



## ORIGINAL

# Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepresivo en pacientes que inician su consumo



Ignacio Párraga Martínez<sup>a,\*</sup>, Jesús López-Torres Hidalgo<sup>b</sup>,  
José M. del Campo del Campo<sup>c</sup>, Alejandro Villena Ferrer<sup>d</sup>, Susana Morena Rayo<sup>e</sup> y  
Francisco Escobar Rabadán<sup>b</sup>, en representación del Grupo ADSCAMFYC<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud de La Roda, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, La Roda, Albacete, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Zona IV de Albacete, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

<sup>c</sup> Centro de Salud de Almansa, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Almansa, Albacete, España

<sup>d</sup> Centro de Salud de San Clemente, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, San Clemente, Cuenca, España

<sup>e</sup> Centro de Salud de Hellín 2, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Hellín, Albacete, España

Recibido el 16 de marzo de 2013; aceptado el 23 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 3 de abril de 2014

## PALABRAS CLAVE

Cumplimiento de la medicación;  
Antidepresivos;  
Atención primaria de salud;  
Efecto secundario

## Resumen

**Objetivo:** Conocer la adherencia al tratamiento en pacientes que inician fármacos antidepresivos y analizar los factores asociados al incumplimiento, tanto clínicos como sociodemográficos.

**Diseño:** Estudio observacional longitudinal prospectivo.

**Emplazamiento:** Consultas de atención primaria y de salud mental de tres áreas sanitarias de Castilla-La Mancha.

**Participantes:** Un total de 185 pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento antidepresivo.

**Mediciones principales:** Cumplimiento terapéutico (test Haynes-Sackett, Morisky-Green, recuento de comprimidos y MEMS), efectos adversos, intensidad de los síntomas depresivos, características sociodemográficas y otras características relacionadas con los antidepresivos o con los participantes.

**Resultados:** Tras 6 meses del inicio del tratamiento antidepresivo, el 46,9% (IC 95%: 36,5-57,3) mostró un cumplimiento inadecuado mediante el método de recuento de comprimidos, y el 28,6% (IC 95%: 19,1-38,0) con el cuestionario de Morisky-Green. A los 15 días la falta de adherencia fue del 48,5% (IC 95%: 40,6-56,4) y del 33,5% (IC 95%: 26,1-41,0), respectivamente. El 38,4% (IC 95%: 31,1-45,7) manifestó algún efecto secundario durante el seguimiento. Mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox las variables relacionadas con incumplimiento fueron menor edad, nivel de instrucción inferior a enseñanza secundaria, prestación farmacéutica como pensionista, no recibir tratamiento psicoterápico, consumir menor número de fármacos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [iparraga@sescam.jccm.es](mailto:iparraga@sescam.jccm.es) (I. Párraga Martínez).

◇ Los componentes del Grupo ADSCAMFYC se detallan en el [anexo 1](#).

**KEYWORDS**

Medication  
adherence;  
Antidepressive  
agents;  
Primary health care;  
Secondary effect

no antidepresivos y frecuentación  $\leq 3$  visitas al médico de familia los 3 meses previos al inicio del estudio.

**Conclusiones:** El incumplimiento del tratamiento antidepresivo es elevado en atención primaria desde las primeras semanas tras iniciarlo. Constituyen factores condicionantes del mismo los relacionados con características sociodemográficas y con otras características de los pacientes como tipo de financiación de prestación farmacéutica y frecuentación a las consultas.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Adherence to patients antidepressant treatment and the factors associated of non-compliance

**Abstract**

**Objective:** To know the adherence to treatment in patients who initiate antidepressant drugs and to analyze the determinant factors of non-compliance, so much clinical as sociodemographic.

**Design:** Prospective longitudinal observational study.

**Location:** Primary Health Care and Mental Health Surgeries of three Castilla-La Mancha Areas.

**Participants:** 185 adults patients who were started in antidepressant treatment were evaluated.

**Measurements:** Treatment adherence (test Haynes-Sackett, test Morisky-Green, count of tablets and MEMS), adverse effects, intensity of depressive symptoms, sociodemographic characteristics and other characteristics related to antidepressants or participants.

**Results:** After 6 months of beginning antidepressing treatment, 46.9% (95% IC: 36.5-57.3) showed an inadequate fulfilment by pill count method and 28.6% (95% IC: 19.1-38.0) with Morisky-Green's questionnaire. To 15 days the lack of adherence was 48.5% (95% IC: 40.6-56.4) and of 33.5% (95% IC: 26.1-41.0). The 38.4% (95% IC: 31.1-45.7) demonstrated some side effect during the follow-up. Using proportional risk model of Cox the variables related to compliance were: younger age, level of instruction lower than secondary studies, free medicines for pensioner, no psychotherapeutic treatment, consume a fewer antidepressants drugs and a frequency  $\leq 3$  visits to the family doctor 3 months previous to the study.

**Conclusions:** The non-compliance of antidepressant treatment in primary care is high from the first weeks after initiating it. The conditioning factors are related to sociodemographic characteristics and other patient characteristics as type of financing of pharmaceutical benefit and frequentness at primary care.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Un tratamiento antidepresivo óptimo incluye la elección de la medicación adecuada y la utilización de una dosis terapéutica completa para una duración del tratamiento suficiente<sup>1</sup>. Diferentes guías de práctica clínica recomiendan mantener los antidepresivos al menos un año antes de su retirada o hasta 6 meses tras obtener respuesta en los trastornos depresivos<sup>2,3</sup>. Sin embargo, se ha observado que entre el 30 y el 70% de pacientes lo interrumpe durante los primeros 3 meses<sup>4,5</sup>.

Se ha planteado que la falta de adherencia podría ser resultado, fundamentalmente, de los eventos adversos o de la ausencia de respuesta terapéutica<sup>6</sup>. Sin embargo, existen otros factores que intervienen en el cumplimiento terapéutico, como los relacionados con el paciente, con la enfermedad, con la medicación y con el médico<sup>7,8</sup>.

