



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

### Adhesión a los tratamientos: un punto crítico

Guillermo Bastida\*, Cristina Sánchez Montes y Mariam Aguas

*Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia, España*

#### PALABRAS CLAVE

Adhesión al  
tratamiento;  
Colitis ulcerosa;  
Enfermedad  
inflamatoria intestinal

#### KEYWORDS

Treatment adherence;  
Ulcerative colitis;  
Inflammatory bowel  
disease

**Resumen** Un porcentaje importante de pacientes no siguen las recomendaciones recibidas del personal sanitario. Este hecho repercute en el manejo de enfermedades crónicas, ya que afecta a la eficacia de las intervenciones y a los costes de la enfermedad. La falta de adhesión es multidimensional y está influida por múltiples factores que es importante conocer. Hay múltiples herramientas para mejorar la adhesión, como simplificar la toma de la medicación, pero ninguna es eficaz de forma aislada. Una forma de actuar sobre la falta de adhesión es conocer las barreras de los pacientes hacia la medicación e involucrarlos en la toma de decisiones. La colitis ulcerosa (CU) es una situación de riesgo para la falta de adhesión. Una mala adhesión en pacientes con CU se correlaciona con un peor control de la enfermedad (eficacia del fármaco) y con unos costes mayores. Al igual que en otras enfermedades crónicas, las causas que se asocian a una mala adhesión son múltiples como algunos factores psicosociales, la relación médico-paciente o los prejuicios de los pacientes hacia la medicación. Debemos recomendar una única dosis de 5ASA a nuestros pacientes, ya que es igual de efectiva y segura, si bien como única acción no parece mejorar la adhesión. Conocer la magnitud del problema y desarrollar herramientas para involucrar al paciente en la toma de decisiones es crucial para mejorar la adhesión de nuestros pacientes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Treatment adherence: a key element

**Abstract** A substantial percentage of patients fail to follow health professionals' recommendations, which affects the management of chronic diseases, reducing the effectiveness of therapeutic interventions and increasing the costs of the disease. Lack of adherence is a multidimensional phenomenon and is influenced by numerous factors that should be identified. A multiplicity of measures is available to improve adherence, such as simplifying treatment administration, but none of these measures is effective when used alone. One way of tackling lack of adherence is by identifying patients' barriers to medication and involving them in decision making. Ulcerative colitis (UC) poses a risk for lack of treatment adherence. In this disease, poor adherence correlates with poor disease control (drug effectiveness) and with higher costs. As in other chronic diseases, the causes associated with poor adherence are multiple, including psychosocial factors, the physician-patient relationship and patients' prejudices toward medication. A single dose

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guille.bastida@gmail.com (G. Bastida).

of aminosalicylates (5-ASA) should be recommended, as this dose is as safe and effective as other regimens. However, by itself, this recommendation does not seem to improve adherence. Identifying the scale of the problem and developing strategies to involve the patient in decision making is crucial to improve treatment adherence.  
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica que afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes que la presentan, en muchos casos en edades tempranas de la vida. Para modificar su evolución disponemos hoy de numerosos fármacos, muchos de ellos no exentos de efectos adversos. Una vez que conocemos la eficacia de un fármaco en un ensayo clínico, nos entusiasmos con su posible utilidad en nuestros pacientes, sin tener en cuenta que lo primero que tiene que hacer un paciente para que el fármaco recomendado tenga éxito es tomarse la medicación a la dosis óptima. Esta circunstancia marca la efectividad de los distintos fármacos en el mundo real, donde una proporción importante de los pacientes no va a tomarse la medicación de forma adecuada, ya sea de manera voluntaria o involuntaria. Las causas de una mala adhesión son múltiples y en ocasiones complejas, pero es importante tener en cuenta que la adhesión a un tratamiento prescrito o a una recomendación sobre el estilo de vida (ejercicio físico, abandono del tabaco, dieta, etc.) es un hecho frecuente y un punto crítico en el manejo de enfermedades crónicas, ya que la falta de adhesión no sólo influye en el fracaso, sino que afecta en ocasiones a la mortalidad y a los costes del tratamiento<sup>1</sup>.

