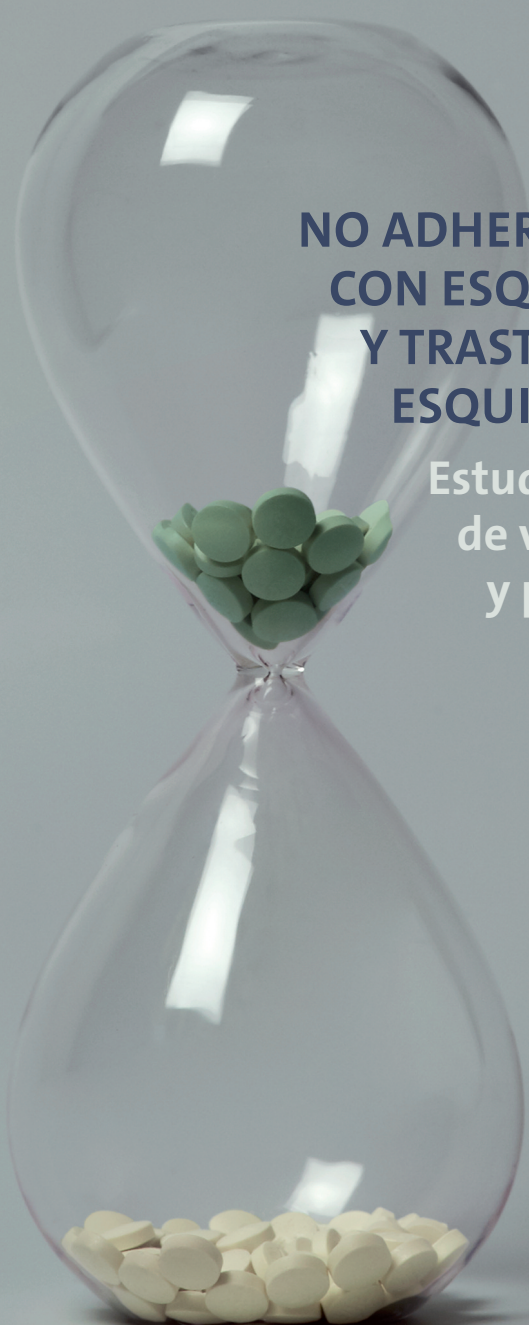


Doctorado en Investigación en Biomedicina
Las Palmas de Gran Canaria, 2020



NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

Estudio prospectivo
de variables asociadas
y posibles subtipos

Dulcinea Vega Dávila



ULPGC • UNIVERSIDAD DE
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

*Programa de Doctorado
Investigación en Biomedicina*

*Unidad responsable
Promoción de la salud y prevención y tratamiento de enfermedades prevalentes*

**NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO**
Estudio prospectivo de variables asociadas
y posibles subtipos

Tesis doctoral presentada por Doña Dulcinea Vega Dávila

Dirigida por el Dr. Francisco Javier Acosta Artiles
Tutorizada por el Dr. Pedro Saavedra Santana

Las Palmas de Gran Canaria, diciembre de 2020

**NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO**
Estudio prospectivo de variables asociadas
y posibles subtipos

Dulcinea Vega Dávila

*Si asumes que no existe esperanza,
entonces garantizas que no habrá esperanza.
Si asumes que existe un instinto hacia la libertad,
entonces existen oportunidades de cambiar las cosas.*

Noam Chomsky

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de los años durante los que he realizado la tesis, e incluso antes de iniciarla, diversas personas han participado en su desarrollo. Con estas líneas les transmito mi más sincero agradecimiento.

A mis padres, por darnos a mi hermana y a mí posibilidades y valores.

A mis hijos, por ser mi fuente inagotable de motivación y energía.

A los pacientes que colaboraron con este proyecto y a los que espero apoyar a través de este trabajo.

A los compañeros que me ayudaron con la recogida de datos, especialmente a la Enfermería de la USM de Vecindario.

A Sergio, por estar deseando revisar este trabajo desde hace un tiempo.

A mi tutor en el doctorado, el Dr. Pedro Saavedra Santana, por su ayuda, avanzado conocimiento y entrega en este proyecto y en todos.

Muy especialmente a mi director de tesis, el Dr. D. Francisco Javier Acosta Artilles por su dedicación, orientación, experiencia, capacidad motivadora y docente... este trabajo no hubiese llegado hasta aquí sin su ayuda.

*Y a Juanvi, por su comprensión, apoyo emocional
y acompañamiento en todos los caminos.*

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| SIGLAS Y ACRÓNIMOS..... | 12 |
| RESUMEN | 13 |
| ABSTRACT | 14 |
| | |
| 1. INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1.1. Definición de adherencia y no adherencia | 16 |
| 1.1.1. Definición conceptual | 16 |
| 1.1.2. Definición operativa | 17 |
| 1.2. Prevalencia de la adherencia / no adherencia al tratamiento antipsicótico | 17 |
| 1.3. Consecuencias de la no adherencia | 19 |
| 1.4. Factores de riesgo de no adherencia | 20 |
| 1.4.1. Revisión global..... | 20 |
| 1.4.1.1. Factores relacionados con el paciente | 21 |
| 1.4.1.2. Factores relacionados con el entorno..... | 23 |
| 1.4.1.3. Factores relacionados con los profesionales sanitarios | 23 |
| 1.4.1.4. Factores relacionados con el tratamiento | 24 |
| 1.4.2. Factores de riesgo específicos | 25 |
| 1.4.2.1. Creencias | 26 |
| 1.4.2.2. Déficits cognitivos | 28 |
| 1.4.2.3. Toma de decisiones compartidas | 29 |
| 1.4.2.4. Conocimiento..... | 30 |
| 1.5. Métodos de evaluación | 33 |
| 1.5.1. Métodos directos e indirectos | 33 |
| 1.5.2. Métodos objetivos y subjetivos | 34 |
| 1.6. Dificultades y limitaciones metodológicas | 37 |
| 1.6.1. Métodos de evaluación..... | 37 |
| 1.6.2. La definición operativa de no adherencia..... | 38 |
| 1.6.3. Tipos de estudio | 39 |
| 1.7. Subtipos no adherencia: intencional-no intencional..... | 41 |
| 1.7.1. Definición de subtipos de no adherencia | 41 |
| 1.7.2. Estudios de subtipos de no adherencia | 46 |
| 1.8. Estrategias para fomentar la adherencia | 48 |
| 1.8.1. Estrategias relacionadas con el paciente | 48 |
| 1.8.2. Estrategias educativas y psicosociales | 48 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 1.8.3. | Estrategias relacionadas con el medico y resto del equipo multidisciplinar | 50 |
| 1.8.4. | Intervenciones relacionadas con el tratamiento | 51 |
| 1.8.5. | Estrategias basadas en las nuevas tecnologías | 52 |
| 1.8.6. | Otras estrategias..... | 53 |
| 1.8.7. | Resumen | 53 |
| 2. | JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 56 |
| 3. | OBJETIVOS | 59 |
| 4. | METODOLOGÍA..... | 61 |
| 4.1. | Pacientes | 62 |
| 4.2. | Procedimiento | 63 |
| 4.3. | Variables analizadas e instrumentos de evaluación | 63 |
| 4.4. | Adherencia. Criterios operativos | 69 |
| 4.5. | Adherencia. Evaluación de posibles subtipos | 72 |
| 4.6. | Cronograma de evaluaciones..... | 73 |
| 4.7. | Procedimientos analíticos para dar respuesta a los objetivos establecidos | 74 |
| 4.8. | Análisis estadístico | 75 |
| 5. | RESULTADOS..... | 76 |
| 5.1. | No adherencia al tratamiento antipsicótico y seguimiento..... | 77 |
| 5.2. | Conocimiento del tratamiento antipsicótico y seguimiento | 92 |
| 5.3. | Subtipo de no adherencia | 102 |
| 6. | DISCUSIÓN | 114 |
| 6.1. | No adherencia al tratamiento antipsicótico y seguimiento | 115 |
| 6.2. | Conocimiento del tratamiento antipsicótico y seguimiento | 125 |
| 6.3. | Subtipos de no adherencia | 128 |
| 6.4. | Limitaciones y fortalezas | 134 |
| 7. | CONCLUSIONES | 135 |
| 8. | TABLAS Y FIGURAS | 138 |
| 9. | BIBLIOGRAFÍA..... | 142 |