Por otra parte, la adherencia deficiente ocasiona repercusiones negativas en la evolución de la enfermedad<sup>9</sup>, constituye un factor de riesgo de recurrencia de trastornos depresivos<sup>10</sup> y se ha asociado a aumento de morbilidad y de costes<sup>11</sup>.

Si cualquier medición de la conducta clínica es compleja, estimar la adherencia lo es especialmente. Ningún modelo incorpora todas las variables relacionadas con el incumplimiento, pudiendo utilizar para analizarlo modelos conductuales, comunicacionales o de creencias, y métodos cuantitativos como los autoinformes del paciente, el recuento de comprimidos, los sistemas de envases informatizados o la determinación de niveles plasmáticos. Se han comparado diferentes métodos en atención primaria, mostrando que un sistema de monitorización electrónico (MEMS) que contaba las píldoras dispensadas fue lo más fiable, seguido de los informes del paciente, mientras que la estimación de niveles plasmáticos era engorrosa y poco utilizable<sup>12</sup>. Sin embargo, la guía NICE<sup>3</sup> afirma que el cumplimiento autoinformado es una herramienta útil para la práctica clínica. En definitiva, no hay un sistema *gold standard* que sea sencillo, carente de molestias y del todo fiable<sup>13</sup>.

El objetivo del estudio fue conocer la adherencia al tratamiento en pacientes que inician fármacos antidepresivos y analizar los factores asociados al incumplimiento,

tanto clínicos como sociodemográficos. Además, se evaluó la seguridad de las prescripciones, describiendo los efectos adversos del tratamiento con antidepresivos.

## Material y métodos

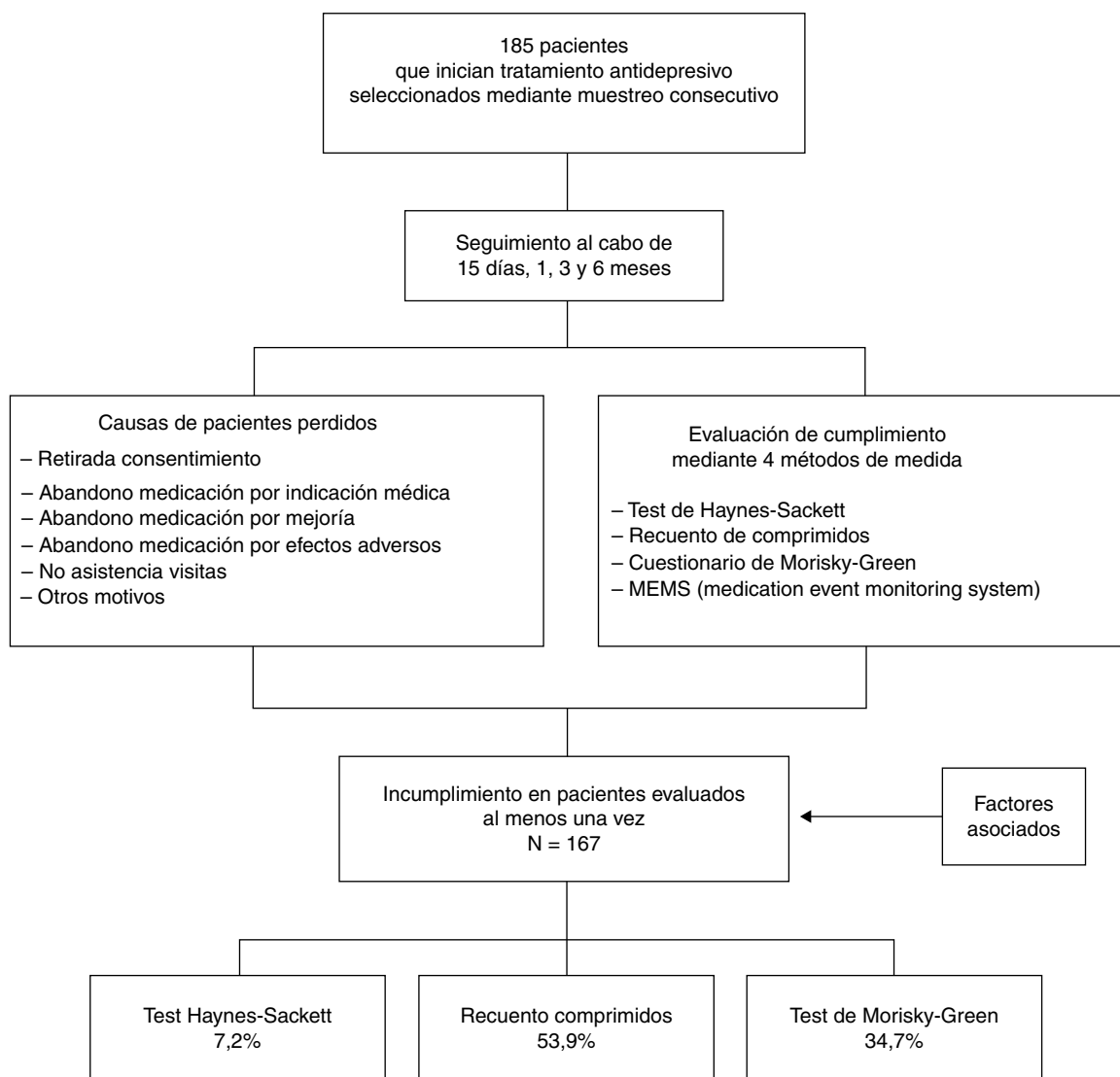
Estudio observacional longitudinal multicéntrico y prospectivo en el que los participantes fueron evaluados durante 6 meses. Han participado 15 consultas de atención primaria y dos de salud mental de 3 áreas sanitarias de Castilla-La Mancha (Albacete, Ciudad Real y Cuenca). Mediante muestreo consecutivo, se seleccionó una cohorte de pacientes entre agosto de 2009 y noviembre de 2011. Se incluyeron todos los mayores de 18 años que acudieron a las consultas participantes y que iniciaron tratamiento con antidepresivos para un trastorno depresivo u otro trastorno mental con afectación del estado de ánimo. Fueron evaluados al cabo de 15 días, 1, 3 y 6 meses, solicitando su consentimiento para participar en el estudio una vez informados de los objetivos del mismo. También se les informó del contenido de las entrevistas, del número y periodicidad de visitas, de la duración del estudio, de la necesidad de aportar en cada visita los envases con los medicamentos prescritos, de la confidencialidad de resultados y de la voluntariedad de la participación y del abandono del estudio. Fueron excluidos los sujetos con bajo rendimiento intelectual, los drogodependientes, los que presentaron enfermedades crónicas severas y los que hubieran tomado algún antidepresivo durante los 3 meses previos al inicio del estudio. El tamaño muestral ascendió a 185 sujetos, que corresponde a una proporción esperada global de incumplimiento del tratamiento antidepresivo del 65%<sup>4,5,14</sup>, considerando un nivel de confianza del 95% y una precisión de  $\pm 7\%$ . Los sujetos seleccionados fueron citados en su centro de salud para ser entrevistados. El proceso de la entrevista se realizó en las consultas de enfermería y fue estandarizado para aumentar su fiabilidad. Para ello se establecieron sesiones de entrenamiento previo que aseguraron la uniformidad en la recogida de datos por parte de los profesionales. Los datos fueron recogidos en un cuestionario precodificado, específicamente diseñado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Albacete.

