



Original

Comparación de la adhesión terapéutica según el Test de Adherencia a Inhaladores y el registro de la retirada en farmacia de los fármacos prescritos en pacientes asmáticos. Estudio REFARMA



Miguel Santibáñez^{a,*}, Isabel Rodríguez^b, Juan Carlos López-Caro^c, Mariano Rodríguez-Porres^d, Maria Concepción Astruga^e, Sandra Arenal^f, Helena Bermejo^g, Jose Ramón Fernández-Fonfría^h, Jose Miguel Alvarez-Caboⁱ, Lorea Rivacoba^j y Juan Luis García-Rivero^k, en representación del grupo de investigadores del estudio ACINAR-REFARMA

^a Global Health Research Group, Universidad de Cantabria-Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

^b Centro de Salud de los Corrales de Buelna, Servicio Cántabro de Salud, Los Corrales de Buelna, España

^c Centro de Salud Cotoño, Servicio Cántabro de Salud, Castro Urdiales, España

^d Centro de Salud Bajo Asón, Servicio Cántabro de Salud, Ampuero, España

^e Centro de Salud Campoo, Servicio Cántabro de Salud, Reinoso, España

^f Centro de Salud Los Valles, Servicio Cántabro de Salud, Mataporquera, España

^g Centro de Salud Vargas, Servicio Cántabro de Salud, Santander, España

^h Centro de Salud Dobra, Servicio Cántabro de Salud, Torrelavega, España

ⁱ Centro de Salud de Perchera, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Gijón, España

^j Centro de Salud Bombero-Etxaniz, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao, España

^k Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2022

Aceptado el 14 de febrero de 2023

On-line el 15 de marzo de 2023

Palabras clave:

Asma
Adhesión terapéutica
Atención Primaria
Test de Adherencia a Inhaladores
Retirada en farmacia de la medicación
Control del asma

R E S U M E N

Introducción: Las guías recomiendan el uso combinado del Test de Adherencia a Inhaladores (TAI) y el «% de fármaco retirado con respecto al prescrito (PRR)» para determinar la adhesión terapéutica, pero la evidencia basada en estudios comparativos es limitada. Nuestro objetivo fue determinar el nivel de adhesión mediante el TAI y PRR, así como el grado de correlación y concordancia entre ambos métodos.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico, en el que se incluyeron los primeros 196 pacientes asmáticos adultos consecutivos, de los cuales 183 estaban en tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides inhalados (GCI). Se definió «noadherencia» como un TAI < 50 o un PRR < 80% en los 12 meses previos.

Resultados: Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre el TAI y el PRR (ρ de Spearman = 0,185; $p = 0,012$). La prevalencia de noadherencia según el TAI fue del 73,22%; IC95% (66,54-79,91) y según el PRR fue del 57,92%; IC95% (50,50-65,35). Se obtuvo un índice kappa = 0,174 y un % de acuerdo global del 61,7%. De los 49 pacientes con máxima puntuación en el TAI (44,9%), 22 retiraron < 80% de los inhaladores. Por el contrario, 48 de los 134 pacientes que puntuaron ≤ 49 en el TAI (35,8%), retiraron $\geq 80\%$ en farmacia.

Conclusiones: La adherencia sigue siendo subóptima con prevalencias de noadherencia mayores al 50%. Nuestros resultados sugieren, en consonancia con las recomendaciones de las guías, que el uso de ambos abordajes (TAI y PRR) incrementa la capacidad para identificar la baja adherencia terapéutica, comparada con la del TAI o el PRR por separado.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santibanezm@unican.es (M. Santibáñez).

Comparison of adherence as assessed by the Test of Adherence to Inhalers and Pharmacy Refill Records, in Asthma Patients. REFARMA study

A B S T R A C T

Keywords:

Asthma
Therapeutic adherence
Primary care
Test of Adherence to Inhalers
Pharmacy medication refill
Asthma control

Introduction: Clinical guidelines recommend the combined use of “self-completed questionnaires such as the Test of Adherence to Inhalers (TAI)” and the pharmacy refill rate (PRR) to determine adherence, but evidence based on comparative studies to support these recommendations is limited. Our objective was to determine adherence to inhalers in asthmatic patients, using the TAI and the PRR, as well as the correlation and concordance between both methods.