10. PUBLICACIÓN DERIVADA DE LA TESIS.....181

*Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence
in schizophrenia and schizoaffective disorder:
A prospective study*

ANEXOS.....194

| | | |
|-------|---|-----|
| I. | Clasificación de factores de riesgo señalados para la no adherencia al tratamiento en pacientes con trastornos psicóticos | 195 |
| II. | Ficha de conocimiento del tratamiento y seguimiento | 196 |
| III. | Escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (SUMD) o Insight de Amador | 197 |
| IV. | Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia..... | 199 |
| V. | Escala de Impresión Clínica Global para la esquizofrenia (CGI-SCH) | 200 |
| VI. | Escala de Morisky-Green | 201 |
| VII. | Cuestionario de Creencias sobre la Medicación (BMQ)..... | 202 |
| VIII. | Versión española del 9-ítem Cuestionario de Decisiones Compartidas (SDM-Q-9)..... | 204 |
| IX. | Inventario de actitudes hacia la medicación (DAI) | 205 |
| X. | Versión española del screening para deterioro cognitivo en psiquiatría (SCIP) | 206 |
| XI. | Escala Breve de tasa de adherencia | 207 |

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|----------------|---|
| MEMS: | Medication Event Monitoring System |
| NAI: | No Adherencia Intencional |
| NANI: | No Adherencia No Intencional |
| NCC-PC: | National Collaborating Centre for Primary Care |
| NCCSDO: | National Coordinating Centre for Service Delivery and Organisation. |
| NICE: | The National Institute for Health and Care Excellence. |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud. |
| WHO: | World Health Organization. |

RESUMEN

Introducción

La tasa de no adherencia al tratamiento en la esquizofrenia se sitúa entre el 40-50%. La escasa consistencia en las variables identificadas asociadas a no adherencia puede deberse, entre otros factores, a una heterogeneidad real entre los pacientes no adherentes.

Objetivos

1. Evaluar la prevalencia de la no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo tras el alta hospitalaria, y las variables asociadas a esta. 2. Evaluar los posibles subtipos de no adherencia según intencionalidad, y las variables asociadas a estos.

Metodología

Se incluyeron 110 pacientes ingresados consecutivamente con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Fueron evaluados durante el ingreso y a los seis meses del alta hospitalaria. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas, y relacionadas con el tratamiento. La adherencia se definió como la concurrencia de adherencia al tratamiento antipsicótico y al seguimiento ambulatorio. Se asignó el subtipo de no adherencia según los motivos de no adherencia.

Resultados

Se halló no adherencia en el 58,2% de los pacientes. El nivel socioeconómico bajo ($OR = 3,68$; $IC95\% = 1,42 - 9,52$), el consumo de cannabis ($OR = 2,79$; $IC95\% = 1,07 - 7,28$), la no adherencia como motivo de recaída e ingreso ($OR = 5,46$; $IC95\% = 2,00 - 14,90$) y la gravedad de los síntomas ($OR = 2,00$; $IC95\% = 1,02 - 3,94$) se asociaron de manera independiente a la no adherencia. Se identificaron dos subtipos de no adherencia. El nivel educativo bajo ($OR = 26,1$; $IC95\% = 2,819 - 241$), el peor conocimiento del tratamiento a los seis meses ($OR = 0,904$; $IC95\% = 0,853 - 0,957$) y el uso de tratamiento no psiquiátrico a los seis meses ($OR = 15,8$; $IC95\% = 1,790 - 139$) se asociaron de manera independiente al subtipo de no adherencia no intencional.

Conclusiones

Un alto porcentaje de los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo no muestran adherencia tras el alta hospitalaria. El perfil identificado puede facilitar su prevención. Parecen existir subtipos de no adherencia según la intencionalidad, lo que sugiere la necesidad de un abordaje diferenciado, tanto en investigación como en la práctica clínica.

Descriptores

Adherencia; No adherencia; Estudio prospectivo; Hospitalización; Esquizofrenia; Trastorno Esquizoafectivo; Adherencia intencional; Adherencia no intencional.

ABSTRACT

Background

Reported non-adherence rates in schizophrenia range between 40% and 50%. The scarcity of consistently identified variables associated with nonadherence could be due, at least in part, to real heterogeneity among nonadherent patients.

Objectives

1. To evaluate the prevalence of nonadherence among hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder during the post-discharge period and variables associated.
2. To evaluate the possible subtypes of nonadherence according to intentionality and variables associated.

Methods

We assessed 110 consecutively admitted patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Assessments were performed during hospitalization and at six-months follow-up. Evaluation included sociodemographic, clinical, psychopathologic and treatment-related variables. Adherence was defined as the concurrence of adherence to antipsychotic treatment and adherence to outpatient follow-up, during the six-month period. Subtype of nonadherence was established according reasons for nonadherence.