La adherencia terapéutica se midió mediante: cumplimiento autocomunicado (test Haynes-Sackett que pregunta sobre la dificultad de tomar el fármaco y, en caso de respuesta afirmativa, se interroga sobre los comprimidos tomados)<sup>15,16</sup>, test de Morisky-Green (cuestionario de 4 preguntas dicotómicas referidas al olvido de la medicación y a la adecuación a la pauta, en el que se considera cumplidor aquel paciente que responde correctamente a todas ellas)<sup>17</sup>, recuento de comprimidos (comparación del número de comprimidos que quedan en el envase, teniendo en cuenta los prescritos y el tiempo transcurrido entre prescripción y recuento; se considera buen cumplimiento si consumen entre el 90-100% de los prescritos), y en una

submuestra de 19 pacientes (10,3%) se usaron monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS) (AAR-DEX, Suiza). La intensidad de los síntomas depresivos se evaluó mediante la escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (versión validada de 17 ítems)<sup>18</sup> y la escala de Depresión de Montgomery-Asberg (versión validada de 10 ítems)<sup>19</sup>. Otras variables estudiadas fueron las relacionadas con los fármacos antidepresivos (tipo de antidepresivo según la clasificación anatómico-terapéutica, profesional prescriptor, consumo previo y efectos adversos), con el estado de salud del paciente (problemas de salud según la Clasificación Internacional de Atención Primaria [CIAP-2 de WONCA], consumo de otros medicamentos, antecedentes de trastornos depresivos y tratamiento psicoterápico concomitante), con las características sociodemográficas de los pacientes (edad, sexo, nivel de escolarización, clase social, estado civil, tipo de convivencia) y con otras características de los participantes (tipo de financiación en prestación farmacéutica, existencia o no de incapacidad temporal y frecuentación de consultas de medicina de familia).

Considerando que no existe un sistema *gold standard* que sea sencillo y del todo fiable<sup>13</sup> para medir el cumplimiento, se utilizó el recuento de comprimidos para clasificar a los sujetos como cumplidores e incumplidores y para conocer los factores relacionados con el incumplimiento. Los sujetos que abandonaron la medicación se consideraron incumplidores, analizándose como incumplidores hasta la última visita realizada. El resto de abandonos se analizaron hasta la última visita a la que acudieron, considerando la condición de incumplidor desde el momento en el que se detectó. Se consideró como cumplidor si no incumplió el tratamiento hasta la visita de la que disponemos datos del sujeto.

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



**Esquema general del estudio:** Estudio observacional longitudinal y prospectivo de sujetos mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con fármacos antidepresivos.

## Resultados

La edad media fue de 53,3 años (DE: 16,3). En la [tabla 1](#) se describen las características de los participantes.

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

a las visitas de seguimiento y 5 (2,7%) fueron excluidos por otros motivos (traslado a otros centros, embarazo).

Tras 15 días de iniciado el tratamiento, el 48,5% (IC 95%: 40,6-56,4) no cumplió adecuadamente la prescripción, medida mediante el recuento de comprimidos. En la [tabla 2](#) se muestra la evolución de los porcentajes de incumplimiento durante el seguimiento de los sujetos que acudieron a cada visita, utilizando 4 instrumentos de medida (test Haynes-Sackett, test Morisky-Green, recuento de comprimidos y MEMS). A los 6 meses, de los 167 sujetos en los que se evaluó el cumplimiento al menos en una ocasión no cumplió adecuadamente el tratamiento en alguna de las visitas realizadas (incumplimiento acumulado) el 7,2, el 53,9 y el 34,7%, determinados mediante el test de Haynes, recuento de comprimidos y test de Morisky-Green, respectivamente. Los índices Kappa de concordancia a los 6 meses del test de Haynes-Sackett con el test de Morisky-Green y con el test de recuento de comprimidos fueron de 0,04 (IC 95%: -0,10-0,18) y 0,07 (IC 95%: -0,02-0,17), respectivamente. El índice

