

Adherence to treatment in inflammatory bowel disease

A. López San Román, F. Bermejo¹, E. Carrera, M. Pérez-Abad² and D. Boixeda

Service of Gastroenterology. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ¹Service of Digestive Diseases. Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid. ²Service of Biochemistry. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, Spain

ABSTRACT

Aim: adherence to therapy is important to ensure success. We wanted to explore this feature in patients with inflammatory bowel disease.

Patients and methods: we explored adherence to treatment and its modifiers in 40 patients with inflammatory bowel disease using a battery of tests.

Results: a 67% of patients (95% CI: 51-81%) acknowledged a certain degree of involuntary nonadherence, and 35% (95% CI: 20-51%) of voluntary nonadherence. Overall, 72% (95% CI: 56-85%) of patients had some form of nonadherence. An objective correlation of these self-reported data was assessed by the determination of urine salicylate levels in the subset of patients treated with mesalazine or its derivatives (15 cases). Two of them (13%) had no detectable urinary drug levels, indicating complete nonadherence.

Voluntary nonadherence was higher in patients with lower scores in the intestinal ($p = 0.02$) and social areas ($p = 0.015$) of IBDQ-32, as well as in those with less active Crohn's disease ($p < 0.005$), patients with high depression scores and high patient-physician discordance ($p = 0.01$), patients with long-standing disease ($p = 0.057$), patients who considered themselves not to be well informed about the treatment they were getting ($p = 0.04$) or who trusted their attending physicians less ($p = 0.03$).

Conclusions: intentional nonadherence to therapy is prevalent among patients with inflammatory bowel disease. A correction of factors associated to poor adherence could lead to higher therapeutic success.

Key words: Inflammatory bowel disease. Treatment. Adherence to treatment.

López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-257.

Recibido: 20-05-04.
Aceptado: 23-11-04.

Correspondencia: Antonio López San Román. Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid.

INTRODUCTION

The treatment of any disease or condition has to pursue a double aim, which probably stands clear for everybody: to achieve a benefit for the patient without causing significant adverse events. Different steps are taken to ensure this. Drugs are born in the aseptic world of laboratories and experimental sciences, pass through preclinical and clinical studies, are analyzed in depth by marketing experts of manufacturing companies, and finally reach the prescribing physician, to whom they are frequently described as a significant contribution to the therapy of a given condition. Only rarely is the patient's opinion taken into account through this process: the rationale behind this may be that nobody doubts that patients only want to get better and are thus going to take the prescribed treatment without further discussion... or do they?

Maybe we do not understand patient needs, maybe our concept and their concept of "response" are not the same; the truth is that the practical application of any type of drug has to take into account a fundamental element. Otherwise, failure or, at least, significantly worse-than-expected results can ensue. This key element is *adherence* (1,2). Adherence can be defined as the active and informed participation of patients in treatment decisions (1,3); this has an immediate effect: compliance with proposed medical measures will be optimal, or at least will reach a minimum standard. This concept, *adherence*, is thus wider than *compliance* and should be preferred. When talking about compliance, the patient is left as a mere follower of his or her physician's indications with no active role. Care must be exerted in the adaptation of this term to the various languages: an example is Spanish, where *adhesion* should be used instead of *adherence* (4). Nevertheless, we think that *compliance* can still be used (knowing the limitations of the term) when designing the degree to which a given patient does or does not follow a suggested treatment.

Inflammatory bowel disease (IBD) represents a high-risk situation for nonadherence: a chronic illness, affecting young patients, with an unpredictable course, with naturally-occurring long inactive periods, and sometimes managed by non-convenient or difficult-to-follow therapies, like enemas (1,2,5). Patients must have a profound conviction that the proposed therapy is both necessary and convenient to solve or palliate their problem. More so in prophylactic therapy, a situation in which we demand from the patient a deep faith in our recommendations.

Our aim has been to study in a monographic IBD clinic the degree of adherence to therapy of those patients, as well as to detect the types of factors influencing this feature.

MATERIAL AND METHODS

Within an IBD outpatient clinic at a University Hospital within the Spanish National Health System, we studied a consecutive series of 40 patients during December 2003 and January 2004. We excluded new patients, urgent consultations, persons with comorbid conditions that could act as confounders in data gathering and interpretation, and persons unable to fill up tests and questionnaires.

With a previous informed consent, we applied the following tests and items:

—Recollection of demographic data: age, sex, income level, educational level.

—Data about the patient's disease: time of diagnosis, years with symptoms, current activity indices (Harvey-Bradshaw in Crohn's disease and Lichtiger's clinical index in ulcerative colitis) (6,7).

—Current treatment: drugs, doses, schedules (these data were contrasted with clinical records).

—Hospital anxiety & depression score (8).

—Quality-of-life measurement tool for patients with IBD (IBDQ-32) (9), not specifically validated in our country.

—Self-report of adherence to treatment (1) (Fig. 1).