Methods: Multicentre cross-sectional study including the first 196 consecutive adult asthmatic patients, of whom 183 were on maintenance treatment with Inhaled Corticosteroids (ICS). Nonadherence was defined as TAI < 50 or PRR < 80% in the previous 12 months.

Results: A statistically significant positive correlation was observed between TAI and PRR scores (Spearman's rho coefficient = 0.185; $p = 0.012$). Prevalence of nonadherence based on TAI was 73.22%; 95%CI (66.54–79.91) and 57.92%; 95%CI (50.50–65.35) based on PRR was. In terms of agreement, a Cohen's kappa index = 0.174 and an overall % agreement of 61.7% were obtained. Twenty-two of the 49 patients who scored 50 on TAI (44.9%) refilled < 80% of inhalers. In contrast, 48 of the 134 patients who scored ≤ 49 on TAI (35.8%) refilled $\geq 80\%$ at the pharmacy.

Conclusions: Adherence remains suboptimal with prevalences of nonadherent patients > 50%. The concordance results supports, in line with guideline recommendations, that the use of both approaches (TAI and PRR) increases the ability to identify poor adherence compared to TAI or PRR alone.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Se estima que más del 50% del paciente respiratorio no sigue correctamente su tratamiento con el inhalador^{1–4}. Una baja adhesión, como es de suponer, se asocia a un aumento de la morbilidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios^{5–8}.

La adhesión al tratamiento debe evaluarse de forma personalizada mediante un método con suficiente fiabilidad y validez. Entre los métodos subjetivos en cuanto a cuestionarios autocumplimentados, destaca el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), validado en España⁹ y que determina tres tipos de incumplidores: el errático (olvida tomar la medicación), el deliberado (no la toma porque no quiere) y el involuntario (por desconocimiento de la enfermedad o de su tratamiento)^{5,9–11}. Otras alternativas más cortas, aunque menos usadas, son el Test de Morinsky-Green y el Test de Haynes-Sackett¹².

Adicionalmente, entre los métodos objetivos destaca la comparación de la «retirada en farmacia de los fármacos prescritos (REFFP)» fácilmente accesible desde la creación de la receta electrónica, con la pauta prescrita. Este cociente da lugar a un índice denominado como % de cumplimiento terapéutico, en inglés usualmente llamado *electronic prescription refill rate* (EPRR) o simplemente *prescription refill rate* (PRR)^{2,13,14}.

Los estudios que comparan ambas técnicas son escasos y no muestran una clara concordancia, por lo que la evidencia disponible recomienda el usar ambos métodos (cuestionario TAI y PRR) en lugar de uno de forma aislada^{5,13–16}. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue determinar la correlación y concordancia entre el TAI y el PRR.

Métodos

Diseño del estudio y pacientes

Estudio transversal multicéntrico. Los criterios de inclusión para el estudio REFARMA fueron los siguientes: (1) edad ≥ 18 años; (2) diagnóstico de asma según los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹⁷ al menos 12 meses antes del reclutamiento; (3) en tratamiento con inhaladores; (4) sin exacerbaciones en las cuatro semanas anteriores al reclutamiento. Los criterios de exclusión

fueron: (1) diagnóstico previo de EPOC confirmado; (2) incapacidad de usar un inhalador debido a limitaciones físicas o psicológicas; (3) pacientes que no tuvieran una prescripción electrónica (sin posibilidad de registros de farmacia).

Se seleccionó un panel de 20 médicos de atención primaria de tres provincias diferentes del norte de España (Cantabria, Asturias y País Vasco) obteniéndose la aprobación de los comités éticos en cada nodo. Cada médico debía inscribir a 10 pacientes consecutivos durante un período de reclutamiento estimado de siete meses (de abril a septiembre de 2021). Finalmente, se obtuvo información de 196 pacientes: Cantabria (9 médicos reclutadores, 91 pacientes), País Vasco (5 médicos reclutadores, 50 pacientes) y Principado de Asturias (6 médicos reclutadores, 55 pacientes).

Aspectos éticos

El estudio REFARMA no incluye experimentación con animales. Fue aprobado por el comité ético de Cantabria (CEIm 2020.470); y posteriormente por los comités éticos del resto de provincias (CEIm-E EOM2021035, CEIm-PA 2021.295), obteniéndose consentimiento informado por escrito de cada paciente.