**Tabla 1** Características de los participantes

| Características de los participantes                                                                | Total, n = 185 (%) | Evaluidos a los 6 meses, n = 98 (%) | No evaluados a los 6 meses, n = 87 (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Sexo</b>                                                                                         |                    |                                     |                                        |
| Hombres                                                                                             | 38 (20,5)          | 20 (20,4)                           | 18 (20,7)                              |
| Mujeres                                                                                             | 147 (79,5)         | 78 (79,6)                           | 69 (79,3)                              |
| <b>Edad (años)</b>                                                                                  |                    |                                     |                                        |
| < 45                                                                                                | 58 (31,4)          | 29 (29,6)                           | 29 (33,3)                              |
| 45-65                                                                                               | 70 (37,8)          | 33 (33,7)                           | 37 (42,5)                              |
| ≥ 65                                                                                                | 57 (30,8)          | 36 (36,7)                           | 21 (24,1)                              |
| <b>Estado civil</b>                                                                                 |                    |                                     |                                        |
| Casados o unión estable                                                                             | 127 (68,6)         | 69 (70,4)                           | 59 (67,8)                              |
| Solteros, viudos o divorciados                                                                      | 58 (31,4)          | 29 (29,6)                           | 28 (32,2)                              |
| <b>Nivel de instrucción</b>                                                                         |                    |                                     |                                        |
| Analfabeto o solo lee y escribe                                                                     | 51 (27,6)          | 34 (34,7)                           | 17 (19,5)                              |
| Estudios primarios                                                                                  | 81 (43,8)          | 39 (39,8)                           | 42 (48,3)                              |
| Estudios secundarios                                                                                | 25 (13,5)          | 11 (11,2)                           | 14 (16,1)                              |
| Estudios medios o superiores                                                                        | 28 (15,1)          | 14 (14,3)                           | 14 (16,1)                              |
| <b>Clase social basada en ocupación ejercida la mayor parte de su vida</b>                          |                    |                                     |                                        |
| Clases I, II, III y IV <sup>a</sup>                                                                 | 115 (62,2)         | 56 (57,1)                           | 60 (69,0)                              |
| Clases IVb, V y VI <sup>b</sup>                                                                     | 70 (37,8)          | 42 (42,9)                           | 27 (31,0)                              |
| <b>Tipo de convivencia</b>                                                                          |                    |                                     |                                        |
| Vive solo                                                                                           | 12 (6,5)           | 8 (8,2)                             | 4 (4,6)                                |
| En pareja                                                                                           | 78 (42,2)          | 38 (38,8)                           | 40 (46,0)                              |
| En pareja con más familia (hijos y/o mayores)                                                       | 73 (39,4)          | 37 (37,7)                           | 36 (41,4)                              |
| Otros (con hijos mayores, solo con hijos, otros)                                                    | 22 (11,9)          | 15 (15,3)                           | 7 (8,0)                                |
| <b>Morbilidad</b>                                                                                   |                    |                                     |                                        |
| Sin enfermedad crónica                                                                              | 46 (24,9)          | 24 (24,5)                           | 22 (25,3)                              |
| Una a 2 enfermedades crónicas                                                                       | 73 (39,5)          | 36 (36,7)                           | 37 (42,5)                              |
| Tres o más enfermedades crónicas                                                                    | 66 (35,6)          | 38 (38,8)                           | 28 (32,2)                              |
| <b>Consumo de otros fármacos no antidepresivos</b>                                                  |                    |                                     |                                        |
| Sin consumo de otros fármacos                                                                       | 47 (25,4)          | 22 (22,4)                           | 25 (28,7)                              |
| Consumo diario de uno a 3 fármacos                                                                  | 92 (49,7)          | 46 (46,9)                           | 46 (52,9)                              |
| Consumo diario de 4 o más fármacos                                                                  | 46 (24,9)          | 30 (30,6)                           | 16 (18,4)                              |
| <b>Antecedentes de trastornos depresivos</b>                                                        |                    |                                     |                                        |
| Sin antecedentes                                                                                    | 85 (45,9)          | 44 (44,9)                           | 41 (47,1)                              |
| Con antecedentes                                                                                    | 100 (54,1)         | 54 (55,1)                           | 46 (52,9)                              |
| <b>Consumo previo de fármacos antidepresivos</b>                                                    |                    |                                     |                                        |
| Sin consumo previo                                                                                  | 109 (58,9)         | 55 (56,1)                           | 54 (62,1)                              |
| Con consumo previo                                                                                  | 65 (35,1)          | 36 (36,7)                           | 29 (33,3)                              |
| NS/NC                                                                                               | 11 (6,0)           | 7 (7,2)                             | 4 (4,6)                                |
| <b>Tipo de financiación de la prestación farmacéutica</b>                                           |                    |                                     |                                        |
| Pensionista                                                                                         | 69 (37,3)          | 44 (44,9)                           | 25 (28,7)                              |
| No pensionista                                                                                      | 116 (62,7)         | 53 (55,1)                           | 61 (71,3)                              |
| <b>Número de visitas a consulta de medicina de familia en 3 meses previos al inicio del estudio</b> |                    |                                     |                                        |
| Menos de 4 visitas                                                                                  | 102 (55,1)         | 48 (49,0)                           | 54 (62,1)                              |
| Cuatro o más visitas                                                                                | 83 (44,9)          | 50 (51,0)                           | 33 (37,9)                              |
| <b>Seguimiento de tratamiento psicoterápico concomitante</b>                                        |                    |                                     |                                        |
| Sí                                                                                                  | 24 (13,0)          | 12 (12,2)                           | 12 (13,8)                              |
| No                                                                                                  | 161 (87,0)         | 86 (87,8)                           | 75 (86,2)                              |

Tabla 1 (continuación)

| Características de los participantes                            | Total, n = 185 (%) | Evaluados a los 6 meses, n = 98 (%) | No evaluados a los 6 meses, n = 87 (%) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>Situación de incapacidad temporal</i>                        |                    |                                     |                                        |
| Sí                                                              | 20 (10,9)          | 8 (8,2)                             | 12 (13,8)                              |
| No                                                              | 164 (89,1)         | 89 (91,8)                           | 75 (86,2)                              |
|                                                                 | Media (DE)         | Media (DE)                          | Media (DE)                             |
| <i>Puntuación escala de Hamilton al incorporarse al estudio</i> | 15,2 (5,8)         | 15,6 (5,9)                          | 14,9 (5,7)                             |
| <i>Puntuación escala Montgomery-Asberg al incorporarse</i>      | 20,8 (9,3)         | 21,2 (9,3)                          | 20,4 (9,4)                             |

NS/NC: no sabe o no contesta.