—Patient-physician agreement scale (PPAS), a specif-

1	Did you sometimes forget to take your medication?	True	False
2	Were you careless at times about taking your medication?	True	False
3	When you felt better, did you sometimes stop taking your medication?	True	False
4	If you felt worse when you took your medication, did you sometimes stop taking your medication?	True	False

Fig. 1.- True/False questions used to explore adherence to treatment.

ically designed measure instrument of this parameter, comprising a series of questions answered by a visual analogic scale, and exploring specific aspects of health perception and the impression about the current visit (1); this instrument has not been specifically validated in Spain, and was provided by its designer; interested investigators may apply following the instructions expressed in her publication

—Simple questions aiming to explore several factors that might be modifying adherence (Table I), answered by a visual analogic scale ranging from 0 to 10; results are translated numerically.

Table I. Simple questions used to explore possible modifiers of adherence to treatment

1. Medications are toxic
2. Medications are bad for myself
3. My disease is bad for myself
4. My disease makes it impossible for me to be a normal person
5. Medications help me fight my disease
6. It pays to risk an adverse effect, if you can get better
7. My disease is a punishment
8. I can live with my disease and be stronger
9. I trust medications
10. I trust my physicians
11. It feels very bad to have a chronic disease
12. My doctor understands me
13. I think I have enough information about my medications
14. I think I have enough information about my disease

After the consultation, the attending physician (ALS) calculated activity indexes and filled in the corresponding section of PPAS (1).

In patients taking mesalazine or derivatives a urine sample was taken immediately after the consultation. These samples were analyzed for salicylates by fluorescence polarity immunoassay (FPIA); this technique has been shown to be adequate to evaluate the presence of 5-aminosalicylic acid and its metabolites (10).

Results were analyzed using the SPSS software (v 10.0). Confidence intervals were calculated at 95%. A "p" value below 0.05 was considered statistically significant. For quantitative variables, the arithmetic mean and standard deviation were calculated. For continuous variables, a t test was used for mean comparison. Categorical variables were compared using the Chi square test (χ^2), except when less than 5 registers were expected, in which case we used Fisher's test.

RESULTS

We included 40 patients, 20 males and 20 females. Mean age was 39.4 ± 10.5 years. Diagnosis was Crohn's disease (CD) in 28 cases (70%), and ulcerative colitis (UC) in 12 (30%).

In patients with CD, the mean Harvey-Bradshaw index reached 2.6 ± 2.9 points. In UC patients, mean Lichtiger's index was 4.1 ± 2.5 points.

All questions were answered by 100% of patients.

Self-reported adherence separately explored nonintentional and intentional nonadherence. Some degree of nonintentional adherence was present in 67% (95% CI: 51-81%) of cases. More precisely, 60% (95% CI: 43-75%) of patients answered positively the question "Did you forget to take your medication?", whilst 38% (95% CI: 22-54%) did so for "were you careless at times about taking your medication?"

In turn, 35% (95% CI: 20-51%) of patients reported some degree of voluntary nonadherence. Fifteen percent (95% CI: 5-29%) answered affirmatively the question "when you felt better, did you sometimes stop taking your medication?", and a further 25% (95% CI: 12-41%) the question "if you felt worse when you took your medication, did you sometimes stop taking your medication?"

Overall, 72% (95% CI: 56-85%) of patients acknowledged either type of nonadherence (voluntary or involuntary).

An objective correlation of adherence to treatment was obtained by the determination of urinary levels of salicylates in the subgroup of patients treated with mesalazine or its derivatives (15 cases). Two of them (13%) had no detectable levels, indicating complete nonadherence.

We studied any possible associations between intentional nonadherence and the results obtained by patients in the various tests and scales applied. A higher degree of intentional nonadherence was associated with:

- Low scores in the intestinal ($p = 0.02$) and social ($p = 0.015$) areas of IBDQ-32.
- Patients with Crohn's disease and low Harvey-Bradshaw scores (patients with less active disease) ($p < 0.005$).
- Patients with high depression scores and high patient-physician discordance ($p = 0.01$).
- Patients with longer-standing IBD ($p = 0.057$).
- Patients who did not consider themselves to be adequately informed about their treatment ($p = 0.04$).
- Patients who trusted their treating physicians less ($p = 0.03$).

DISCUSSION

A medical act is not only defined by the interaction between patient and physician, but also by its result. We should try to go further than merely establishing a correct diagnosis and prognosis, and indicating an adequate therapy. How our indications are followed is a key to the evaluation of treatment efficacy and safety, thus closing the cycle of medical assistance.

To this traditional standpoint we should add the disquieting but interesting conviction that patients have a lot to

say in all this process. Let us consider briefly how our therapeutical indications influence and interfere with a person's lifestyle: new timetables have to be designed, daily activities have to be interrupted, time and duration of meals and maybe other activities, like sleep, have to be revised. Additionally, drugs are notorious by their adverse effects, as we know, and these can make therapy an enduring trial. Therapy is frequently difficult to follow because a drug is unpalatable, or because of the inconvenience of that drug administration (let us recall here the inconvenience of enemas).