Recogida de datos y variables

Los pacientes participantes completaron el TAI y el Test de Control del Asma (*Asthma Control Test* [ACT])¹⁸ en la visita en la que el médico obtuvo el consentimiento informado del paciente y registró todos los datos demográficos y clínicos relevantes.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, nivel de gravedad del asma persistente según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), número de exacerbaciones en el último año (2020) y tipo de dispositivo: inhalador de polvo seco (*Dry-Powder Inhaler* [DPI]) o cartucho presurizado (*metered-dose inhaler* [MDI]).

Se recogió la pauta de tratamiento de mantenimiento con inhaladores (GCI [glucocorticoide inhalado] + LABA [agonista adrenérgico de acción larga]) de cada paciente, tal y como constaba registrada en la historia clínica. A partir de esta información, se computó el número de dispositivos inhaladores prescritos al mes para cada paciente. Además, se obtuvo el número de dispositivos inhaladores dispensados (retirados) en farmacia por cada paciente

en cada uno de los 12 meses de seguimiento (de abril de 2020 a marzo de 2021). De este modo se calculó para cada paciente el % de cumplimiento o PRR, dividiendo el número de inhaladores dispensados en las farmacias con respecto a los prescritos multiplicando por 100. Se consideró un PRR $\geq 80\%$ como punto de corte para buena adherencia^{13,14}. La noadherencia (PRR < 80%) se clasificó de forma ordinal en «Noadherencia alta» (PRR 0-25%), «Noadherencia media» (PRR 26-50%) y «Noadherencia baja» (PRR 51-79%).

Análisis estadístico

En el caso de las variables categóricas, se estimaron proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC95%), realizándose las comparaciones entre grupos independientes mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas, se estimaron medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuartílicos (IQR) (p25-p75) en el caso de distribuciones asimétricas, comparándose entre grupos independientes mediante la T de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente. Se utilizó el test de McNemar para comparar la adherencia en términos cualitativos entre el TAI y la PRR categorizada dicotómicamente (datos emparejados). Para la comparación de la concordancia se usó el índice kappa de Cohen y se obtuvo el % de acuerdo global¹⁴. Se empleó el coeficiente no paramétrico de correlación de Spearman (ρ) para cuantificar la correlación entre el TAI, el PRR. Adicionalmente se empleó el coeficiente paramétrico de correlación de Pearson. Se consideró un error alfa del 0,05 y todos los test fueron bilaterales. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS v22.0 (IBM SPSS, Inc, Armonk, NY) y Epidat v3.1 (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia).

Resultados

Características clínicas de los pacientes

Cuatro de los 196 pacientes (2%) no tuvieron prescritos GCI. Nueve pacientes (4,6%) tuvieron pauta de GCI, pero a demanda. Estos pacientes se excluyeron para el cómputo del PRR. La **tabla 1** muestra las características clínicas de la muestra final de estos pacientes en tratamiento de mantenimiento con GCI (n = 183).

La edad media global fue de 49,77 años [DE = 17,58] con un rango entre 18 y 90 años. El 57,9% fueron mujeres (n = 106) y el resto, hombres (n = 77, 42,1%).

Aproximadamente la mitad de la muestra fue diagnosticada de asma persistente leve (n = 91, 49,7%) y el resto de asma persistente moderada (n = 92, 50,3%).

La puntuación media en el ACT fue de 20,14 puntos [DE = 4,10] con una mediana de 21, y un IQR entre 17 y 24 puntos. Con base en estas puntuaciones, el 38,8% (n = 71) del total de pacientes incluidos presentó un asma no controlada (< 20 puntos).

El 75,4% de la muestra (n = 138) estuvo libre de agudizaciones moderadas-graves que requirieran ingreso durante el año 2020. Cuatro pacientes (2,2%) tuvieron un ingreso hospitalario por agudización, y un paciente (0,5%) tuvo un ingreso en UCI por agudización.

Adherencia con base al TAI y PRR

La puntuación media en el TAI (10 ítems) fue de 43,48 puntos [DE = 7,71], y la mediana de 46 puntos con un IQR entre 41 y 50 puntos (**tabla 2**).