<sup>a</sup> Directivos, funcionarios, profesionales liberales, técnicos superiores, cuadros y mandos intermedios, administrativos, personal de los servicios de protección y seguridad y trabajadores manuales cualificados.

<sup>b</sup> Trabajadores manuales semicualificados o no cualificados (de la industria, comercio, servicios y sector primario) y amas de casa.

Kappa de concordancia entre el recuento de comprimidos y el test de Morisky-Green fue de 0,20 (IC 95%: -0,06-0,30).

Los antidepresivos utilizados más frecuentemente fueron citalopram (20,1%), paroxetina (18,9%), escitalopram (18,9%) y sertralina (18,2%). El 10,1% consumieron antidepresivos tricíclicos. El tratamiento fue prescrito por el médico de familia en el 88,1% de casos, y en el 10,8% por el psiquiatra. El 38,4% (IC 95%: 31,1-45,7) manifestó algún efecto secundario relacionado con los antidepresivos durante todo el seguimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (31,81%) (tabla 3). Se realizó alguna modificación del tratamiento prescrito (dosis, tipo de fármaco o ambos) en el 34,1% (IC 95%: 27,0-41,2) de los participantes, sustituyendo únicamente el tipo de medicamento en el 16,8% de sujetos.

Se observó una menor edad media en los sujetos que no cumplieron el tratamiento que en los cumplidores ( $p = 0,03$ ). En la tabla 4 se muestra el análisis bivalente entre las diferentes variables e incumplimiento terapéutico, determinado mediante el método de recuento de comprimidos.

Al realizar un ajuste estadístico mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando como variable dependiente la presencia de incumplimiento terapéutico, determinado mediante el método de recuento de comprimidos, las variables relacionadas con incumplimiento fueron menor edad en años, nivel de escolarización inferior a estudios secundarios, prestación farmacéutica como pensionista, no recibir tratamiento psicoterápico concomitante,

consumir un menor número de fármacos no antidepresivos y frecuentación inferior a 4 visitas a la consulta del médico de familia en los 3 meses previos al inicio del estudio (tabla 5). Se analizaron los 167 sujetos en los que se evaluó el cumplimiento al menos en una ocasión.

## Discusión

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

Por otra parte, los porcentajes de cumplimiento fueron diferentes en función del método de medida utilizado. Estos resultados son coincidentes con los de estudios previos, que también mostraron distintas cifras de adherencia con cada método<sup>20,21</sup> y pobres o moderados índices de concordancia<sup>20,22</sup>. Excepto con el test de Haynes-Sackett, durante todo el seguimiento los porcentajes de incumplimiento determinados mediante los otros 3 métodos oscilan entre el 30 y el 50%, que son similares a los de estudios previos<sup>23-25</sup>. En todas las visitas la mayor coincidencia de los porcentajes de incumplimiento se observó entre los determinados mediante el recuento de comprimidos y los MEMS, señalándose por algunos autores que este último es el que se recomienda usar siempre que sea posible<sup>21</sup>.

Nuestros resultados respecto al porcentaje de incumplidores son comparables a los de otros estudios realizados

**Tabla 2** Evolución del cumplimiento terapéutico de los sujetos que continúan en el estudio en cada una de las visitas mediante los diferentes métodos de medida utilizados

| Método de medida                                 | Visita 15 días (n = 167)<br>% <sup>a</sup> (IC 95%) | Visita 1 mes (n = 155)<br>% <sup>a</sup> (IC 95%) | Visita 3 meses<br>(n = 129) % <sup>a</sup> (IC 95%) | Visita 6 meses<br>(n = 98) % <sup>a</sup> (IC 95%) |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Test de Haynes-Sackett                           | 6,0 (2,1-9,9)                                       | 6,5 (2,3-10,6)                                    | 5,4 (1,1-9,7)                                       | 5,1 (1,7-11,5)                                     |
| Recuento de comprimidos                          | 48,5 (40,6-56,4)                                    | 49,0 (40,8-57,2)                                  | 52,7 (43,7-61,7)                                    | 46,9 (36,5-57,3)                                   |
| Cuestionario de Morisky-Green                    | 33,5 (26,1-41,0)                                    | 30,3 (22,8-37,9)                                  | 30,2 (21,9-38,5)                                    | 28,6 (19,1-38,0)                                   |
|                                                  | n = 19                                              | n = 19                                            | n = 19                                              | n = 19                                             |
| <b>MEMS (Medication Event Monitoring System)</b> | 38,2 (32,5-43,9)                                    | 51,7 (45,8-57,7)                                  | 51,0 (47,9-54,1)                                    | 49,4 (46,6-52,2)                                   |

<sup>a</sup> Porcentaje de incumplimiento.