Results

Nonadherence was detected in 58.2% of patients. Low socio-economic level (OR = 3.68; 95%CI = 1,42–9,52), current cannabis use or abuse (OR = 2.79; 95%CI = 1,07–7,28), nonadherence as a reason for relapse and admission (OR = 5.46; 95%CI = 2,00–14,90), and greater severity of symptoms at six months follow-up (OR = 2.00; 95%CI = 1,02–3,94) remained independently associated with nonadherence. Two distinguishable subtypes of nonadherence were identified. Low educational level (OR = 26.1; 95%CI = 2.819–241), worse treatment knowledge at six months (OR = 0.904; 95%CI = 0.853–0.957) and nonpsychiatric treatment at six months (OR = 15.8; 95%CI = 1.790–139) were independently associated to unintentional nonadherence subtype.

Conclusions

A large percentage of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder did not adhere to their treatment in the post-discharge follow-up period. The profile identified may enable better prevention of this problem. Differentiated subtypes of nonadherence according to intentionality seem to exist, which suggest the need for differentiated approach, both in research and in clinical practice.

Keywords

Adherence; Nonadherence; Prospective study; Hospitalization; Schizophrenia; Schizoaffective disorder; Intentional nonadherence; Unintentional nonadherence.

1.

INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE ADHERENCIA Y NO ADHERENCIA

1.1.1. Definición conceptual

La adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los principales problemas en la práctica clínica médica (Osterberg y Blaschke, 2005). Si bien antiguamente se utilizaba el término *cumplimiento* como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario” (Haynes, 1979), se prefiere en la actualidad el término *adherencia* que la OMS ha definido como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario, aceptadas de mutuo acuerdo” (WHO, 2003). El término adherencia implica la colaboración del paciente y se aleja de un modelo paternalista (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

En este texto se utilizará preferentemente el término adherencia. Sin embargo, se utilizará también el término cumplimiento, básicamente en todos aquellos contenidos que hagan referencia a estudios previos en los que se ha utilizado este término.

1.1.2. Definición operativa

Un importante problema metodológico ha sido la ausencia, hasta hace unos años, de una definición conceptual y operativa adecuada de adherencia (Velligan et al., 2006; Kikkert et al., 2008; De las Cuevas et al., 2011a), lo que ha determinado una marcada heterogeneidad entre los estudios y sus resultados (Velligan et al., 2006; Kikkert et al., 2008). Se ha planteado también el beneficio de diferenciar la no adherencia completa y la parcial (Velligan et al., 2006; Acosta, Ramallo-Fariña y Siris, 2014) o incluso la valoración de adherencia como un concepto dimensional (Julius et al., 2009).

Tradicionalmente, el punto de corte que se tomaba para definir adherencia era variable (oscilaba entre el 50 y el 90 %), así como el tiempo durante el cual se consideraba un período sin tratamiento (Velligan et al., 2006). Algunos autores consideraron el corte en 75 % (Buchanan et al., 1992) y otros en 85 % (Kane et al., 2003; Roca et al., 2007). A partir del consenso de expertos, el punto de corte de adherencia se establece en mayor o igual al 80 % de la toma del tratamiento, lo que ha favorecido la homogeneidad entre los diferentes estudios sobre adherencia en pacientes con trastorno mental grave desde entonces (Velligan et al., 2009).

1.2. PREVALENCIA DE LA ADHERENCIA / NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO

Se han señalado altas tasas de no adherencia en las diferentes enfermedades somáticas (Kripalani, Yao, y Haynes, 2007) y en los trastornos mentales (Llorca et al., 2008). En la esquizofrenia, la prevalencia puede ser mayor que en enfermedades no psiquiátricas (Kane, Kishimoto y Correll, 2013a). Las tasas de adherencia al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia se sitúan entre el 40-50 % (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2009).

La tasa de no adherencia varía con el seguimiento y puede aumentar tras el alta hospitalaria (Kane et al., 1985). Cifras bajas se obtienen en el estudio de Olfson et al. (2000) con un 19,2 % de no adherencia a los tres meses, en ambos casos con un método único de medida, aumentando en otros estudios de mayor duración. Al menos el 50 % de los pacientes serán cumplidores parciales o no cumplidores al año del ingreso, llegando al 75 % a los dos

años (Weiden y Zygmunt., 1997). Kamali et al. (2006) encuentran que un tercio de los pacientes ingresados por primer episodio de esquizofrenia era no adherente a los seis meses de seguimiento. Linden et al. (2001) hallan cifras similares en pacientes con esquizofrenia en seguimiento ambulatorio, donde hasta el 34,4 % abandonan en dos años el programa de tratamiento del antipsicótico (en el que incluyen seguimiento terapéutico). El estudio CATIE encontró que 74 % de los pacientes abandonan el tratamiento antes de los 18 meses (Lieberman et al., 2005).

Además de la ausencia previa de una definición de adherencia, tal y como se ha mencionado, la mayor limitación en los estudios de prevalencia de adherencia ha sido la falta de un método validado de evaluación (Byerly et al., 2005b; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007), variando la prevalencia dependiendo de los distintos métodos de medición (Velligan et al., 2009). En revisiones de la literatura, el rango de no adherencia en la esquizofrenia era amplio debido a diferentes tipos de medida, oscilando entre el 20-72 % (Julius, Novitsky y Dubin, 2009) y 47-95 % (Sendt, Tracy, y Bhattacharyya, 2015). En una reciente revisión sistemática que valora la adherencia en pacientes del espectro de la esquizofrenia y trastorno bipolar, encuentran tasas más limitadas según el método de medición de la adherencia, donde el 66 % de los estudios utilizan métodos subjetivos para medir la adherencia (encontrando tasas de adherencia de 34-80 %), un 16 % utilizan métodos subjetivos y objetivos (con tasas de adherencia de 60-81 %) y solo un estudio utiliza únicamente métodos objetivos (con tasa media de adherencia de 65,5 %) (García et al., 2016). La tasa de adherencia es más limitada en los estudios con métodos objetivos, como con dispositivos MEMS (Medication Event Monitoring System) (Yaegashi et al., 2020), donde alcanza 60-85 % el primer mes, bajando a menos de 55 % a los 3 y 6 meses (Diaz et al., 2001; Byerly et al., 2005b; Remington et al., 2007) e incluso inferior en otros estudios, con una media de 37,3 % los primeros seis meses y tendencia a disminuir (Misdrahi et al., 2017). Geretsegger et al. (2019) realizan un estudio de adherencia a través de medición del tratamiento en plasma de todos los pacientes que ingresan, independientemente del diagnóstico, encontrando que dos tercios de los pacientes con esquizofrenia tienen menos tratamiento de lo que corresponde según lo pautado.