El 26,8% de la muestra (n = 49) obtuvo la puntuación más alta de 50 puntos (buena adhesión). La adhesión fue intermedia (46-49 puntos) en el 24,6% (n = 45) y mala (< 45 puntos) en el resto (48,6%, n = 89). Así pues, la prevalencia de noadherencia basada en el TAI

Tabla 1

Características clínicas de la muestra final de pacientes con tratamiento de mantenimiento con GCI

	n = 183	%
Edad. Media [DE]	49,77 [17,58]	
Sexo		
Mujer	106	57,9
Hombre	77	42,1
Tipo de asma		
Persistente leve	91	49,7
Persistente moderado	92	50,3
ACT media [DE]	20,14 [4,10]	
ACT mediana [IQR]	21	[17-24]
ACT ≥ 20 asma controlada	112	61,2
ACT < 20 asma no controlada	71	38,8
Número de agudizaciones moderadas-graves sin ingreso (2020)		
0	138	75,4
1	23	12,6
2	12	6,6
3	6	3,3
4	1	0,5
6	1	0,5
7	2	1,1
Número de agudizaciones graves con ingreso (2020)		
0	179	97,8
1	4	2,2
Número de agudizaciones muy graves con ingreso UCI (2020)		
0	182	99,5
1	1	0,5

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; ACT: Asthma Control Test; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2

Adherencia de acuerdo al Test de Adherencia a Inhaladores (TAI)

	n = 183	%
TAI 10 ítems. Media [DE]	43,48 [7,71]	
TAI 10 ítems. Mediana [IQR]	46	[41-50]
Buena adhesión (50 puntos)	49	26,8
Baja adhesión (≤ 49 puntos)	134	73,2
Buena adhesión (50 puntos)	49	26,8
Adhesión intermedia (46-49 puntos)	45	24,6
Mala adhesión (≤ 45 puntos)	89	48,6
TAI 12 ítems. Media [DE]	47,22 [7,98]	
TAI 12 ítems. Mediana [IQR]	50	[45-53]
Incumplimiento errático		
No	55	30,1
Sí	128	69,9
Incumplimiento deliberado		
No	101	55,2
Sí	82	44,8
Incumplimiento inconsciente		
No	147	80,3
Sí	36	19,7

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico.

(< 49 puntos) fue del 73,22% (n = 134/183); IC95% (66,54-79,91). Por sexo, la prevalencia de noadherencia fue de un 74,5% en mujeres y un 71,4% en hombres, p = 0,640.

En cuanto al tipo de incumplimiento que permite identificar el test TAI (12 ítems), este fue errático (ítems del 1 al 5 < 25 puntos) en el 69,9% de los pacientes (n = 128); deliberado (ítems del 5 al 10 < 25 puntos) en el 44,8% (n = 82), e inconsciente (ítems del 11 al 12 < 4 puntos) en el 19,7% (n = 36).

En la **tabla 3** se muestra la pauta, tipo de dispositivo (polvo seco vs. cartucho presurizado), número de envases prescritos y retirados, así como cumplimiento terapéutico en términos cuantitativos y cualitativos, con base en la retirada en farmacia, para la muestra con tratamiento de mantenimiento con GCI (n = 183) durante el periodo de estudio.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento con inhaladores, el 71,6% (n = 131) estaba en régimen de GCI + LABA con dosis de dos veces al día (cada 12 horas), el 27,9% (n = 51) con GCI + LABA una

Tabla 3

Pauta, tipo de dispositivo, número de envases prescritos, retirados y adherencia terapéutica con base en la retirada en farmacia (PRR)

	12 meses de seguimiento retrospectivo	
	n = 183	%
GCI (1/12 h)	6	3,3
GCI + LABA (1/12 h)	131	71,6
GCI + LABA (1/24 h)	51	27,9
Tipo de dispositivo		
Cartucho presurizado	27	14,8
Polvo seco	156	85,2
N.º envases prescritos/mes. Media [DE]	0,88 [0,22]	
N.º envases prescritos/año. Media [DE]	10,53 [2,58]	
N.º envases prescritos/mes. Mediana [IQR]	1 [1-1]	
N.º envases retirados/año. Mediana [IQR]	12 [12-12]	
N.º envases retirados total. Media [DE]	7,03 [4,13]	
N.º envases retirados total. Mediana [IQR]	6,00 [3,96-11,04]	
N.º envases retirados/mes. Media [DE]	0,59 [0,34]	
N.º envases retirados/mes. Mediana [IQR]	0,5 [0,33-0,92]	
% cumplimiento (PRR). Media [DE]	66,94 [33,68]	
% cumplimiento (PRR). Mediana [IQR]	68,42 [42,10-100]	
Cumplimiento (PRR ≥ 80%)	77	42,1
Incumplimiento (PRR < 80%)	106	57,9
Incumplimiento alto (PRR 0 a 25%)	23	13
Incumplimiento medio (PRR > 25 a 50%)	32	18
Incumplimiento leve (PRR > 50 a < 80%)	51	28

GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista adrenérgico de acción larga; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico; PRR: *Pharmacy Refill Rate*.