**Tabla 3** Distribución de los efectos adversos manifestados por los participantes según la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2) de WONCA

| Tipo de efecto adverso                                                                                         | n  | % <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|
| Náuseas                                                                                                        | 10 | 7,5            |
| Dolor abdominal general                                                                                        | 4  | 3,0            |
| Dispepsia                                                                                                      | 8  | 6,0            |
| Estreñimiento                                                                                                  | 5  | 3,8            |
| Diarrea                                                                                                        | 5  | 3,8            |
| Síntomas de boca (sequedad de boca)                                                                            | 8  | 6,3            |
| Otros signos/síntomas digestivos                                                                               | 2  | 1,4            |
| Cefalea                                                                                                        | 10 | 7,5            |
| Vértigo/vahído («mareo»)                                                                                       | 10 | 7,5            |
| Movimientos involuntarios anormales                                                                            | 7  | 5,2            |
| Sensación de ansiedad                                                                                          | 5  | 3,8            |
| Sensación de irritabilidad                                                                                     | 5  | 3,8            |
| Trastornos del sueño (insomnio)                                                                                | 7  | 5,2            |
| Otros síntomas psicológicos/mentales (somnolencia)                                                             | 11 | 8,3            |
| Disminución del deseo sexual y otros síntomas función sexual                                                   | 7  | 5,2            |
| Disuria y otros síntomas aparato urinario                                                                      | 2  | 1,4            |
| Síntomas aparato endocrino, metabolismo y nutrición (aumento o disminución del apetito, aumento de peso)       | 5  | 3,8            |
| Síntomas generales, inespecíficos (malestar, cansancio, sensación de enfermedad, problemas de sudoración. . .) | 18 | 13,5           |
| Otros síntomas de otros aparatos (caída de pelo, aumento de la presión arterial, prurito, dolor muscular)      | 4  | 3,0            |

<sup>a</sup> Proporción de cada efecto secundario respecto al total de los mismos.

**Tabla 4** Análisis bivalente entre el grupo de sujetos que cumplieron adecuadamente el tratamiento antidepresivo y el de incumplidores, determinando el cumplimiento mediante el método de recuento de comprimidos. Se incluyen todos los sujetos en los que se realizó al menos una evaluación del cumplimiento (n = 167)

| Variables                                                         | Grupo de cumplidores,<br>n = 77 (%) | Grupo de incumplidores,<br>n = 90 (%) | p                    |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------|
| Sexo (mujeres)                                                    | 61 (79,2)                           | 71 (78,9)                             | NS                   |       |
| Estado civil (casados o con unión estable)                        | 58 (74,7)                           | 61 (67,8)                             | NS                   |       |
| Nivel de instrucción con estudios primarios o inferior            | 56 (74,0)                           | 61 (66,7)                             | NS                   |       |
| Clase social (I, II, III y IVa)                                   | 48 (62,7)                           | 57 (63,2)                             | NS                   |       |
| Con antecedentes de trastornos depresivos                         | 40 (51,9)                           | 49 (54,4)                             | NS                   |       |
| Con consumo previo de antidepresivos                              | 28 (40,09)                          | 31 (35,6)                             | NS                   |       |
| Prescripción realizada por el médico de familia                   | 70 (90,9)                           | 76 (84,4)                             | NS                   |       |
| Con presencia de algún efecto adverso                             | 28 (36,4)                           | 41 (45,6)                             | NS                   |       |
| Cambio de antidepresivo o de dosis durante el seguimiento         | 26 (33,8)                           | 36 (40,4)                             | NS                   |       |
| Prestación farmacéutica como pensionista                          | 29 (37,7)                           | 31 (34,4)                             | NS                   |       |
| No recibir tratamiento psicoterápico concomitante                 | 70 (90,9)                           | 73 (82,0)                             | NS                   |       |
| Menos de 3 visitas al médico de familia en los últimos 3 meses    | 17 (25,4)                           | 38 (57,6)                             | < 0,001              |       |
| Presentar menos de 3 problemas de salud                           | 36 (46,8)                           | 24 (26,7)                             | 0,007                |       |
| Consumir menos de 4 fármacos no antidepresivos                    | 45 (58,4)                           | 66 (73,3)                             | 0,042                |       |
|                                                                   | Media (DE)                          | Media (DE)                            | Dif. medias (IC 95%) | p     |
| Edad (años)                                                       | 55,6 (15,4)                         | 50,3 (15,5)                           | 5,3 (0,5-10,0)       | 0,030 |
| Puntuación escala de Hamilton al incorporarse al estudio          | 15,5 (5,9)                          | 15,5 (5,7)                            | 0,01 (-1,8-1,8)      | NS    |
| Puntuación escala de Montgomery-Asberg al incorporarse al estudio | 22,3 (8,5)                          | 20,3 (10,0)                           | 2,0 (-0,9-4,8)       | NS    |

NS: no significativo.

**Tabla 5** Variables incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox para incumplimiento terapéutico con fármacos antidepresivos (n = 167)

| Variables                                                                                                       | Coefficiente B | Wald  | p     | HR     | IC 95%       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------|--------|--------------|
| Menor edad en años                                                                                              | 0,059          | 8,899 | 0,003 | 1,061  | 1,020-1,103  |
| Nivel de educación con estudios primarios o inferior                                                            | 0,859          | 4,163 | 0,041 | 2,362  | 1,034-5,392  |
| Prestación farmacéutica como pensionista                                                                        | 2,034          | 8,877 | 0,003 | 7,644  | 2,006-29,135 |
| No recibir tratamiento psicoterápico concomitante                                                               | 1,066          | 5,956 | 0,015 | 2,905  | 1,234-6,839  |
| Consumir un menor número de fármacos no antidepresivos                                                          | 0,198          | 4,499 | 0,034 | 1,2018 | 1,015-1,463  |
| Frecuentación $\leq 3$ visitas a la consulta del médico de familia en los 3 meses previos al inicio del estudio | 0,726          | 5,894 | 0,015 | 2,067  | 1,150-3,714  |

en atención primaria en otros países tras 6 meses de seguimiento<sup>5,14,24-27</sup>, si tenemos en cuenta tanto los obtenidos mediante el recuento de comprimidos como con el de Morisky-Green. Los peores índices de acuerdo y los resultados de incumplimiento más diferentes correspondieron al test de Haynes, lo que puede deberse a que es un método fiable si el paciente se declara no cumplidor<sup>3</sup>. Considerando que tanto el test de Haynes como el de Morisky son autocorrelacionados, los resultados obtenidos mediante ellos podrían estar más influidos por un posible sesgo de información que los del recuento de comprimidos, aunque este también es alterable por parte del paciente. Por tanto, aunque el cuestionario de Morisky-Green es una herramienta útil en la práctica clínica<sup>3</sup>, posiblemente los resultados obtenidos mediante recuento de comprimidos se aproximen más a la realidad de nuestros pacientes.