Por tanto, las altas tasas de incumplimiento y el hecho de que se trate de un factor potencialmente prevenible (Kane, 2007), determinan que el

estudio del incumplimiento en la esquizofrenia sea un objetivo prioritario en psiquiatría, tanto de los factores de riesgo como de la efectividad de las intervenciones para reducirlo (Acosta, Hernández y Pereira, 2009).

1.3. CONSECUENCIAS DE LA NO ADHERENCIA

Entre las consecuencias más destacables de no adherencia en la esquizofrenia se encuentran el empeoramiento clínico (Kane, 2007), las recaídas (Linden y Chaskel, 1981; Kane, 1985; Weiden y Olfson, 1995; Lacro, 2002; Robinson et al., 2002; Weiden et al., 2004; Leucht y Heres, 2006; Julius, Novitsky y Dubin, 2009; Masand et al., 2009; Higashi, et al., 2013), las hospitalizaciones (Weiden, 1995, 2004; Díaz et al., 2001; Raynor, et al., 2001; Valenstein et al., 2002; Rittmannsberger et al., 2004; Knapp et al., 2004; Gilmer et al., 2004; Ascher-Svanum, et al., 2006a; Novick et al., 2010; Caseiro et al., 2012; Higashi et al., 2013; Roberto et al., 2017; Andrews et al., 2017), mayor estancia media (Robinson et al., 1999; Leucht y Heres., 2006), mayor número de urgencias psiquiátricas (Ascher-Svanum et al., 2006b; Desai y Nayak, 2019), mayor consumo de tóxicos (Ascher-Svanum et al., 2006a;2006b), agresividad y problemas legales asociados (Ascher-Svanum et al., 2006b), peor funcionamiento cognitivo (Ascher-Svanum et al., 2006a; Montes et al., 2013; Roberto et al., 2017), mayor discapacidad (Sun et al., 2018), peor pronóstico en general (Keith y Kane, 2003; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Barkhof, et al., 2012; Novick et al., 2010; Haddad, Brain y Scott, 2014; Phan, 2016), baja calidad de vida (Lacro et al., 2002; Coldham, Addington y Addington, 2002; Hayhurst et al., 2014), aumento de las resistencias a los antipsicóticos (Perkins et al., 2008), aumento del riesgo de suicidio (Hawton et al., 2005; Leucht y Heres, 2006; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Novick et al., 2010; Haddad, Brain y Scott, 2014; Higashi et al., 2013) y aumento de mortalidad en general (Tiihonen et al., 2011).

Algunas de las consecuencias nombradas previamente requieren la exposición de una serie de aspectos de consideración. En la esquizofrenia, el predictor más importante de recaída es la no adherencia (Fenton, Blyler, y Heinssen, 1997; Fleischhacker et al., 2003; Weiden et al., 2004; Byerly et al., 2007). El riesgo de recaída psicótica se multiplica por cinco a los cinco años en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo no adherentes

(Robinson et al., 1999). La tasa de hospitalización psiquiátrica aumenta en pacientes no adherentes (35 %) o parcialmente adherentes (24 %), respecto los adherentes (14 %) con mayor riesgo a mayor número de días sin tratamiento (Gilmer et al., 2004; Weiden et al., 2004). En el 58,6 % de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ingresados en Unidades de agudos la razón principal del ingreso es la no adherencia al tratamiento (San et al., 2013). En relación con la resistencia, Takeuchi et al. (2019) hallaron incluso una peor respuesta al mismo antipsicótico tras recaída en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

En relación con las consecuencias económicas, muchos estudios apoyan el aumento en general del gasto sanitario en pacientes no adherentes (Weiden y Olfson, 1995; Thieda et al., 2003; Gilmer et al., 2004; Knapp et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Sun et al., 2018; Novick et al., 2010; Barkhof et al., 2012; Dilla et al., 2013; Roberto et al., 2017; Desai et al., 2019). Por otro lado, un ensayo clínico encuentra que los costes de los servicios comunitarios y sociales de los pacientes no adherentes son menores (King et al., 2014) y también un metanálisis informa que el gasto de la hospitalización generada por no adherencia podría compensarse por el no generado por el consumo del fármaco (Pennington y McCrone, 2018). En este sentido, Gilmer et al. (2004) aseguran que los costes sanitarios son mayores en pacientes no adherentes y los de farmacia superiores en adherentes. En estos estudios no se tienen en cuenta otros gastos indirectos como los generados por deterioro funcional. Se ha considerado que un 40 % del gasto generado por el tratamiento de las personas con esquizofrenia se debe al incumplimiento (Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007).

1.4. FACTORES DE RIESGO DE NO ADHERENCIA

1.4.1. Revisión global

En este apartado se expone una revisión de los factores de riesgo de la no adherencia hallados hasta la actualidad, así como del grado de solidez de tales hallazgos. Estos factores se ofrecen contextualizados en una de las clasificaciones más utilizadas, en aras de mayor claridad expositiva.

El conocimiento de los factores de riesgo es una estrategia básica para poder realizar intervenciones adecuadas encaminadas a reducir la no adherencia (Hugtenburg et al., 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014).

Clásicamente los factores se dividen en: relacionados con el paciente, con el médico, con el tratamiento y con el entorno (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007). Se trata simplemente de una clasificación académica y conceptual, ya que en la práctica clínica un paciente puede presentar varios factores (Fleischhacker et al., 2003). (Anexo 1).