Tabla 4

Correlación entre la puntuación global en el TAI y el cumplimiento terapéutico basado en retirada en farmacia (PRR)

	Cumplimiento% (PRR)	p significación
TAI 10 ítems		
r de Pearson	0,18	0,015
Rho de Spearman	0,185	0,012
TAI 12 ítems		
r de Pearson	0,183	0,013
Rho de Spearman	0,188	0,011

PRR: *Pharmacy Refill Rate*; TAI: Test de Adherencia a Inhaladores.

vez al día (cada 24 horas), y el resto (3,3%) sólo con GCI (1/12 h), con prescripciones de entre 0,5 y 1,0 inhaladores al mes, según dispositivos inhaladores y dosis prescritas. El tipo de dispositivo más prevalente fue el de polvo seco (85,2%).

Durante los 12 meses de seguimiento retrospectivo se retiraron en farmacia 7,03 envases en promedio [DE=4,13], con un rango entre 1 y 26 envases. Esto se correspondería con un promedio de 0,59 envases/mes retirados [DE=0,34].

La división entre el número de envases al mes prescritos y número de envases al mes retirados permitió obtener el % de cumplimiento o PRR. Este fue ≥ 80% en el 42,1% de la muestra, siendo por lo tanto la prevalencia de incumplimiento terapéutico del 57,92% (n = 106/183); IC95% (50,50-65,35). Por sexo, la prevalencia de incumplimiento terapéutico en nuestra muestra fue de un 63,2% en mujeres y un 50,6% en hombres, p = 0,089.

Correlación y concordancia entre el TAI y el % de cumplimiento (PRR)

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación global en el TAI y el PRR (a mayor puntuación en el TAI, mayor PRR): coeficiente rho de Spearman TAI 10 ítems = 0,185, p = 0,012. Para las puntuaciones en el TAI de 12 ítems las correlaciones y su significación fueron similares (tabla 4 y figura 1).

El cumplimiento basado en la retirada en farmacia fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron adherencia según TAI (50 puntos, n = 49): media = 80,44 [DE = 32,12], en

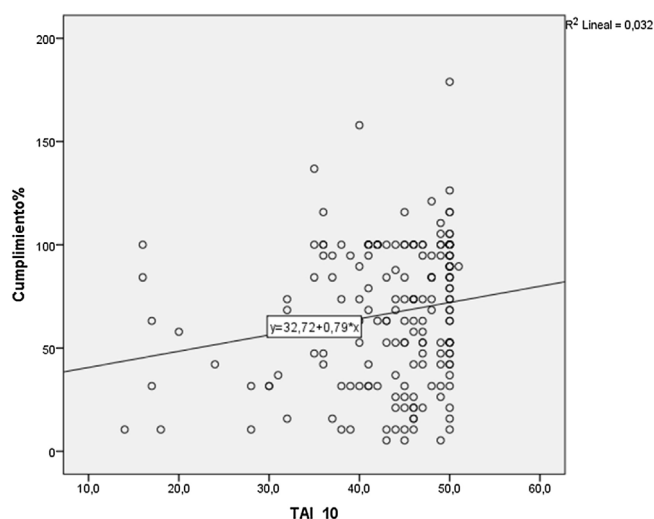


Figura 1. Correlación y recta de regresión entre la puntuación global en el Test de Adherencia a Inhaladores (TAI 10 ítems) y el cumplimiento terapéutico basado en retirada en farmacia.

comparación con los noadherentes (≤ 49 puntos, n = 134): media = 62,25 [DE = 36,13], p = 0,002 (datos no mostrados en tabla).

En cuanto a la concordancia entre las dos medidas dicotomizadas (noadherencia TAI ≤ 49 puntos y noadherencia basada en retirada en farmacia < 80%), se obtuvo un índice kappa de Cohen = 0,174 y un % de acuerdo global del 61,7%. Al bajar el punto de corte de noadherencia a 45 puntos (mala adherencia), la concordancia fue menor: kappa de Cohen = 0,119, % de acuerdo global = 55,7% (tabla 5).