Diferentes estudios sobre factores relacionados con cumplimiento de antidepresivos se han centrado únicamente en algunas características sociodemográficas, sin ocuparse de otros posibles factores relacionados<sup>20</sup>. En nuestro caso se ha analizado un elevado número de factores, encontrando relación entre el incumplimiento y la edad, el nivel de escolarización y otras características de los participantes, como consumir menor número de fármacos, ser pensionista o frecuentar en menos ocasiones la consulta del médico de familia. La magnitud de esta relación (HR) ha sido diferente para estas variables, con intervalos de confianza más amplios para alguna de ellas. Respecto a la edad, los resultados son coincidentes con los de estudios previos<sup>8,24,27</sup>, mostrando una relación entre la presencia de incumplimiento y una menor edad. En cuanto al nivel educativo, son similares a los del estudio de Burra et al.<sup>28</sup>, que relacionó un menor nivel con una inferior probabilidad de cumplimiento. También existen estudios previos que han relacionado la condición de pensionista con el incumplimiento<sup>25</sup>.

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

Como en otros estudios<sup>27</sup>, la mayoría de participantes consumieron inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, lo que podría explicar algunos resultados sobre la aparición de efectos adversos o su asociación con la adherencia terapéutica. Así, a diferencia de estudios previos<sup>10</sup>, aunque un tercio de participantes refirieron algún tipo de

efecto secundario, no se mostró relación entre su presencia y el incumplimiento, posiblemente porque la mayoría de efectos referidos fueron de carácter leve. También podría explicarse por el porcentaje de sujetos con cambios del tratamiento, si bien en la mayoría únicamente se modificó la dosis.

La proporción de pacientes que abandonaron durante el seguimiento puede ser una limitación del estudio, pudiendo influir en el porcentaje de cumplimiento observado. Además, es posible que un alto porcentaje de abandonos pudiera corresponder a incumplidores, incrementándose el porcentaje de incumplimiento. Sin embargo, esto no sería aplicable para los pensionistas, pues se observó asociación entre la condición de pensionista y la presencia de incumplimiento, aunque existió una proporción superior de pensionistas en el grupo de participantes que completaron los 6 meses de seguimiento. Por otra parte, esta proporción de abandonos es habitual en estudios sobre duración del tratamiento antidepresivo<sup>29,30</sup>. Por tanto, no siempre podríamos asumir que incumple el que abandona el seguimiento. Otra posible limitación podría ser el hecho de que los pacientes se sintieron observados y la influencia en su comportamiento. En este estudio se han usado únicamente métodos cuantitativos para medir el incumplimiento, y no otros métodos como modelos conductuales o de creencias que informarían sobre variables diferentes a las consideradas. Por último, los parámetros utilizados en el cálculo del tamaño muestral han ocasionado que los intervalos de confianza resulten amplios, lo que es importante principalmente para el análisis descriptivo.

Es recomendable la realización de futuros estudios sobre incumplimiento y sus factores asociados que utilicen todos los tipos de modelos conocidos para detectar a los pacientes con mayor riesgo de presentarlo<sup>31</sup>. Según la guía NICE<sup>3</sup>, la adherencia debería evaluarse de forma rutinaria siempre que se prescriba o revise la medicación; por tanto, la medición del cumplimiento debería formar parte de la práctica clínica. Además son necesarios estudios adicionales sobre satisfacción con el tratamiento antidepresivo y sobre las estrategias dirigidas a mejorar el cumplimiento del tratamiento<sup>23</sup>.

En conclusión, entre un tercio y la mitad de los pacientes que toman antidepresivos en atención primaria no cumplen adecuadamente ese tratamiento desde el inicio de su prescripción al cabo de 6 meses de seguimiento. Aunque se trata de un porcentaje elevado de incumplidores, no es superior al

observado en el mismo ámbito en otros países. Se han identificado sus factores asociados, observando que se relacionan con características sociodemográficas, con el consumo de otros fármacos y con otras características de los pacientes, como el tipo de financiación en la prestación farmacéutica y la frecuentación de las consultas de atención primaria.

### Lo conocido sobre el tema

- El cumplimiento deficiente del tratamiento antidepresivo ocasiona repercusiones negativas en la evolución de la enfermedad.
- No existe un método *gold standard* para medir el cumplimiento farmacológico que sea sencillo y del todo fiable.
- Existen diferentes factores relacionados con los pacientes que toman antidepresivos que pueden influir en la adherencia al tratamiento.

### Qué aporta este estudio

- Una elevada proporción de los pacientes que toman antidepresivos en atención primaria no cumple adecuadamente el tratamiento desde las primeras semanas de su prescripción.
- Se han identificado los factores condicionantes de la adherencia a antidepresivos que se relacionan con diferentes aspectos de los pacientes, como sus características sociodemográficas, el consumo de otros fármacos, su condición de pensionista o la frecuentación a la consulta de su médico de familia.