Los pacientes con EII están en un escenario propicio para una mala adhesión, por lo que es importante reconocerla y tener herramientas para ayudar al paciente a mejorarla. En esta revisión se tratarán distintos temas relacionados con la adhesión como su concepto, magnitud, importancia o factores asociados. Asimismo, se nos proporciona una visión crítica de las distintas herramientas de que disponemos para poder mejorar la adhesión de nuestros pacientes y, por tanto, mejorar su salud que es nuestra misión principal.

## Concepto de adhesión al tratamiento

La adhesión a un tratamiento puede definirse de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud como el grado en el que el comportamiento de una persona, tomando una medición, siguiendo una dieta o ejecutando cambios en el estilo de vida se corresponde con el acordado con alguno de los profesionales sanitarios involucrados en su cuidado<sup>2</sup>.

El término de adhesión es multidimensional, de tal manera que el paciente puede tener una buena adhesión al tratamiento farmacológico pautado, pero no a otros aspectos del tratamiento, como puede ser recomendaciones sobre el estilo de vida. Así, por ejemplo, el paciente puede tener una buena adhesión a la dieta pero una mala adhesión al ejercicio físico recomendado o al consejo recibido sobre su hábito tabáquico.

El término adhesión se prefiere al de cumplimiento, ya que éste sugiere una aceptación pasiva por parte del paciente de las recomendaciones dadas. El concepto de adhesión involucra tanto al paciente como al médico, quienes colaboran para conseguir un objetivo común. Se comprende, por tanto, que las decisiones médicas han de tener en cuenta por un lado quién es el paciente y qué necesita un determinado paciente.

Es importante también comprender que el término adhesión no se centra exclusivamente en el paciente ni el médico que lo atiende, sino que implica en su definición a todo el personal involucrado su cuidado, como el personal de enfermería, que cada día está más implicado en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Hay distintos tipos de falta de adhesión, voluntaria e involuntaria. La falta de adhesión voluntaria es la que produce de forma consciente y deliberada, de tal manera que el paciente decide no tomar la medicación o no seguir las recomendaciones recibidas. Esta falta de adhesión puede estar en relación con el miedo a los efectos secundarios (p. ej., la ganancia ponderal de los esteroides o el recelo a los efectos secundarios de los inmunosupresores) o bien por la falta de confianza en la efectividad del medicamento prescrito<sup>3</sup>. La falta de adhesión involuntaria es la que se produce por despiste o por olvido. La causa es diferente, por lo que la forma de abordar los dos tipos de falta de adhesión será diferente.

Un punto importante es cómo cuantificar la adhesión. Es importante tener en cuenta que no existe un método que se considere como patrón de oro para valorar la adhesión<sup>4</sup>. Los métodos de que disponemos para cuantificar la adhesión pueden clasificarse en directos e indirectos. Los métodos directos consisten en valorar el fármaco o alguno de sus metabolitos en sangre u orina. Estos métodos son caros y molestos para el paciente, aunque en algunas enfermedades, como en la epilepsia o en pacientes tratados con ciclosporina por un brote grave colitis ulcerosa (CU), es habitual monitorizar los niveles de fármaco. Hay múltiples métodos indirectos, como preguntar directamente al paciente, contar los comprimidos, valorar la retirada de medicación en la farmacia, la utilización de cuestionarios o la valoración de algunos marcadores indirectos, como monitorizar el volumen corpuscular medio en los pacientes que estén en tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina. Los métodos indirectos son fáciles de realizar y sencillos, pero tienen el inconveniente de ser fácilmente modificables ya sea por el paciente o por otras circunstancias. Así, una adhesión autodefinida del 100% en pacientes en tratamiento con aminosalicilatos puede contrastar con que más de un 10% de los pacientes tienen ausencia total de metabolitos de mesalazina en orina o en la sangre<sup>5</sup>.