1.4.1.1. Factores relacionados con el paciente

En relación con los factores sociodemográficos, varios estudios consideran que son los menos consistentes en relación con su influencia sobre la adherencia (Lacro et al., 2002; Acosta et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015). Velligan et al. (2009) han señalado un patrón de paciente no adherente a antipsicóticos como varón, joven y de bajo nivel socioeconómico. Algunos estudios apoyan el predominio masculino entre los no adherentes (Fleischhacker et al., 2003; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Morken et al., 2007; Tan et al., 2018), aunque no todos (Lacro et al., 2002; Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009), incluso alguno ha hallado una menor adherencia en mujeres (Stentzel et al., 2018). Existen estudios que hallan un predominio de no adherencia en jóvenes (Coldham, Addington y Addington, 2002; Hui et al., 2006b; García et al., 2016), pero este hallazgo no se encuentra en otros estudios que utilizan MEMS (Linden et al., 2001; Valenstein et al., 2004; Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009). No existe consenso en relación con las dificultades económicas como factor de riesgo (Fleischhacker et al., 2003), aunque hay estudios que señalan tal asociación (García et al., 2016; Wang et al., 2016; Ahmad, Khalily, y Hallahan, 2017). Aunque existe algún estudio que relaciona mejor adherencia con la religión, en general no se considera un factor de riesgo consolidado (Gearing et al., 2011), tal y como ocurre con la etnia (Todd et al., 2004; Valenstein et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; García et al., 2016). No parece considerarse el estado civil como factor de riesgo (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009) aunque algún estudio ha hallado mejor adherencia en pacientes casados (Rabinovitch et al., 2009). Tampoco hay acuerdo en relación con peor nivel educativo en paciente no adherentes

(Linden et al., 2001; Acosta et al., 2009), aunque es apoyado por varios estudios (Cuffel et al., 1996; Robinson et al., 2002; Hudson et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouffair, 2007; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Bodén et al., 2011; García et al., 2016).

En relación con los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, el más destacable es el deficiente insight. Es un factor de riesgo avalado por múltiples estudios (Olfson et al., 2000; Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Coldham, Addington y Addington, 2002; Rittmannsberger et al., 2004; Byerly et al., 2005b; Kamali et al., 2006; Ascher-svanum et al., 2006a; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Goff, Hill y Freudenreich, 2010; Novick et al., 2010; Baloush-Kleinman et al., 2011; Staring et al., 2011; Higashi et al., 2013; Staring et al., 2013; Vanderwaal et al., 2015; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017), aunque no por todos (Linden et al., 2001; Remington et al., 2007). En el consenso de expertos se ha considerado el insight como uno de los factores de riesgo que más contribuye a la falta de adherencia (Velligan et al., 2009).

El incumplimiento previo es también un factor consistentemente asociado a la no adherencia (Lacro et al., 2002; Ascher-Svanum et al., 2006a; Velligan et al., 2009; Novick et al., 2010).

En relación con la sintomatología de la enfermedad, hay estudios que apoyan la asociación de ideas de perjuicio, persecución y grandeza a la no adherencia al tratamiento (Coldham, Addington y Addington, 2002; Fleischhacker et al., 2003; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Remington et al., 2007; Velligan et al., 2009; García et al., 2016). La gravedad se ha asociado con la no adherencia (Hudson et al., 2004; Yang et al., 2012; Tessier et al., 2017), pero no en todos los estudios (Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002). Por su parte, la sintomatología negativa puede afectar a la capacidad del paciente para ser cumplidor (Janssen et al., 2006; Rodríguez Chamorro et al., 2008), aunque otros estudios encuentran que los pacientes adherentes tienen más síntomas negativos (Rettembacher et al., 2004). Pese a estas aparentes contradicciones, el consenso de expertos considera que los síntomas negativos pueden afectar a la adherencia (Velligan et al., 2009). También hay estudios que señalan una influencia negativa de clínica depresiva (Perkins et al., 2008; García et al., 2016) y de la hostilidad en la adherencia (Janssen et al., 2006; Novick et al., 2010; Gabriel et al., 2017).

Entre los factores clínicos generales asociados a la no adherencia, tiene relevancia el consumo de tóxicos, con numerosos estudios que lo avalan (Lacro et al., 2002; Coldham, Addington y Addington, 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Fleischhacker et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rittmannsberger et al., 2004; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Ascher-svanum et al., 2006a; 2006b; Perkins et al., 2008; Novick et al., 2010; Higashi et al., 2013; García et al., 2016; Gabriel et al., 2017; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017). Sin embargo, existen otros estudios, realizados con MEMS, que no hallan tal asociación (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009).

La posible asociación entre el tiempo de evolución y la no adherencia es aún controvertida, con estudios que hallan asociación con un mayor tiempo de evolución (Remington et al., 2007), otros con menor duración de la enfermedad (Lacro et al., 2002; Hui et al., 2006a; García et al., 2016), y otros en los que no se halla asociación (Acosta et al., 2009).

1.4.1.2. Factores relacionados con el entorno

Entre los factores asociados con el entorno, se ha hallado asociación de la no adherencia con la dificultad de acceso a los servicios sanitarios (Perkins et al., 2002) y a las recetas (Bodén et al., 2011). Muchos estudios relacionan la adherencia con el apoyo familiar y social (Roberts, 1985; Coldham, Addington y Addington, 2002; Todd et al., 2004; Hudson et al., 2006; Perkins et al., 2008; Karve et al., 2009; Rabinovitch et al., 2009; Baloush-Kleinman et al., 2011; Tan et al., 2018; Velligan et al., 2009; 2017; Tan et al., 2018) y vivir con familiares (Gilmer et al., 2004), aunque no todos los estudios lo apoyan (Verdoux et al., 2000; Rittmannsberger et al., 2014). Además, la convivencia puede ser un factor de riesgo si las relaciones son estresantes (Fleischhacker et al., 2003). También se ha puesto en relación la percepción negativa de la enfermedad por parte del entorno con la no adherencia (Fleischhacker et al., 2003) y con el estigma (Hudson et al., 2004; Hui et al., 2006a; Staring et al., 2009; Brain et al., 2014).

1.4.1.3 Factores relacionados con los profesionales sanitarios

Existen estudios que vinculan la falta de adherencia con cuestiones relacionadas con el médico. Algunos estudios hallan asociación entre la defi-

ciente relación terapéutica y la no adherencia (Lacro et al., 2002; Löffler et al., 2003; Rittmannsberger et al., 2004; Weiden et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Miller et al., 2009; Novick et al., 2010; Baloush-Kleinman et al., 2011; Sendt et al., 2015; García et al., 2016; Tessier et al., 2017). Los pacientes con adherencia tienen mayor confianza en sus médicos (Linden et al., 2001). La “buena relación con su médico” fue uno de los factores más importantes asociados a la adherencia cuando se estudian los aspectos subjetivos hacia la medicación de pacientes con esquizofrenia (Löffler et al., 2003). Otros factores asociados a la no adherencia han sido una baja frecuencia del contacto terapéutico (Rittmannsberger et al., 2004), y la deficiente planificación del alta hospitalaria (Lacro et al., 2002).