In summary, it is useful to stop and think that, when we suggest the therapy a patient needs to get over her or his illness, we are demanding an effort and a collaboration to achieve a happy ending. If the patient just follows our indications, we can explore *compliance*. Some think that this concept has been surpassed (1-3). If a patient understands, suggests, and participates in therapeutic decisions, then we are promoting her or his *adherence* to therapy.

Adherence to therapy determines the degree of therapeutic compliance, and this obviously modifies the body's exposure to a given drug. This, in turn, determines a reduction of the expected and adverse effects. When we prescribe a therapy, we take it for granted that the dosage and duration that we indicate will be the real ones. However, this is not always true. Beside the normal degree of inadvertent nonadherence, it has been known for long that, under some circumstances, adherence will be diminished furtherly. In Internal Medicine, therapies for diabetes, arterial hypertension or dyslipidemia are hampered by a high degree of nonadherence (11-13). The same observation, maybe for different reasons, can be made for patients with HIV infection (13) or tuberculosis (14,15).

In the field of Gastroenterology, some therapies carry a high nonadherence risk, like those of gluten-sensitive enteropathy, *Helicobacter pylori* infection or chronic hepatitis C (16). Digestive diseases are, in fact, a high-risk group for nonadherence (13,16).

Finally, in IBD patient nonadherence should be feared and even expected (1). This has been stated by different authors.

In a study exploring the compared efficacy of mesalazine suppositories and hydrocortisone enemas in patients with distal ulcerative colitis (5), it was suggested that the better results observed in the mesalazine group could be partly explained by the easier application of suppositories and a higher compliance.

Adherence was specifically assessed in another study (17), which detected the presence of sulphapyridine in the serum of patients with ulcerative colitis under maintenance therapy with suphasalazine. In 21 (12%) of 175 outpatients, sulphapyridine could not be detected, reflecting complete nonadherence. Those results are practically identical to ours (13% of complete nonadherence).

Another study (18) detected 43% of nonadherent patients. Dosage divided in three daily doses was an inde-

pendent predictor of nonadherence (OR: 3.1), as was full time employment. In 12 cases (12%) the drug or its metabolites could not be detected in the urine, thus revealing absolute noncompliance, and this was associated with the presence of depression (OR: 10.5) and three-times-daily dosing (OR: 3.7)

A very interesting contribution has recently explored the influence on adherence of the interaction between patient and physician (1). Forty-one percent of the interviewed IBD patients acknowledged some degree of nonadherence – in two thirds of them this nonadherence was involuntary. Among other factors, the following were predictors of nonadherence: low disease activity, the fact of being a new patient, long-standing disease and the presence of disagreement in the patient's and physician's perception of the extent to which the consultation had fulfilled the patient's expectations, although this effect was only detectable in stress-free patients.

And what happens if adherence is not complete? Does this change treatment outcomes? In a very interesting investigation (2), 99 patients with quiescent ulcerative colitis were prospectively followed. All were getting prophylactic therapy with mesalazine, and it was possible to find out (through drug dispensation control) what percentage of the prescribed drug was being actually purchased by patients. Adherence was considered satisfactory if more than 80% of prescriptions were filled. It was found that, whilst adherent patients virtually remained clinically inactive, the risk of relapse increased fivefold in nonadherent patients. Nearly 70% of patients with disease reactivation did not have an adequate degree of adherence. The same group described some years ago (19) that nonadherence was higher in males, persons without a stable affective relationship, or those receiving more than 4 drugs.

In summary, it seems that adherence is important but not always optimal. Predictors of low adherence include long-standing disease, inactive disease, male gender, lack of a stable affective relationship, deteriorated patient-physician relationship (more specifically, low concordance between both), and depression.

Our results are partly in accordance with that experience. The incomplete adherence rate is in the same range as described by other authors, and nonintentional adherence is always higher. But in fact, intentional nonadherence is more significant, and probably the most important target to correct. In our experience, complete nonadherence (13%) is in accordance with previous data. For Crohn's disease, low activity was associated with low adherence; maybe the small number of ulcerative colitis patients precluded a similar result. High depression scores (in cases of insufficient patient-physician concordance) altered quality of life in the intestinal and social domains (according to IBDQ), and long-standing disease also predicted low adherence. The use of open questions showed that nonadherence increased in patients who considered themselves not to be adequately informed about the drugs they were taking, and in patients who trusted their physi-

cians less. This opens two very important ways to improve adherence: better patient information and a better patient-physician relationship. This is in agreement with patient opinions (20). Achieving these goals in a busy practice is somehow utopical. Maybe a collaboration with nurses, patient associations, and pharmacy clerks could be a key to success. The identification and treatment of depressive patients is another priority.

In summary, we may consider that adherence to therapy in IBD patients is insufficient, and parallels what has been described in other countries. Several factors are associated with nonadherence, some of which stand out as more amenable to correction: the keys include the avoidance of three-times-daily dosages, treatment of depression, better information about prescribed drugs, and improved patient-physician relationship.