Recientemente, se ha validado un cuestionario sencillo con 8 ítems, Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8),

en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>6</sup>. Este cuestionario, inicialmente diseñado para utilizar en pacientes con hipertensión arterial, se mostró como una herramienta útil para identificar a pacientes con una mala adhesión al tratamiento. Actualmente, este cuestionario no está validado al castellano por lo que no puede ser utilizado. Un hecho que llama la atención en este estudio es que los médicos tendieron a sobrevalorar la adhesión de los pacientes, lo que refuerza la idea que hay tener en mente que la falta de adhesión es un hecho frecuente y hay que investigarla sistemáticamente.

### Magnitud, importancia y factores asociados con la falta de adhesión

Los porcentajes de adhesión son típicamente más altos en aquellos pacientes con patologías agudas en comparación con los que tienen enfermedades crónicas, en los que llegan a ser muy bajos, sobre todo a partir de los 6 meses de tratamiento<sup>7</sup>. Un ejemplo que ilustra esta afirmación es la adhesión en los pacientes que están en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, en los que casi la mitad de los pacientes abandonan la medicación a los 6 meses de tratamiento<sup>8</sup>. Por el contrario, en los ensayos clínicos los porcentajes de adhesión son mayores posiblemente en relación con la selección y la atención recibida por los pacientes<sup>9</sup>. Incluso, los pacientes mejoran su adhesión al tratamiento los 5 días previos a una cita con el médico, lo que se denomina adhesión de bata blanca<sup>10</sup>.

No hay un consenso sobre lo que se considera una buena adhesión al tratamiento; en algunas enfermedades se considera una buena adhesión cuando se toma más del 80% de la dosis, mientras que otras patologías se considera obligatorio tomar al menos el 95% de la medicación, sobre todo en aquellas enfermedades graves en las que la falta de adhesión tenga peligrosas consecuencias para el paciente o para la sociedad, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Es importante recordar que la falta de adhesión al tratamiento no sólo repercute en el paciente (empeoramiento de su salud, incremento de la mortalidad), sino que también conlleva un incremento en los costes sanitarios directos e indirectos<sup>11</sup>.

Para mejorar la adhesión es importante comprender los motivos por los que se produce. Por tanto, el primer paso para valorar la falta de adhesión es comprender las expectativas, la percepción y las barreras que dificultan al paciente para llevar una correcta adhesión al tratamiento pautado<sup>12</sup>. También es importante conocer los factores que se asocian a una mala adhesión, que incluyen aspectos demográficos, sociales y psicológicos, así como los relacionados con el personal médico, el sistema de salud y los factores relacionados con la enfermedad. En la tabla 1 se resumen los principales factores asociados a una mala adhesión.

### Posibles actuaciones para mejorar la adhesión

Se han propuesto muchas estrategias para mejorar la adhesión, quizá una de las que ha suscitado más interés ha sido

**Tabla 1.** Factores que influyen en una mala adhesión al tratamiento

|   |
|---|
| Factores asociados con mala adhesión:                     |
| Presencia de problemas psicológicos, sobre todo depresión |
| Presencia de trastornos cognitivos                        |
| Tratamiento de enfermedades asintomáticas                 |
| Seguimiento inadecuado                                    |
| Efectos secundarios de la medicación                      |
| Falta de confianza en los beneficios del tratamiento      |
| Mala relación médico-paciente                             |
| Citas perdidas  |
| Complejidad del tratamiento                               |
| Coste del medicamento                                     |

la simplificación de las dosis (un único comprimido una vez al día). Es bien conocido que simplificar la toma de los fármacos mejora la adhesión al tratamiento, sobre todo cuando se aplica otro método como refuerzo, como por ejemplo acortar el número de visitas. En una revisión sistemática de 76 estudios, Claxton et al encontraron que la adhesión era inversamente proporcional al número de tomas<sup>13</sup>. Esta diferencia fue estadísticamente significativa cuando comparaban una única toma con 3 o 4 tomas al día; sin embargo, el estudio no encontró diferencia entre 1 y 2 tomas al día.

