es la potencia estadística. El número de pacientes clasificados como mal adherentes es muy bajo, por tanto, hay poco poder estadístico para determinar asociaciones en este subgrupo de pacientes. Se podría incluir en el estudio a aquellos pacientes que reciben tratamiento con infliximab o vedolizumab para obtener una visión global de la adherencia con todos los tratamientos biológicos para la EI.

Por último, el test de Morisky-Green es un cuestionario general utilizado para medir la adherencia en las enfermedades crónicas que fue seleccionado por ser sencillo de responder por parte de los pacientes. El MMAS-8 es un cuestionario validado de forma específica en EI, pero en las conclusiones del estudio desarrollado por De Castro *et al.* se señala una baja precisión de esta herramienta para detectar pacientes mal adherentes³⁰.

Por el contrario, una de las principales fortalezas de este estudio es que, al no existir actualmente en la bibliografía ningún otro estudio que recoja la adherencia de los tres fármacos incluidos en él de manera conjunta, es posible tener una visión de cómo es este parámetro en los agentes biológicos subcutáneos usados para el tratamiento de la EI.

Además, tal como recomienda la bibliografía, se combinan dos métodos indirectos para medir la adherencia: el registro de dispensaciones y el test de Morisky-Green¹⁷.

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a un solo hospital, por lo que estos resultados no pueden generalizarse a la población española o europea, ya que es posible que existan diferencias demográficas, clínicas y en los protocolos de tratamiento.

Como conclusión, el porcentaje de adherencia obtenido en el presente estudio es elevado en la población total, y una cuarta parte de los pacientes son clasificados como malos adherentes. El sexo femenino y la duración del tratamiento se relacionaron con una peor adherencia terapéutica.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Una baja adherencia al tratamiento disminuye su efectividad, empeorando la calidad de vida de los pacientes, incrementando los ingresos hospitalarios y aumentando el gasto sanitario. En la literatura especiali-

zada se encuentran estudios de adherencia realizados en enfermedades inmunológicas, pero la mayoría de ellos recoge los primeros anticuerpos monoclonales que fueron comercializados, como infliximab o adalimumab. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, no se ha encontrado ningún otro trabajo original que recoja la adherencia de los tres anticuerpos monoclonales de administración subcutánea: adalimumab, golimumab y ustekinumab autorizados para esta indicación.

Conocer cómo es la adherencia a la medicación en este tipo de enfermedades permite detectar pacientes que presentan un mal cumplimiento terapéutico. Sobre estos pacientes, los profesionales sanitarios pueden desarrollar intervenciones con el objetivo de aumentar la adherencia y alcanzar el éxito terapéutico.

Bibliografía

- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6. DOI: 10.3109/00365528909091339
- Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, Luisa de Castro M, Ramón Pineda J, *et al.* Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(9):534-40. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.001
- Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1088-100. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1088
- Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domenech E, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(8):514-29. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.029
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571-607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154
- Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127-46. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.002
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut.* 2010;59(2):141-7. DOI: 10.1136/gut.2009.187120
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991-1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
- Burkhardt PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- 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(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn's disease. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:417-26. DOI: 10.2147/PPA.S31115
- Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, *et al.* A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther.* 2015;32(11):983-1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:677-4. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Severs M, Zuihoff PN, Mangen MJ, van der Valk ME, Siersema PD, Fidder HH, *et al.* Assessing Self-reported Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of Tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2158-64. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000853
- Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, *et al.* Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2199-206. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:599-604. DOI: 10.1002/ibd.21310
- Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, Jansen JM, Scheffer RCH, van Tuyll BA, *et al.* Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):549-55. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw002
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: Euromedice; 2017.
- Wentworth BJ, Buerlein RCD, Tuskey AG, Overby MA, Smolkin ME, Behm BW. Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2053-61. DOI: 10.1093/ibd/izy102
- Khilfeh I, Guyette E, Watkins J, Danielson D, Gross D, Yeung K. Adherence, Persistence, and Expenditures for High-Cost Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(4):461-7. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.4.461
- Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology.* 2016;232(3):326-33. DOI: 10.1159/000444581
- Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, Angelison L, Jaghult S, Bjork J, *et al.* Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1257-63. DOI: 10.1080/00365521.2018.1519597
- Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P, *et al.* Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1057-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.048
- Lopez 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(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Chen C, Hartzema AG, Xiao H, Wei YJ, Chaudhry N, Ewelukwa O, *et al.* Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1417-27. DOI: 10.1093/ibd/izz001
- Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux JB, *et al.* Adherence to Adalimumab Therapy in Crohn's Disease: A French Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):152-9. DOI: 10.1002/ibd.21491
- Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha Therapy for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1392-8. DOI: 10.1002/ibd.20490
- McMahon J, Jordan M, Kelley K, Bertagnolio S, Hong S, Wanke C, *et al.* Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: Review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):493-506. DOI: 10.1093/cid/ciq167
- Pages-Puigdemont N, Isabel Valverde-Merino M. Methods to assess medication adherence. *Arts Pharm.* 2018;59(3):163-72. DOI: 10.30827/ars.v59i3.7387
- De Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, *et al.* Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(8):542-51. DOI: 10.17235/eed.2017.5137/2017