1.4.1.4. Factores relacionados con el tratamiento

Uno de los factores de riesgo de falta de adherencia más estudiado es la presencia de efectos adversos del tratamiento. La presencia de efectos adversos del tratamiento farmacológico se ha hallado como factor de riesgo de la no adherencia en múltiples estudios (Buchanan et al., 1992; Adams y Howe, 1993; Linden et al., 2001; Löffler et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rettenbacher et al., 2004; Karow et al., 2007; Perkins et al., 2008; Velligan et al., 2009; Dibonaventura et al., 2012; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017), así como la inadecuada eficacia del tratamiento (Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Barkhof et al., 2012; Haddad, Brain y Scott, 2014). Por otro lado, hay autores que señalan que se puede producir un aumento de efectos adversos en pacientes adherentes (Linden et al., 2001; Rettembacher et al., 2004) y que las experiencias subjetivas de secundarismos pueden ser más importantes en la adherencia que la severidad de los efectos adversos (Lacro et al., 2002). El consenso de expertos consideró la preocupación del paciente sobre efectos adversos como un factor importante en la adherencia (Velligan et al., 2009).

En muchos estudios se ha tratado de dilucidar la posible asociación de la no adherencia con el tipo, frecuencia y/o dosis, y vía de administración del antipsicótico (Linden et al., 1981; Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002; Valenstein et al., 2004; Lieberman et al., 2005; Osterberg y Blaschke, 2005;

Janssen et al., 2006; Kamali et al., 2006; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Kane et al., 2007; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Baloush-Kleinman et al., 2011; Kaplan, Casoy y Zummo, 2013; Tham et al., 2016; Kishimoto et al., 2017; 2018; Shafrin et al., 2017; Maestri, et al., 2018; Lertxundi et al., 2018). No hay consenso respecto a que exista mayor adherencia con antipsicóticos atípicos respecto a los clásicos (Lacro et al., 2002; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007). En relación con las fórmulas depot / Inyectables de larga duración (ILD) respecto a la oral, la mayoría de estudios hallan una mayor adherencia para los primeros (Burton et al., 2005; Kane et al., 2007; Acosta et al., 2009). La no adherencia se ha asociado con una mayor complejidad de la pauta de tratamiento en algunos estudios (Lacro et al., 2002; Fleischhacker et al., 2003; Burton et al., 2005; Yaegashi et al., 2020), pero no en todos (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009). La mayor duración del ingreso previo (Bodén et al., 2011), así como la involuntariedad del ingreso (Janssen et al., 2006) se han asociado con la no adherencia.

En síntesis, teniendo en consideración especial las revisiones sistemáticas y los estudios de mayor relevancia, los factores más consistentemente asociados con la no adherencia han sido el deficiente insight (Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; Velligan et al., 2017), el consumo de tóxicos (Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Higashi et al., 2013; Velligan et al., 2017), el incumplimiento previo (Lacro et al., 2002; Tham et al., 2016; García et al., 2016), las creencias negativas sobre la enfermedad y las actitudes negativas hacia la enfermedad (Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016), la deficiente relación terapéutica (Lacro et al., 2002; Sendt et al., 2015), la gravedad de los síntomas (Nosé, Barbui y Tansella, 2003; García et al., 2016) y los efectos adversos de los fármacos (García et al., 2016; Velligan et al., 2017).

1.4.2. Factores de riesgo específicos

En este apartado se exponen una serie de factores de riesgo que merecen una aproximación con mayor profundidad, por diversos motivos. Entre estos motivos se encuentran la complejidad de las variables (creencias, cognición), su carácter novedoso (toma de decisiones compartidas) o su especial relevancia para este estudio (conocimiento del tratamiento).

1.4.2.1 Creencias

Uno de los factores de riesgo que se considera de mayor interés en la adherencia al tratamiento antipsicótico en los trastornos mentales se refiere a las creencias individuales que el sujeto tiene sobre su enfermedad y tratamiento. En décadas anteriores se ha hecho un esfuerzo por conocer factores de riesgo más objetivos, centrándose en los sociodemográficos y clínicos (Lacro et al., 2002). Sin embargo, en los últimos años se aprecia un mayor interés en cambiar el foco desde los factores objetivos hacia los subjetivos, como la respuesta subjetiva de la medicación, el beneficio percibido diario del tratamiento y el soporte social percibido, dando mayor importancia en este nuevo paradigma de tratamiento a la perspectiva subjetiva de los pacientes (Beck et al., 2011). Son múltiples los estudios que relacionan la adherencia con determinados aspectos de las creencias de los pacientes sobre la enfermedad y el tratamiento, así como la creencia de necesidad del mismo y/o las preocupaciones que les genera (Higashi et al., 2013). Las creencias pueden influir en el uso de la medicina, por lo que es recomendable valorar durante la consulta las creencias y preocupaciones para poder intervenir, especialmente si estas conducen a una no adherencia (Andersson y Jönsson, 2016).

Se han hallado asociadas a la adherencia la actitud positiva al tratamiento (Sendt et al., 2015; Tham et al., 2016), el bienestar subjetivo (Karow et al., 2007) y la percepción de beneficio de tratamiento (Higashi et al., 2013). Rettenbacher et al., 2004 encuentran que la variable que mejor predice la adherencia es “el efecto positivo en la vida diaria” que el paciente percibe, como motivo para la toma de tratamiento. Linden et al. (2001) hallan que los pacientes adherentes se sienten menos responsables de su enfermedad y tienen mayor confianza en la efectividad del tratamiento. Sugieren que las creencias de los pacientes y confianza en la efectividad del tratamiento puede tener un efecto positivo en la adherencia. Löffler et al. (2003) valoran las creencias subjetivas del paciente hacia el tratamiento relacionando la adherencia con creencia de beneficio y buena alianza con el terapeuta.

En base al modelo de creencias sobre la salud, se asocia la adherencia vs. no adherencia a aspectos subjetivos que el paciente valore como beneficios o desventajas del tratamiento, encontrando menor cumplimiento en aquellos que creían necesitar menos el tratamiento y que consideraban que el