Además de esta estrategia sencilla, se han propuesto otras muchas acciones para mejorar la adhesión. En este sentido, una revisión sistemática de la Cochrane<sup>14</sup> en la que se valoraron múltiples acciones que pueden ser de utilidad para mejorar la adhesión encontró que, en la mayoría de los casos, las intervenciones analizadas fueron eficaces a corto plazo, pero su efecto no fue consistente entre los distintos estudios. A largo plazo, las intervenciones que resultaron efectivas fueron complejas y no condujeron a mejoras sustanciales en el cumplimiento ni en los resultados del tratamiento.

Recientemente, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha publicado una guía para involucrar a los pacientes en las decisiones sobre los fármacos que se le prescriben y para mejorar su adhesión<sup>15</sup>. En esta revisión se establecen una serie de principios que ayudan a manejar en nuestra práctica clínica la adhesión de los pacientes a los tratamientos pautados:

1. Todos los pacientes deben de ser convenientemente informados e involucrados en el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad de un fármaco o de una modificación en su estilo de vida.
2. El tratamiento debe de ser ajustado a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta sus peculiaridades.
3. Se deben de superar las barreras de comunicación, utilizando un lenguaje comprensible pero dando recomendaciones claras.
4. Hay que tener en cuenta que las creencias y/o las actitudes ante un tratamiento pueden cambiar a lo largo del tiempo.
5. La falta de adhesión es un hecho frecuente y no debe de ser juzgada negativamente.

6. Todos los profesionales deben de estar involucrados en el diálogo con el paciente para mejorar la comunicación.
7. La información que se le proporcione al paciente debe de proporcionarse en lenguaje comprensible.
8. Se debe de realizar una revisión periódica de la medicación y se debe de proporcionar soporte en caso que el paciente no esté siguiendo las recomendaciones.
9. Una vez que se prescribe un fármaco se deben de proporcionar consejos prácticos y herramientas para su sobre su uso correcto.

## Falta de adhesión en la colitis ulcerosa

La CU es una enfermedad en la que se dan varias circunstancias para que exista una mala adhesión al tratamiento: por un lado, es una enfermedad crónica y, por otro lado, en muchas ocasiones se prescriben fármacos para mantener la remisión, es decir, en periodos durante los cuales el paciente está sin síntomas.

### Magnitud e importancia de la adhesión

Los datos disponibles sobre la magnitud de la falta de adhesión en pacientes con EI varían ampliamente en función del método que se utilice para cuantificarla. Por ejemplo, la falta de adhesión expresada por el paciente puede variar entre un 0 y un 90%. Cuando se utilizan métodos objetivos, se demuestra que casi un 50% de los pacientes no toman la medicación tal y como se les prescribió, con más de un 10% de los pacientes con niveles indetectables de fármaco lo que indica una que no se toman la medicación<sup>16</sup>.

Una visión más aproximada de la magnitud de la falta de adhesión se obtiene de la revisión sistemática realizada con 17 estudios que incluyeron 4.322 pacientes<sup>17</sup>. En esta revisión, el porcentaje de falta de adhesión varió entre el 7 y el 72% entre los distintos estudios. La mayoría de los estudios obtuvieron una mala adhesión entre el 30% y el 45%.

En nuestro medio disponemos del estudio llevado a cabo por Fernando Bermejo y su grupo entre 107 pacientes con EI en el que encuentra una falta de adhesión en el 69% de los pacientes<sup>18</sup>. De ellos, el 66% mostró una falta de adhesión involuntaria mientras que el 16% una falta de adhesión voluntaria. El 25% de los pacientes se olvidaron como mínimo una dosis semanal en el último año.