ACKNOWLEDGMENTS

To Miquel A. Gassull, for he inspired our interest in that curious and important feature of Gastroenterology and, more so, of inflammatory bowel disease.

To Maida Sewitch, for her comments, her contribution and her patient explanations about the use of the patient-physician agreement scale.

To José Antonio Ibáñez, for his help with the use of instruments used in the measurement of quality of life, anxiety, and depression. To the Drug Monitoring Lab and Statistics Unit at Hospital "Ramón y Cajal".

CONFLICT OF INTERESTS

Dr. López San Román has lectured or acted as an expert at the requirement of the three manufacturers of mesalazine in Spain (FAES, Ferring, Schering-Plough).

Dr. Bermejo was accorded a grant by Schering-Plough Spain, during the data gathering phase of the present study.

REFERENCES

1. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1535-44.
2. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Medicine* 2003; 114: 39-43
3. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, Dacey RA, Brooks NH, Johnson JC, et al. Management of heart failure. II. Counseling, education, and lifestyle modifications. *JAMA* 1994; 272: 1442-6.
4. Diccionario de la lengua española. 22ª edición. Madrid: Espasa Calpe, 2001.
5. Farup PG, Hovde O, Halvorsen FA, Raknerud N, Brodin U. Mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in patients with distal ulcerative colitis. A comparison of the efficacy and practicality of two topical treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 164-70.

6. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
7. Lichtiger SC, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
8. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica. Un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Depto Psiquiatría Facultad Med Barna* 1986; 13: 233-8.
9. Lopez-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the Spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60 (3): 274-80.
10. Shaw IS, Jobson BA, Silverman D, Ford J, Hearing SD, Ball D, et al. Is your patient taking the medicine? A simple assay to measure compliance with 5-aminosalicylic acid-containing compounds. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2053-9.
11. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-32.
12. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin* 2003; 21: 393-8.
13. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
14. Sánchez-Arcilla I, Vílchez JM, García de la Torre M, Fernández X, Noguera A. Infección tuberculosa latente en población indigente. Comparación de dos pautas terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 57-9.
15. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *New England J Med* 2002; 347: 1860-6.
16. Levy RL, Feld AD. Increasing patient adherence to gastroenterology treatment and prevention regimens. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1733-42.
17. Van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4: 333-6.
18. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 191-8.
19. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2929-33.
20. Casellas F, Fontanet G, Borruel N, Malagelada JR. Opinión de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sobre la atención sanitaria recibida. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 174-84.

Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

A. López San Román, F. Bermejo¹, E. Carrera, M. Pérez-Abad² y D. Boixeda

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid. ²Servicio de Bioquímica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Objetivo: la adhesión al tratamiento es importante para el éxito del mismo. Quisimos conocer este dato en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Pacientes y métodos: hemos explorado la adhesión al tratamiento y sus condicionantes en 40 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aplicando una batería de pruebas.

Resultados: un 67% (IC 95%: 51-81%) de los pacientes presentaba algún grado de falta involuntaria de adhesión. A su vez, un 35% (20-51%) de los pacientes presentaba algún grado de falta voluntaria de adhesión. Globalmente, un 72% (56-85%) de los pacientes presentó uno u otro tipo de falta de adhesión. El correlato objetivo, se obtuvo mediante la determinación de salicilatos en orina en el subgrupo de pacientes bajo tratamiento con mesalazina o derivados (15 casos). Dos de ellos (13%), no tenían niveles detectables, traduciendo falta absoluta de adhesión al tratamiento.

La adhesión intencionada era tanto más baja cuanto menores eran las puntuaciones en las áreas intestinal ($p=0,02$) y social ($p=0,015$) del IBDQ-32, así como en aquellos con enfermedad de Crohn menos activa ($p < 0,005$), pacientes con puntuaciones altas de depresión y alta discordancia con el médico ($p = 0,01$), pacientes con largo tiempo de evolución de su enfermedad ($p = 0,057$), los que no se consideraban bien informados acerca de sus medicaciones ($p = 0,04$) o con menos confianza en sus médicos ($p = 0,03$).

Conclusiones: la falta de adhesión intencionada es prevalente en este grupo de pacientes. La corrección de los factores que la predicen puede mejorar los resultados terapéuticos.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento. Adherencia al tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La aproximación al tratamiento de cualquier enfermedad ha de perseguir un doble objetivo, que probablemente a todos nos resulta claro: conseguir un beneficio para el paciente sin causar efectos adversos significativos. Los pasos que se dan para ello son de muy diversa naturaleza. Los medicamentos comienzan su andadura en el mundo aséptico de las ciencias experimentales, pasan la prueba de los estudios preclínicos y clínicos, se analizan profundamente sus posibilidades en reuniones de especialistas de mercadotecnia de laboratorios farmacéuticos y llegan por fin al médico prescriptor, a quien se presentan como un avance más o menos definitivo en la terapia de un cuadro en concreto. Sobre este esquema hacemos nuestros cálculos de eficacia y eficiencia del tratamiento. En ningún momento se tiene en cuenta la opinión del paciente, porque, claro, ¿quién va a dudar que lo que el paciente quiere es mejorar y que por lo tanto se tomará el tratamiento que le indiquemos?