Veintidós de los 49 pacientes que tuvieron una puntuación de 50 en el TAI (44,9%) retiraron, sin embargo, < 80% de la medicación. Por el contrario, 48 de los 134 pacientes que tuvieron una puntuación ≤ 49 en el TAI (35,8%), retiraron al menos el 80% de la medicación en farmacia (tabla 6).

Discusión

Los estudios publicados inciden en la dificultad de evaluar el cumplimiento con las recomendaciones terapéuticas en el paciente asmático a través de un único abordaje. A pesar de las altas cifras de noadherencia, en la actualidad sigue sin haber un único método que sea capaz de medir la adherencia con suficiente fiabilidad y validez^{1,2,11,14,19}.

Los cuestionarios como el TAI son una herramienta sencilla y económica para evaluar la adherencia, con una fiabilidad aceptable⁹. La puntuación media en nuestra serie en relación al TAI fue de 43,5 puntos, algo inferior a la reportada en los últimos estudios nacionales publicados en el año 2021 (estudio RE-TAI)¹⁴ y 2020¹⁵, con medias de 45,1 y 47,8 puntos, respectivamente. En este sentido, nuestra prevalencia de noadherencia (TAI ≤ 49 puntos) del 73,2%, fue asimismo superior a la reportada por los dos estudios anteriores (67,7% y 50,6%, respectivamente), o a la del estudio «Adherencia al Tratamiento del Asma con Una o Dos dosis diarias (estudio ATAUD)»¹³.

En cuanto a la noadherencia basada en el PRR (% cumplimiento < 80%), la prevalencia en nuestro estudio ha sido del 59%, similar al 60,9% reportado en el estudio unicéntrico publicado en 2020¹⁵; y superior al 37,9% reportado en el estudio RE-TAI¹⁴, o al 25,0% y 39,6% reportados en el estudio ATAUD¹³ en la visita dos para las pautas de una o dos dosis diarias, respectivamente; si bien en estos dos últimos estudios el periodo se restringe a los seis meses previos y no a los 12, como en nuestro caso.

Tabla 5

Concordancia entre la Noadherencia (TAI < 50), Mala adherencia (TAI < 45) y la Noadherencia basada en retirada en farmacia (PRR) < 80%

	Retirada en farmacia (PRR) ≥ 80% Adherencia	Retirada en farmacia (PRR) < 80% Noadherencia	P significación*	% de acuerdo global	Kappa
<i>TAI 10 ítems. Adherencia (50 puntos)</i>					
N	28	21	0,001	61,7%	0,174
% respecto al total	15,3%	11,5%			
<i>TAI 10 ítems. Noadherencia (≤ 49 puntos)</i>					
N	49	85			
% respecto al total	26,8%	46,4%			
<i>TAI 10 ítems. Adherencia buena & intermedia (> 45 puntos)</i>					
N	45	49	0,075	55,7%	0,119
% respecto al total	24,6%	26,8%			
<i>TAI 10 ítems. Mala adherencia (≤ 45 puntos)</i>					
N	32	57			
% respecto al total	17,5%	31,1%			

% acuerdo global: suma de % respecto al total en acuerdo sobre adherencias.

* test McNemar para comparar las adherencias según TAI y retirada en farmacia

PRR: Pharmacy Refill Rate; TAI: Test de Adherencia a Inhaladores.

Tabla 6

Retirada en farmacia (cumplimiento terapéutico) en función de los resultados en el TAI

TAI 10 ítems	Retirada en farmacia (PRR) ≥ 80% Adherencia	Retirada en farmacia (PRR) < 80% Noadherencia	Total	p significación
<i>Adherencia (50 puntos)</i>				
N	27	22	49	0,019
% fila	55,1%	44,9%	100%	
<i>Noadherencia (≤ 49 puntos)</i>				
N	48	86	134	
% fila	35,8%	64,2%	100%	
<i>Buena adhesión (50 puntos)</i>				
N	27	22	49	0,063
% fila	55,1%	44,9%	100%	
<i>Adhesión intermedia (46-49 puntos)</i>				
N	16	29	45	
% fila	35,6%	64,4%	100%	
<i>Mala adhesión (≤ 45 puntos)</i>				
N	32	57	89	
% fila	36,0%	64,0%	100%	
<i>Total</i>				
N	75	108	183	

PRR: Pharmacy Refill Rate; TAI: Test de Adherencia a Inhaladores.