### Financiación

La realización de este estudio ha sido posible gracias a la ayuda a la investigación concedida por la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha (Resolución de 30 de diciembre de 2008, referencia PI-2008/43, Diario Oficial de Castilla-La Mancha n.º 4, de fecha 8 de enero de 2009) y a la contribución de Lundbeck España S.A.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

La colaboración entre el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) y la Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria (SCAMFYC) permitió la elaboración del proyecto de este estudio.

La contribución de Lundbeck se utilizó para gratificar a los profesionales de enfermería que recogieron los datos y se realizó a través de una donación a la Gerencia de Atención Primaria de Albacete, que gestionó la ayuda y contó con la aprobación de los responsables del Servicio de Salud de

Castilla-La Mancha. En el presupuesto del proyecto aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Albacete figuraba una cantidad para este fin cuando se solicitó la beca a la referida Fundación, pero la cantidad concedida mediante esa beca, obtenida por vía competitiva, no permitía esa gratificación.

### Anexo 1. Componentes del Grupo ADSCAMFYC

Fernando Andrés Pretel, Juan Miguel Armero Simarro, Rosa Armero Martínez, Francisco Javier Arribas Aguirregaviria, Candelaria Ayuso Raya, Clotilde Boix Grass, Jesús Buendía Bermejo, Ramona Campos Rosa, Silvia Darías Valenciano, Rocío Pilar EliceGUI Molina, Mariano Esbri Víctor, Francisco Escobar Rabadán, Ana Rus Galindo Carreño, Eva Facundo Becerra, Damaris Gómez Pimpollo, María Dolores González Céspedes, Enrique González Hidalgo, Carlota Ibáñez Guardiola, Ángeles Lloret Callejo, Marta Lucas Pérez-Romero, Javier Lucas Pérez-Romero, Alejandro Manjavacas Garrido, Inmaculada Marín Jara, Belén Martín Águeda, Carmen Martínez Gallardo, Miriam Martínez Ramírez, Josefina Monedero la Orden, Julio Montoya Fernández, Beatriz Navarro Bravo, Joseba Rabanales Sotos, María Dolores Retuerta García, Estrella Rivas Nieto, Adoración Romero Sáez, Julián Pedro Ruano Venceslá, Ignacio Sánchez Barranco, María José Simarro Herráez, Juan Manuel Téllez Lapeira, María Isabel Tofiño González.

### Bibliografía

1. Stafford RS, MacDonald EA, Finkelstein SN. National Patterns of Medication Treatment for Depression, 1987 to 2001. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3:232-5.
2. Grupo de trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan nacional para el SNS de IMSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2008 [consultado 10 May 2012]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_424\\_Dep\\_Adult\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_compl.pdf)
3. National Collaborating Centre for Primary Care: Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence London: NICE; 2009 [consultado 5 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=14342>
4. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006;163:101-8.
5. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe P, Boulanger B, de Bie J, de Troyer W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:30-3.
6. Nantz E, Liu-Seifert H, Skljarevski V. Predictors of premature discontinuation of treatment in multiple disease states. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:31-43.
7. Bosworth HB, Voils CI, Potter GG, Steffens DC. The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:129-34.
8. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gasquet I, Kovess V, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord*. 2008;110:84-93.

9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
10. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2002;180:104–9.
11. Bousoño M, Fernández JM, Bobes J. Manifestaciones clínicas de los trastornos depresivos. En: Bobes García J, Bousoño García M, Calcedo Barba A, González García-Portilla MP, editores. *Trastornos de ansiedad y trastornos depresivos en Atención Primaria*. Barcelona: Masson; 2000. p. 19–33.
12. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: The value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:166–71.
13. Vermeire E, Hearnshaw H, van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: Three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26:331–42.
14. Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Ktulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: Older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2008;22:963–73.
15. Sackett DL, Snow JC. The Magnitude of Compliance and Non-compliance. *Compliance in Health Care*. Baltimore: Johns Hopkins; 1979.
16. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2:757–64.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-report measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
18. Ramos-Brieva JA, Cordero A. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1986;14:324–34.
19. Martínez R, Bourgeois M, Peyre F, Lobo A. Estudio de la validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1991;11:9–14.
20. Lee MS, Lee HY, Kang SG, Yang J, Ahn H, Rhee M, et al. Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *J Affect Disord*. 2010;123:216–21.
21. Jonsdottir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: Relation between self-reports and serum level. *Psychopharmacology*. 2010;30:169–75.
22. Shi L, Koleva Y, Fonseca V, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:1097–107.
23. Oller-Canet S, Fernández-San Martín MI, García-Lecina R, Castro-Rodríguez JL, Font-Canal T, Lacasta-Tintorer D, et al. ¿Toman los pacientes deprimidos el tratamiento prescrito? Estudio descriptivo sobre el cumplimiento del tratamiento anti-depresivo. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39:288–93.
24. Bambaue KZ, Soumerai SB, Adams AS, Zhang F, Ross-Degnan D. Provider and patient characteristics associated with antidepressant nonadherence: The impact of provider specialty. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:867–73.
25. Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Sondergaard J, Gram LF, Krastrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: Association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract*. 2004;2:623–9.
26. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE. Discontinuation of use and switching of antidepressants: Influence of patient-physician communication. *JAMA*. 2002;288:1403–9.
27. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care*. 2007;45:363–9.
28. Burra TA, Chen E, McIntyre RS, Grace SL, Blackmore ER, Stewart DE. Predictors of self-reported antidepressant adherence. *Behav Med*. 2007;32:127–34.
29. Burton C, Anderson N, Wilde K, Simpson CR. Factors associated with duration of new antidepressant treatment: Analysis of a large primary care database. *Br J Gen Pract*. 2012;62:104–12.
30. Milea D, Guelfucci F, Ennakhl NB, Toumi M, Auray JP. Antidepressant monotherapy: A claims database analysis of treatment changes and treatment duration. *Clin Ther*. 2010;32:2057–72.
31. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord*. 1997;43:27–39.