Quizás porque no entendemos las necesidades de los pacientes, quizás porque nuestro concepto de “mejoría” y el de ellos no son exactamente superponibles, lo cierto es que la aplicación práctica de cualquier tipo de medicación debe tener en cuenta un elemento imprescindible, sin el cual su uso se verá abocado, si no al fracaso, por lo menos a unos resultados peores de lo esperado. Este elemento es la *adhesión* (1,2). Dicho término se puede definir como la participación activa e informada de los pacientes en las decisiones de tratamiento (1,3), que tiene a su vez como efecto inmediato que el seguimiento de las medidas terapéuticas indicadas sea óptimo o por lo menos alcance un mínimo necesario. Este término de *adhesión* sustituye al previo de *cumplimiento*, que dejaba al paciente como mero seguidor de las indicaciones médicas, sin suponerle un papel activo. En el idioma castellano, puede surgir la confusión entre *adhesión* y *adherencia*, término que quizás pueda tender a imponerse al parecerse más al inglés *adherence*. En realidad, *adhesión* es el término correcto, ya que *adherencia*, del latín *adhaerentia*, se refiere meramente a la cualidad de adherente, mientras que *adhesión*, del latín *adhaesio*, es más amplio, recogiendo el significado de “...la acción y efecto de adherir o adherirse, conviniendo en un dictamen o partido...” (4). Esto nos ha sido confirmado por el Departamento de Español al Día de la Real Academia de la Lengua Española en su página de Internet (www.rae.es). *No obstante, pensamos que “cumplimiento” o “seguimiento” son términos adecuados para referirse de manera práctica al hecho de que un paciente se administre realmente el tratamiento que nosotros le sugerimos.*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa una situación que, *a priori*, puede considerarse de alto riesgo para una baja adhesión al tratamiento: enfermedades crónicas, que afectan a personas jóvenes, de curso impredecible, con periodos de inactividad a veces prolongados y con tratamientos a veces inconvenientes o desagradables de aplicar, como los enemas (1,2,5). El paciente debe tener la convicción profunda de que el tratamiento indicado es necesario y conveniente para la solución o contención de su problema, incluso en la terapia de profilaxis, en la que la dosis de fe en nuestras recomendaciones que le pedimos a los pacientes es a veces casi sobrehumana.

Nos ha interesado recoger, en una consulta monográfica de EII, cuál es el grado de adhesión al tratamiento que los pacientes presentan, así como estudiar qué factores influyen en el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el seno de una consulta monográfica de EII, se aplicó un conjunto de cuestionarios a una serie de 40 pacientes consecutivos, durante los meses de diciembre de 2003 y enero de 2004.

Se excluyó a pacientes en su primera consulta, pacientes en consulta urgente, personas con enfermedades aso-

ciadas que pudieran determinar confusión en la interpretación de los datos y personas incapaces de rellenar los cuestionarios.

Se aplicó, previo consentimiento, *una encuesta con los siguientes ítems:*

— Colección de datos demográficos: edad, sexo, nivel de ingresos, nivel de educación.

— Datos referidos a la enfermedad: diagnóstico, tiempo de evolución, índices de actividad (Harvey-Bradshaw en los pacientes con enfermedad de Crohn e índice clínico de Lichtiger en los diagnosticados de colitis ulcerosa) (6,7).

— Colección de datos referidos al tratamiento en el momento de la encuesta; fármacos tomados, dosis y pauta (estos datos fueron cotejados posteriormente con la historia clínica).

— Prueba de ansiedad y depresión (*Hospital anxiety & depression score*) (8).

— Test IBDQ-32 de calidad de vida en pacientes con EII (9), no específicamente validado en nuestro medio pero similar al IBDQ-36, que sí lo está.

— Declaración auto aplicada de adhesión al tratamiento (1) (Fig. 1).

— Escala de desacuerdo entre paciente y médico, que consta de 10 preguntas contestadas mediante una escala visual, que se refieren a aspectos concretos de la percepción de salud por parte del paciente y del médico, y del transcurso de la visita recién terminada; esta escala, no validada aún en nuestro medio, fue proporcionada por su autora, tal como pueden hacer los investigadores interesados siguiendo las instrucciones expresadas en su artículo (1); la manera precisa de aplicar la escala, así como la versión completa de la misma, se dispensa por la autora a los interesados al contactar con ella.

1	Alguna vez he olvidado tomar la medicación	Verdadero	Falso
2	Alguna vez me he despedido en cuanto a si debía tomar la medicación*	Verdadero	Falso
3	Alguna vez, por encontrarme mejor, he dejado de tomar la medicación	Verdadero	Falso
4	Alguna vez he dejado de tomar la medicación porque me sentía peor al tomarla	Verdadero	Falso

*Se refiere a dudas del paciente en cuanto a si había tomado o no la medicación prescrita

Fig. 1.- Preguntas autoaplicadas de respuesta “verdadero/falso” dirigidas a explorar la adhesión al tratamiento.