En cuanto a la correlación entre ambos métodos, en nuestra serie fue estadísticamente significativa aunque de escasa magnitud ($\rho=0,185$), menor a la reportada en el estudio ATAUD¹³ ($\rho=0,548$, $p=0,001$). La concordancia en nuestra serie fue débil ($\kappa=0,17$), con un % de acuerdo global del 61,7%, cifras que se asemejan a las del estudio RE-TAI ($\kappa=0,21$, % de acuerdo global = 56,9%)¹⁴. Al bajar el punto de corte de noadherencia de 49 a 45 puntos (mala adherencia), la concordancia en nuestro estudio fue peor, lo cual apoya al mantenimiento de los 49 puntos del TAI como punto de corte de noadherencia, si bien hay que tener en cuenta que el TAI, sobreestima e infraestima el cumplimiento con base en la retirada en farmacia. Por otro lado, retirar la medicación de la farmacia no significa necesariamente que el paciente se la tome^{14,20}. Así pues, el uso del PRR, es decir, retirar el fármaco prescrito, no asegura adhesión al tratamiento. En cualquier caso, si no consta registro de retirada es difícil asumir que el paciente tome la medicación.

La adherencia debe de entenderse en un contexto multidimensional, tal como sugieren las recomendaciones de la GINA y diversos estudios primarios^{5,13-16}, que indican que el uso concomitante del cuestionario TAI y el PRR incrementan la capacidad para identificar la baja adherencia terapéutica, comparada con la del TAI o la retirada en farmacia por separado. En este sentido los métodos más fiables para medir adherencia serían los métodos directos, aún no incorporados a la práctica clínica por su precio y/o complejidad, como la monitorización en sangre de los niveles del fármaco o sus

metabolitos; o los métodos electrónicos basados en el uso de dispositivos acoplados al inhalador capaces de registrar el momento de su uso o incluso el flujo inspiratorio²¹.

Así pues, a modo de recomendación para la práctica clínica, nuestros resultados apoyan la utilidad del TAI, único test validado de manera específica para detectar el cumplimiento de la terapia inhalada; sin embargo, en el caso de que el paciente obtenga 50 puntos (cumplidor según el TAI), siempre debe de comprobarse la retirada de la medicación, porque en un alto porcentaje (44,9% en nuestra muestra), el paciente puede que retire menos del 80% de la medicación prescrita. Por el contrario 48 de los 134 pacientes que tuvieron una puntuación ≤ 49 en el TAI (35,8%), retiraron al menos el 80% de su medicación en farmacia. Dado que no siempre la medicación retirada será sinónimo de toma correcta de la misma, sería especialmente recomendable comprobar en este último perfil de paciente si toma la medicación retirada.

En cuanto a limitaciones, en estudios como el nuestro, basados en información secundaria (registros), una de las principales limitaciones puede ser una baja calidad de la información que diera lugar a sesgos de información. Para minimizar estos sesgos se han escogido *a priori* aquellas variables que se recogen de una forma más homogénea, sistemática y objetiva en las historias clínicas electrónicas de los Centros de Salud, siendo además el propio facultativo que atiende al paciente el encargado de contrastar esta información. Respecto a un posible sesgo de selección, el hecho de que en nuestro

estudio se recojan pacientes consecutivos, ha intentado minimizar un sesgo de selección.

Otra de las limitaciones del estudio es que durante el diseño del estudio no se protocolizó la recogida de variables como la «formación previa en uso de inhaladores» o la «verificación de la técnica de inhalación». Estas variables relacionadas con la educación en la técnica de inhalación, se han asociado con mayores puntuaciones en los ítems 11-12 del TAI que evalúan el perfil involuntario de noadherencia (por desconocimiento de la enfermedad o de su tratamiento)¹⁴. Tampoco se ha recogido en nuestro estudio de una forma sistemática si el propio paciente estuvo implicado en la elección del dispositivo de inhalación, recomendado también por las guías y que potencialmente puede también asociarse a una mayor adherencia^{5,16,22}.

A modo de conclusión, nuestros resultados sugieren que la adherencia a las recomendaciones terapéuticas sigue siendo susceptible de mejora, y apoyan la recomendación del uso concomitante del cuestionario TAI y el PRR en el paciente asmático.