beneficio era menor (Perkins et al., 2006). En el consenso de expertos (Velligan et al., 2009) se concluyó que un predictor importante de no adherencia era “la creencia del paciente de que la medicación “no era efectiva”. Wade et al. (2017) hacen una revisión sistemática de las razones que los pacientes que tomaban antipsicóticos referían para la no adherencia, encontrando asociados a no adherencia la falta de eficacia, la creencia personal de que la medicación es innecesaria, su posible dependencia y el estigma. Samalin et al. (2016) realizan un estudio que relaciona la adherencia/ no adherencia medida con la escala Morisky Green y las creencias sobre el tratamiento, medida con el BMQ subtipo específico. Según esta escala, clasifican a los pacientes en cuatro grupos: Aceptación (alta necesidad y baja preocupación), Indiferentes (Baja preocupación y necesidad), Ambivalentes (alta preocupación y necesidad) y Escépticos (Alta preocupación y baja necesidad). La adherencia fue diferente según los subgrupos de creencias (Aceptación 70 %; Indiferentes 63 %; Ambivalentes 50 % y Escépticos 14 %). Proponen que se deben evaluar y detectar las creencias negativas para identificar grupos de no adherentes e intervenir a nivel cognitivo. La relación entre las creencias sobre el tratamiento del paciente y su conciencia de enfermedad es compleja y puede mediar en la no adherencia al tratamiento. Un estudio relaciona una mala actitud hacia el tratamiento con autoestigma (Feldhaus et al., 2018). Por su parte, se ha hallado que aquellos pacientes que consideran que la esquizofrenia es un trastorno leve tienen peor adherencia (Fleischhacker et al., 2003). Beck et al. (2011), en un estudio en el que evaluaron la conciencia de enfermedad, actitud al tratamiento y adherencia, hallaron que la conciencia de enfermedad contribuye a la adherencia al tratamiento mediado por la necesidad percibida del tratamiento por parte de los pacientes. Además, hallaron relaciones inversas entre la preocupación relacionada con los antipsicóticos y la adherencia, y entre la desconfianza general hacia la farmacoterapia y la adherencia. Estos autores señalan que los clínicos deben identificar las preocupaciones y/o desconfianza hacia tratamiento, y recomiendan que las intervenciones para mejorar la adherencia estén más enfocadas en la actitud hacia el tratamiento que en un concepto general de conciencia de enfermedad.

Entre los aspectos de las creencias de los pacientes relacionados en la literatura con la no adherencia al tratamiento se encuentran: las creencias negativas individuales hacia la enfermedad y el tratamiento (Adams y Scott,

2000; Rettenbacher et al., 2004; Perkins et al., 2006; Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015), las creencias sobre la no necesidad de tratamiento (Llorca, 2008; Velligan et al., 2009), la actitud negativa hacia el tratamiento (Adams y Scott, 2000; Lacro et al., 2002; Hui et al., 2006b; Yang et al., 2012; Sendt et al., 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016; Velligan et al., 2017), además de la vergüenza por tomarlo (Hudson et al., 2004) y la peor respuesta subjetiva al tratamiento (Yang et al., 2011).

1.4.2.2. Déficits cognitivos

Los déficits cognitivos, a priori, pueden influir en un peor conocimiento del tratamiento, y una peor adherencia. Sin embargo, su potencial efecto sobre la adherencia es aún controvertido. En la esquizofrenia podemos encontrar déficits cognitivos en la atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, memoria y función ejecutiva, que influyen en su pronóstico (Keefe y Fenton, 2007). La función ejecutiva estaría implicada en el autocuidado, cuidado interpersonal, éxito con el tratamiento, enganche en la terapia y adherencia terapéutica (Bowie y Harvey, 2006). La función ejecutiva, el almacenamiento y recuperación de la información resultan necesarios para una adecuada toma de tratamiento (Insel et al., 2006). Determinadas funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia como la memoria y la atención, son necesarias para una adherencia con continuidad (Keith y Kane, 2003; Sharma y Antonova, 2003; Maeda et al., 2006). Algunos estudios hallan asociación entre déficits cognitivos con no adherencia (Cuffel et al., 1996; Donohoe et al., 2001; Robinson et al., 2002; Jeste et al., 2002; Vauth et al., 2004; Bowie et al., 2006; El-Missiry et al., 2012; García et al., 2016; Velligan et al., 2017), mientras que otros no encuentran relación (Kemp y David, 1996; Lacro et al., 2002; Maeda et al., 2006; Lepage et al., 2010) o, incluso, hallan una relación inversa (Perkins et al., 2008; Jónsdóttir et al., 2013), por lo que persiste la controversia y se recomiendan nuevos estudios (Velligan et al., 2009; Sendt et al., 2015). Algunos autores sugieren que los hallazgos relacionados con la falta de adherencia terapéutica en pacientes con esquizofrenia y disfunción cognitiva están más relacionados con déficit de habilidades para la toma en relación con alteración de la función cognitiva específica, más que con simples “olvidos” (Robinson et al., 2002).

1.4.2.3. Toma de decisiones compartidas

Una variable de interés presente y con escasos estudios en relación con la adherencia al tratamiento sería la toma de decisiones compartidas (Patel et al., 2008; De las Cuevas et al., 2011b; 2013, 2014). Actualmente se enfatiza el método de decisiones compartidas, aunando el conocimiento del médico y las necesidades del paciente como base de una futura buena adherencia (Deegan y Drake, 2006; Raynor et al., 2001) y se aleja del “modelo centrado en la enfermedad” acercándose a un “modelo centrado en el paciente”. La idoneidad de tratamiento mediante decisiones compartidas dependerá de factores relacionados con el cuidado médico, demográficos, individuales del paciente, del contexto y clínicos (De las Cuevas et al., 2013). De los cuatro modelos de relación médico-paciente (paternalista, deliberativo, interpretativo e informativo) el Proceso de Decisiones compartida (PDC) se mueve entre los dos intermedios. Estos se recomiendan cuando hay varias opciones de tratamiento, en enfermedades crónicas con consecuencias relevantes y cuando el paciente es capaz de implicarse (Villagrán, Lara Ruiz-Granados y González-Saiz, 2014). El PDC implica la implantación de un procedimiento en etapas (asociación médico-paciente, información sobre opciones, pros y contras, deliberación sobre las mismas y su relación con valores y preferencias del paciente y decisión consensuada). Aunque este modelo ha sido escasamente implantado en trastornos mentales graves, influenciado por el cuestionamiento de la capacidad del paciente para tomar decisiones, esta incapacidad no siempre está presente, por lo que el PDC debe contemplarse como premisa y no como excepción (Villagrán et al., 2015). Los psiquiatras se muestran a favor de incluir a los pacientes en la comunicación, así como valorar sus creencias y preferencias. Sin embargo, son más reacios a compartir decisiones, si bien admiten la posibilidad de decisión compartida cuando no exista una gravedad que limite la capacidad para esta (De las Cuevas et al., 2011b; 2012). Ginerty et al. (2018) estudian la adherencia al tratamiento antipsicótico y seguimiento con el método de decisiones compartidas, observando mejoría de ambos al cabo de un año. Existen herramientas para medir la valoración que el paciente realiza de las decisiones compartidas en su proceso terapéutico, validadas en castellano, como el SDM-Q-9 (De las Cuevas et al., 2013; 2015).