— Preguntas simples encaminadas a explorar posibles factores modificadores de la adhesión (Tabla I), contestadas mediante escala visual medida de 0 a 10, con resultados expresados cuantitativamente.

Tras la consulta, el médico que atendió a los pacientes (ALS) rellenó la parte correspondiente de la escala de desacuerdo entre paciente y médico (1).

Tabla I. Preguntas simples empleadas para explorar posibles factores modificadores de la adhesión

1. Las medicaciones son tóxicas
2. Las medicaciones son malas para mí
3. Mi enfermedad es mala para mí
4. Mi enfermedad me impide ser normal
5. Las medicaciones me ayudan a luchar contra mi enfermedad
6. Merece la pena arriesgarse a los efectos secundarios con tal de mejorar
7. Mi enfermedad es un castigo
8. Puedo vivir con mi enfermedad y ser más fuerte que ella
9. Confío en los tratamientos
10. Confío en mis médicos
11. Me sienta muy mal tener una enfermedad crónica
12. Mi médico me entiende
13. Me considero bien informado en cuanto a la medicación que debo tomar
14. Me considero bien informado en cuanto a mi enfermedad

Además, en los pacientes que estaban tomando mesalazina o alguno de sus derivados, se recogió una muestra de orina inmediatamente tras la consulta. Dichas muestras fueron analizadas mediante inmunoanálisis de polaridad de fluorescencia (FPIA) en busca de salicilatos; esta técnica se ha demostrado adecuada para la evaluación de la presencia en orina de ácido 5-aminosalicílico y sus metabolitos (10).

Los resultados fueron analizados mediante el empleo del paquete estadístico para ordenador SPSS versión 10.0. Se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. En las variables cuantitativas se calculó la media aritmética (desviación estándar). En las variables continuas para la comparación de medias se utilizó el *t* test. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la Chi cuadrado (χ^2), excepto en las comparaciones en las que en alguna de las variables se esperaba menos de 5 registros, utilizándose en este caso el test de Fisher.

RESULTADOS

Incluimos a 40 pacientes, 20 varones y 20 mujeres. La edad media fue de $39,4 \pm 10,5$ años. El diagnóstico era de enfermedad de Crohn en 28 pacientes (70%) y de colitis ulcerosa en 12 (30%).

En el caso de los pacientes con enfermedad de Crohn, el índice de Harvey-Bradshaw medio fue de $2,6 \pm 2,9$ puntos. En aquellos con colitis ulcerosa, el índice de Lichtiger fue de $4,1 \pm 2,5$ puntos.

Las preguntas fueron contestadas por el 100% de los pacientes.

La aplicación de las preguntas acerca de la adhesión, estudió separadamente la existencia de falta involuntaria y voluntaria de adhesión. Un 67% (IC 95%: 51-81%) de los pacientes presentaba algún grado de falta involuntaria

de adhesión. Concretamente, un 60% (IC 95%: 43-75%) de los pacientes estuvo de acuerdo con la afirmación “alguna vez he olvidado tomar la medicación”, mientras que un 38% (IC 95%: 22-54%) lo hizo con la afirmación “alguna vez me he despistado en cuanto a si debía tomar la medicación”.

A su vez, un 35% (IC 95%: 20-51%) de los pacientes presentaba algún grado de falta voluntaria de adhesión. Un 15% (IC 95%: 5-29%) de ellos estuvo de acuerdo con la afirmación “alguna vez, por encontrarme mejor, he dejado de tomar la medicación” y otro 25% (IC 95%: 12-41%) con “alguna vez he dejado de tomar la medicación porque me sentía peor al tomarla”.

Globalmente, un 72% (IC 95%: 56-85%) de los pacientes presentaron uno u otro tipo de falta de adhesión (voluntaria o involuntaria).

El correlato objetivo de la adhesión al tratamiento manifestada por los pacientes, se obtuvo mediante la determinación de los niveles de salicilatos en orina en el subgrupo de pacientes que estaba bajo tratamiento con mesalazina o alguno de sus derivados (15 casos). Dos de ellos (13%), no tenían niveles detectables de salicilatos en orina, lo que tradujo una falta absoluta de adhesión al tratamiento.

Se estudió la posible asociación de los resultados obtenidos en las diferentes pruebas y escalas aplicadas a los pacientes y la falta de adhesión intencionada. De ello, resultó que tendían a presentar menor adhesión intencionada al tratamiento:

—Los pacientes con puntuaciones bajas en las áreas intestinal ($p = 0,02$) y social ($p = 0,015$) del IBDQ-32.

—Los pacientes con enfermedad de Crohn y puntuaciones bajas en la escala de Harvey-Bradshaw (es decir, pacientes con enfermedad poco activa clínicamente) ($p < 0,005$).