Al igual que otras enfermedades crónicas, la falta de adhesión al tratamiento en la CU tiene implicaciones sobre la efectividad de los fármacos utilizados. Así, la repercusión de la falta de adhesión se puede observar en el estudio clásico de Kane et al<sup>19</sup>, en el que siguió a 99 pacientes consecutivos con CU en tratamiento de mantenimiento con mesalazina. En este estudio se consideró una mala adhesión una toma inferior al 80% de la medicación prescrita. A los 6 meses, el 12% de los pacientes tuvieron recidiva de la enfermedad, todos con mala adhesión al tratamiento. A los 12 meses, 19 (22%) de los 86 pacientes tuvieron recidiva clínica, de ellos 13 (68%) tenían una mala adhesión.

Además de tener mayor riesgo de tener una recaída de su enfermedad, la falta de adhesión al tratamiento se relaciona también con un incremento en la utilización del

sistema de salud y en los costes médicos<sup>20</sup>. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido<sup>21</sup>, la reagudización de la enfermedad multiplicaba por 2 o 3 los costes de la enfermedad en caso de no ser necesario el ingreso. En caso de necesitar ingreso, los costes se incrementaban 20 veces. La influencia de una mala adhesión sobre la evolución de la CU se ha calculado recientemente utilizando un modelo teórico con los datos de un ensayo clínico que comparaba la administración de mesalazina *multimatrix* (MMX) en una única dosis frente a otra formulación de mesalazina<sup>22</sup>. En este modelo, a 5 años, la administración de mesalazina MMX en una única dosis se mostraba como una opción coste-efectiva en casi el 75% de los pacientes.

## Factores asociados con falta de adhesión al tratamiento en la colitis ulcerosa

Al igual que en otras enfermedades crónicas, es importante reconocer los factores de riesgo para una mala adhesión con el fin de diseñar una estrategia. Tal y como se recoge en la tabla 2, se han descrito muchas variables asociadas con una mala adhesión al tratamiento en pacientes con CU. Sin embargo, en la revisión sistemática anteriormente citada<sup>17</sup>, ninguna variable demográfica o clínica se asoció de una forma consistente a una mala adhesión al tratamiento. Tampoco ninguna de las variables relacionadas con el tratamiento (como el número de fármacos o el número de tomas diarias) se relacionaron de manera consistente con la mala adhesión, si bien los pocos estudios que encontraron una relación estadísticamente significativa describen una relación entre una mala adhesión y una mayor complejidad del tratamiento. Por el contrario, los factores psicosociales (depresión, ansiedad u otras enfermedades psiquiátricas) se asociaron a una mala adhesión. En concordancia con lo descrito anteriormente en las recomendaciones NICE para involucrar a los pacientes en las decisiones sobre su tratamiento, el desacuerdo entre médico y paciente se asoció a una mala adhesión en dos de los tres estudios valorados. Asimismo la creencia de los pacientes hacia la medicación (dudas sobre la necesidad o sobre la eficacia, miedo a los efectos secundarios) se asoció a una mala adhesión en tres de cuatro estudios.

**Tabla 2.** Factores relacionados con una mala adhesión en pacientes con colitis ulcerosa

Factores asociados con mal cumplimiento:

- Edad
- Colitis izquierda
- Duración de la enfermedad
- Trabajo a tiempo completo
- Más de 4 medicaciones concomitantes
- Género masculino
- Paciente recién diagnosticado
- Mala relación médico paciente
- Soltero
- Dosificación tres veces al día

## Posibles actuaciones para mejorar la adhesión en la colitis ulcerosa

Al igual que en las enfermedades crónicas, una manera de aproximarse al paciente para mejorar su adhesión es conocer las barreras que encuentra con la medicación y sus condicionantes psicológicos que influyen en la motivación para seguir las recomendaciones recibidas. Una manera de llegar a este punto es las recomendaciones de la guía NICE antes descritas.