Financiación

El estudio REFARMA ha sido financiado parcialmente por TEVA Respiratory (España) a través de la Asociación Cantabra de Investigación en Aparato Respiratorio (ACINAR). El patrocinador no tuvo ningún papel en el diseño de este estudio, ni en los análisis, la interpretación de los datos o la decisión de presentar los resultados.

Contribuciones de los autores

MS, IR, JCLC, JLGR diseñaron el estudio. MS, IR, JCLC llevaron a cabo la depuración de la base de datos y/o el análisis estadístico. MS escribió el manuscrito. JCLC, MRP, MCA, SA, HB, JRFF, JMAC, LR contribuyeron a la adquisición de los datos, revisaron críticamente el manuscrito contribuyendo intelectualmente al mismo y dieron la aprobación final para su publicación. JLGR y JCLC supervisaron el análisis, contribuyeron a la redacción y edición del manuscrito y dieron la aprobación final para su publicación.

Conflicto de intereses

JCLC ha recibido honorarios como ponente y/o consultor de Astra Zeneca, Almirall, Bial, Boehringer, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Lilly, Menarini, Mundipharma, MSD, Novartis, Novo, Rovi, Teva, Viatris y Zambón. JLGR ha recibido honorarios como ponente de Novartis, GSK, Boehringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, Chiesi, ALK, Teva, Menarini y Sanofi y como consultor de Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Teva, Boehringer-Ingelheim, Gebro y Sanofi. MS ha recibido honorarios como ponente y/o consultor de GSK, Teva y Boehringer-Ingelheim. No obstante, JCLC, JLGR y MS declaran que no tienen intereses económicos conocidos ni relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo. El resto de autores declara no presentar ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.opresp.2023.100238](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100238).

Agradecimientos

Al grupo de investigadores del estudio ACINAR-REFARMA (ver listado debajo).

Grupo del estudio ACINAR-REFARMA: Jose Miguel Alvarez Cabo; Sandra Arenal Barquin; Maria Concepción Astruga Tejerina; Helena Bermejo Ruiz; Maria Elena Cerrato Rodríguez; Maria Mar De Prado Taranilla; Francisco Borja del Rivero Sierra; Jose Francisco Egido Arroyo; Jose Ramón Fernández Fonfría; Carmen Fuentes Sainz; Francisca Gomez Molleda; Silvia Gonzalez Carranza; Ana Rosa Gutiérrez Rodríguez; Juan Carlos López Caro; Inmaculada Ortiz Lebaniegos; Ana María Piera Carbonel; Margarita Pinel Monge; Lorea Rivacoba Orbe; Isabel Rodriguez Marcos; Mariano Rodríguez Porres; Maria Teresa Saiz Careaga.

Referencias

- Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010;47:162–5.
- Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax*. 1995;50:1274–9.
- Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Mackay A, Hoy R, et al. Non-adherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J*. 2018;51:1701836.
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, et al. Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39:1730–45.e1.
- GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma. [Internet] [consultado 9 Feb 2023]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1dbh-zh-vASvm_0bl1Gco0ISQ4w9j1xn/view.
- Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med*. 1990;84:67–70.
- Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ESC, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med*. 2012;106:338–43.
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012226.
- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:142–52.
- Hyland M. Types of noncompliance. *Eur Respir Rev*. 1998;8:255–9.
- Plaza V, López-Viña A, Cosío BG. El test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):360–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.006>.
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. *Aten Primaria*. 2008;40:413–8.
- De Llano LP, Pallares A, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Corbacho D, Dacal R, et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma*. 2018;55:933–8.
- Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, et al. Assessing Adherence by Combining the Test of Adherence to Inhalers With Pharmacy Refill Records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:58–64.
- Entrenas M, Ramos P, Entrenas LM. El test de adhesión a los inhaladores sobreestima el cumplimiento de la medicación en el asma. *Rev Esp Patol Torac*. 2020;32(2):135–40.
- GINA 2022 update. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2022. [Internet] [consultado 9 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2020. [Internet] [consultado 9 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
- Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007;44(10):867–72.
- Bender BG. Non-adherence to Asthma Treatment: Getting Unstuck. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:849–51.
- Rodríguez-García C, Lourido-Cebreiro T, González-Barcala FJ. Estudio ATAUD: la necesidad de mejorar la adherencia. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:509–10.
- Chan AH, Reddel HK, Apter A, Eakin M, Riekert K, Foster JM. Adherence monitoring and ehealth: how clinicians and researchers can use technology to promote inhaler adherence for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:446–54.
- Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:1.