—Los pacientes con puntuaciones altas de depresión y alta discordancia con el médico ($p = 0,01$).

—Pacientes con más largo tiempo de evolución de su enfermedad ($p = 0,057$).

—Pacientes que no se consideraban bien informados acerca de las medicaciones que estaban tomando ($p = 0,04$).

—Pacientes con menos confianza en sus médicos ($p = 0,03$).

DISCUSIÓN

El acto médico queda definido no sólo por el transcurso de la relación entre paciente y médico, sino también por su resultado. Debemos darnos por satisfechos con algo más que la emisión de un diagnóstico y pronóstico correctos y la indicación del tratamiento idóneo. El seguimiento de nuestras indicaciones es el momento clave en el que evaluamos la eficacia del tratamiento y la ausencia de efectos secundarios, cerrando así el ciclo de la atención médica.

A este punto de vista tradicional, se añade la inquietante y estimulante convicción de que el paciente tiene mucho que decir en todo el proceso, y no podría ser de otra manera. Pensemos brevemente en cómo nuestras indicaciones terapéuticas inciden e interfieren en la vida de una persona: diseño de nuevos horarios, interrupción de actividades cotidianas, regulación impuesta de horas y tiempo de comidas y quizás otras actividades como el sueño. Además, obviamente tenemos que tener en cuenta que las medicaciones, como bien sabemos, tienen efectos adversos que pueden hacer que su toma se convierta en una auténtica prueba. En numerosas ocasiones, es difícil seguir el tratamiento por el mal sabor de la medicación o por los inconvenientes que su aplicación representa (pensemos en los enemas).

En resumen, es útil pararse a pensar que cuando indicamos al paciente el tratamiento que, a nuestro juicio, debe tomar para solucionar o prevenir un problema, le estamos solicitando un esfuerzo de colaboración para el fin feliz del mismo. Si el paciente se limita a seguir nuestras indicaciones, podremos explorar el cumplimiento; sin embargo, algunos piensan que este concepto ha quedado hoy superado (1-3). Si en lugar de ello, comprende, participa, y sugiere a la hora de indicar la terapia de su problema (lo cual es lógico), estaremos buscando su adhesión al tratamiento.

La adhesión al tratamiento determina el grado de seguimiento de las posologías y pautas especificadas, y esto modifica obviamente la exposición del organismo al fármaco empleado. Esto, a su vez, resulta en una disminución de los efectos esperados e inesperados de este en el propio paciente. Cuando prescribimos un tratamiento, damos por supuesto que la dosis administrada y el tiempo de empleo van a ser los que nosotros indiquemos. Sin embargo, esto no es así. Además de la normal y lógica falta de adhesión al tratamiento que nuestra propia humana imperfección determine (olvidos, despistes), desde hace mucho tiempo, se conoce que en determinadas circunstancias la adhesión se va a ver aún más comprometida. En la medicina general, situaciones como el tratamiento de la diabetes, la hipertensión arterial o las dislipemias, se asocian a una alta tasa de falta de adhesión (11-13). Esto aparece igual, quizás por otros motivos, en pacientes con infección por VIH (13) así como en los pacientes con tuberculosis (14,15).

En el caso concreto de la Gastroenterología, algunas enfermedades son de riesgo elevado para una adhesión deficiente, como la enteropatía por gluten, la infección por *Helicobacter pylori* y la hepatitis C crónica (16). Las enfermedades digestivas, de hecho, parecen asociarse en muchos casos a una elevada falta de adhesión (13,16).

Finalmente, en el terreno concreto de la EII, y como ya se ha indicado antes, la falta de adhesión no se debe sólo temer, sino incluso esperar (1). Esto ha sido explorado por diversos autores.

En un estudio acerca de la eficacia comparada de supositorios de mesalazina y enemas de hidrocortisona en

pacientes con colitis ulcerosa distal (5), los autores postulan que parte del mejor efecto final de la mesalazina se debió a que tanto la evaluación de los pacientes acerca de lo práctico de uno y otro tratamiento, como la adhesión al mismo, fueron superiores en el grupo tratado con supositorios de mesalazina.

La cuestión de la adhesión se exploró de manera específica en otro estudio (17), en el que se determinó la presencia de sulfapiridina en el suero de pacientes con colitis ulcerosa a los que se había indicado tratamiento de mantenimiento con sulfasalazina. En 21 (12%) de 175 pacientes ambulatorios, no había sulfapiridina sérica detectable, traduciendo una falta completa de adhesión al tratamiento. Estos resultados coinciden casi exactamente con los nuestros (13% de falta completa de adhesión).

En otro estudio (18), la tasa reconocida de falta de adhesión fue del 43%. La dosificación en tres tomas diarias fue un factor predictivo independiente de falta de adhesión al tratamiento (OR: 3,1), así como el trabajo a tiempo completo. En 12 pacientes (12%) no se detectaba el fármaco en orina, revelando falta completa de adhesión, y esto se asociaba a la presencia de depresión (OR: 10,5) y dosificación en tres tomas (OR: 3,7).