Una pregunta que podemos hacernos es si, con los datos contradictorios de que disponemos, es conveniente recomendar a los pacientes una única dosis en las medicaciones. Para contestar esta pregunta nos pueden ayudar los datos de una revisión sistemática reciente<sup>23</sup> que ha valorado la influencia de la administración de una única dosis diaria de mesalazina en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU inactiva o quiescente. La revisión, que valora 7 ensayos clínicos y a más de 2.700 pacientes, no encontró diferencias entre los distintos esquemas de tratamiento en relación con la eficacia, los efectos adversos o la adhesión. Como hemos ido revisando a lo largo de este artículo, la adhesión al tratamiento es algo multidimensional y no parece haber ninguna acción que por sí sola mejore la adhesión; sin embargo, debemos de entender todas las acciones que tomamos como complementarias intentando adecuarlas en función de las barreras que encuentra el paciente. Por tanto, simplificar los tratamientos debe de ser, entre otras acciones, una recomendación sistemática en los pacientes con EI.

Para finalizar, debemos de valorar si los distintas herramientas que se han propuesto son de utilidad real para mejorar la adhesión. Para contestar a esta pregunta, la respuesta debería de basarse en los resultados de un ensayo clínico que valore este aspecto. Moshkovska et al<sup>24</sup> diseñaron un ensayo clínico controlado con el objetivo de valorar el efecto de una intervención sobre la adhesión a aminosalicilatos en una población de pacientes con CU. La intervención realizada consistió en proporcionar educación y motivación personalizada a los pacientes además de proporcionarles herramientas para mejorar la adhesión a la medicación: simplificar la dosis, recordatorios, etc. Tras el seguimiento, la adhesión al tratamiento fue mayor en el grupo que recibió la intervención una vez ajustado el resultado según la adhesión basal y otras posibles variables de confusión. Con estos resultados, se demuestra la utilidad de implementar en nuestra práctica clínica diaria herramientas que nos resulten de utilidad para identificar una mala adhesión, para reconocer las barreras y los perjuicios del paciente hacia la medicación y para proporcionar al paciente y a su familia recursos para mejorar la adhesión a las recomendaciones recibidas.

## Conclusiones

1. La falta de adhesión es un hecho frecuente e importante.
2. Hay que investigar la falta de adhesión sistemáticamente.
3. Su causa es multifactorial y afecta a todas las esferas.

4. Posiblemente, una única acción no sea efectiva por lo que su manejo debe incluir todos los frentes.
5. Una buena relación médico paciente es crucial.
6. Hay que involucrar al paciente en la toma de decisiones.

## Conflicto de intereses

Guillermo Bastida ha participado en actividades docentes remuneradas por los laboratorios ABBOTT, MSD, FAES y Shire.

## Bibliografía

1. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:2006.
2. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [consultado Sept 2011]. Geneva: World Health Organization, 2003. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)
3. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47:555-67.
4. Wagner JH, Justice AC, Chesney M, Sinclair G, Weissman S, Rodriguez-Barradas M; VACS 3 Project Team. Patient- and provider-reported adherence: toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. *J Clin Epidemiol*. 2001;54 Suppl 1:S91-8.
5. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delay-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:191-8.
6. Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:599-604.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
8. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288:455-61.
9. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*. 2003;6:566-73.
10. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1377-8.
11. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
12. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;130 1 Suppl:65S-72S.
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
14. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
15. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Colla-

- borating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009.
16. López-Sanromán A, Bermejo F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 Suppl 3:45-9.
  17. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:525-39.
  18. Bermejo F, López-San Román A, Algaba A, Guerra I, Valer P, García-Garzón S, et al. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis.* 2010;4:422-6.
  19. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43.
  20. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1020-4.
  21. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut.* 2004;53:1471-8.
  22. Brereton N, Bodger K, Kamm MA, Hodgkins P, Yan S, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *J Med Econ.* 2010;13:148-61.
  23. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Kane SV, Moayyedi P. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;doi:10.1038/ajg.2011.296.