Una aportación muy interesante (1), ha explorado recientemente el papel de la relación entre paciente y médico en la adhesión. Encontraron que un 41% de los pacientes con EII encuestados tenían cierto grado de falta de adhesión, que en dos tercios era involuntario. Entre otros, predijeron una adhesión deficiente la baja actividad de la enfermedad, el hecho de ser pacientes nuevos, la duración larga de la enfermedad y la presencia de desacuerdo entre la percepción por parte de paciente y médico sobre si la consulta había o no cumplido las expectativas del primero, aunque este efecto sólo era observable en pacientes libres de estrés.

¿Y qué pasa si la adhesión no es óptima? ¿Va a influir esto el resultado del tratamiento? En un muy interesante estudio reciente (2), se siguió a 99 pacientes con colitis ulcerosa en remisión. Todos estaban tomando mesalazina como profilaxis, y se pudo averiguar (por el mayor control de la dispensación existente en ese medio sanitario) qué porcentaje de la medicación recetada compraban los pacientes. Se definió una adhesión satisfactoria si se recogían más del 80% de las recetas. Al analizar los datos de la recidiva, se encontró que mientras que los pacientes cumplidores del tratamiento permanecían clínicamente inactivos en su mayoría, el riesgo de recidiva se quintuplicaba en los que tenían una adhesión deficiente. Casi el 70% de los pacientes recidivantes no tenían una adhesión adecuada. Este mismo autor publicó unos años antes (19) un estudio en el que se encontró que ser varón, no tener pareja afectiva fija o tomar más de 4 fármacos, se asociaban a un alto riesgo de falta de adhesión.

En suma, parece que la adhesión es importante, pero no siempre lo suficientemente adecuada. Se asocian a una adhesión deficiente la historia larga de enfermedad, la inactividad de la misma, el hecho de ser varón sin pareja

afectiva fija, la mala relación entre paciente y médico (más específicamente, la baja concordancia entre sus opiniones), y la depresión.

Nuestros resultados coinciden en parte con lo expresado. La tasa de adhesión incompleta es similar a la de estudios hechos en otros medios, y siempre es más alta la adhesión involuntaria. De hecho, la no adhesión significativa es la voluntaria, que es la que debemos corregir. Nuestra tasa de falta completa de adhesión (13%), es casi exacta a la comunicada en la literatura. En el caso de la enfermedad de Crohn, la baja actividad se asoció a baja adhesión; quizás el escaso número de pacientes con colitis ulcerosa incluido impidió explorar en ellos este dato. Las puntuaciones altas de depresión en pacientes cuya opinión no coincidía con la del médico, y la afectación de la calidad de vida en las áreas intestinal y social (según cuestionarios específicos), así como la larga evolución de la enfermedad, también predijeron una adhesión deficiente. El empleo de preguntas libres pudo identificar que el no considerarse informados acerca de las medicaciones que estaban tomando y la menor confianza en sus médicos, se asociaban a escasa adhesión. Esto abre dos caminos muy interesantes en la prevención de este problema: aumentar la información a los pacientes y mejorar la relación con ellos. Coincide además con algunos de los problemas detectados por los propios pacientes en cuanto a las deficiencias de la atención recibida (20). La posibilidad de hacer esto en las consultas sobrecargadas de nuestro medio es de momento algo utópica, aunque quizás la colaboración de la enfermería, las asociaciones de pacientes y los farmacéuticos dispensadores, puede resultar clave a este efecto. La identificación de rasgos depresivos y su corrección es otro camino que debería abordarse específicamente.

En resumen, podemos considerar que la adhesión al

tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es, en nuestro medio, deficiente, tal como se ha comunicado en otros países. Determinados factores se asocian a menor adhesión, y de ellos, el fraccionamiento de la dosis en dos tomas, el tratamiento de una posible depresión asociada, una mejor información acerca de las medicaciones, y una mejor relación con el paciente, son los que más se prestan a la modificación.

AGRADECIMIENTOS

A Miquel A. Gassull por inspirar nuestro interés en este curioso e importante aspecto de la Gastroenterología y, concretamente, de la enfermedad inflamatoria intestinal.

A Maida Sewitch, por sus comentarios, su aportación de la prueba de desacuerdo entre paciente y médico y sus explicaciones a los pacientes acerca de cómo emplearla.

A José Antonio Ibáñez, por su asistencia con los instrumentos de medida de calidad de vida, ansiedad y depresión. Al personal del Laboratorio de Fármacos y de la Unidad de Estadística del Hospital "Ramón y Cajal".

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. López San Román ha impartido cursos, disfrutado invitaciones o asesorado a los tres laboratorios que comercializan mesalazina en España (FAES, Ferring, Schering-Plough).

El Dr. Bermejo fue, durante el periodo de recogida de datos, beneficiario de una beca de Schering-Plough España.