1.4.2.4. Conocimiento

Se ha señalado que un mayor conocimiento del tratamiento podría mejorar la adherencia y consecuentemente disminuir las hospitalizaciones (Makaryus et al., 2005). Por lo tanto, evaluar el grado de conocimiento de los pacientes sobre su tratamiento, y de los factores que se asocian a que este sea deficiente, es importante para la instauración de estrategias dirigidas a mejorarlo (Makaryus, et al., 2005). Los estudios al respecto son escasos (Parkin et al., 1976; Pullar et al., 1989; King et al., 1998; Makaryus et al., 2005; Potchoo et al., 2010), más aún en salud mental (Linden et al., 1981; Kennedy et al., 2009; Lau et al., 2015, 2018; Nagai et al., 2017).

Para una adecuada adherencia es fundamental el conocimiento y comprensión del paciente sobre su tratamiento, siendo un eslabón fundamental entre la prescripción y la adherencia (Lacro et al., 2002). En el conocimiento del tratamiento pueden influir varios aspectos, como la adecuada comunicación por parte del profesional al paciente de su tratamiento, el nivel cultural y la capacidad cognitiva del paciente, siendo incluso más complicado por cambios y complejidad del tratamiento en el momento del alta hospitalaria (Parkin et al., 1976; King et al., 1998; Makaryus y Friedman, 2005). El estudio de este aspecto entraña complejidad, ya que no existe una descripción uniforme de lo que significa adecuado conocimiento del tratamiento y se suele describir como conocimiento del nombre, objetivo, plan de administración y efectos adversos (Lau et al., 2015).

Un estudio en el que se entrevistó a los pacientes por teléfono a las 6 semanas tras el alta hospitalaria halló cifras preocupantes respecto al conocimiento de todo el tratamiento (55,3% eran capaces de nombrar todo el tratamiento, 78,3 % eran capaces de conocer el motivo del tratamiento y el 25% conocían los efectos secundarios del tratamiento) (King et al., 1998). Otro estudio donde la entrevista la realiza el farmacéutico encuentra cifras aún más altas de desconocimiento del tratamiento: al alta el 18 % desconocía el tratamiento, un 8 % tenía creencias inadecuadas sobre el mismo, y solo una pequeña proporción conocía los secundarismos posibles y la duración del tratamiento (Pullar et al., 1989). Un estudio en tratamientos de larga duración (VIH) halla un conocimiento del tratamiento en el 55,6 % de los pacientes (Potchoo et al., 2010). Otro estudio sobre conocimiento de pacientes sobre el tratamiento al alta de un hospital general, concluye que

menos de la mitad de los pacientes del estudio eran capaces de nombrar no solo su tratamiento, sino su diagnóstico, objetivo del tratamiento y efectos secundarios del mismo (27,9 % eran capaces de nombrar todo el tratamiento, el 41 % conocían el diagnóstico, 37,2 % eran capaces de referir el propósito del tratamiento y el 14 % conocían los posibles efectos secundarios y) (Makaryus et al., 2005).

En un estudio de población geriátrica en el cual se entrevista a los pacientes a las 48 horas tras alta hospitalaria, se observaron discrepancias en el conocimiento del tratamiento frente al pautado en un 56 % de la muestra. Este se asoció con inadecuada información al alta hospitalaria (39,3 %) y con nivel cultural deficiente (47,7 %). Se ha relacionado el nivel cultural deficiente con no adherencia no intencional (Lindquist et al., 2012). En otro estudio, también en población geriátrica, que estudia la adherencia al alta hospitalaria, se halló que el 69,6 % de los pacientes no tomaba el tratamiento prescrito por falta de conocimiento sobre el mismo. Este desconocimiento se asoció con la complejidad del tratamiento (diferentes pastillas y dosis) (Parkin et al., 1976).

Algunos autores creen que la inadecuada comunicación entre médicos y pacientes puede deberse, en parte, a diferentes creencias sobre la comprensión del paciente sobre los cuidados al alta. Se ha hallado que los médicos sobreestiman la comprensión del tratamiento por parte de los pacientes. En un estudio tras alta por infarto o neumonía, se observaron discrepancias entre médicos y pacientes tanto en relación con el tiempo empleado en informar al alta, en la comprensión de los posibles efectos adversos, así como en actividades recomendadas. Los autores señalan que un plan inadecuado de alta y la falta de cumplimiento puede asociarse con más rehospitalizaciones no planeadas (Calkins, 1997).

Los estudios realizados en pacientes con psicosis sobre el conocimiento del tratamiento son escasos. Linden et al. (1981) realizan un estudio en población ambulatoria de 85 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sobre su conocimiento sobre el tratamiento y aspectos relacionados. Aunque la gran mayoría conocía el nombre de su tratamiento, un 40 % fueron incapaces de describir un posible efecto adverso, lo cual relacionan con condiciones no adecuadas para dar un consentimiento legal. Por otro lado, hasta un 80 % de la muestra se sentía correctamente informado sobre el tratamiento.

Frente a los estudios que insisten en aportar información a todos los pacientes, un interesante estudio forense realizado en pacientes con trastor-

nos psicóticos mide su capacidad para decidir si tomar o no tratamiento, con entrevistas estructuradas destinadas a valorar conocimiento y comprensión del tratamiento. Consideran que el aportar información extra puede dificultar la capacidad de decisión. Mencionan la variación de la capacidad de decisión del paciente según sus capacidades y el momento de la enfermedad, debiendo seleccionarse la información en cada momento (Kennedy, et al., 2009).

Un reciente estudio en pacientes con psicosis (muestra de 70 pacientes) relaciona el conocimiento del tratamiento con la futura adherencia. Un 51,4 % de los pacientes desconocía el nombre del tratamiento, un 40 % la clase, y un 28,6 % la dosis. Por otro lado, asocian adherencia terapéutica con conocer el motivo de la toma de tratamiento; sin embargo, al igual que ocurrió con los primeros estudios que relacionan conocimiento del tratamiento y adherencia en pacientes psicóticos, no encontraron relación entre adherencia y otros aspectos del conocimiento del tratamiento como: nombre del tratamiento, dosis, efecto adverso, motivos para el tratamiento y consecuencias de abandonar el mismo (Lau et al., 2015).

Por otra parte, en un estudio realizado sobre 105 pacientes ambulatorios con psicosis temprana, el desconocimiento del tratamiento se asoció a edad mayor de 30 años, bajo nivel educativo, relaciones familiares negativas en general, y corta duración del tratamiento (menos de 4 años), al contrario que en patologías no psiquiátricas, en las que se suele relacionar con tratamientos prolongados (Lau et al., 2018).

La asociación entre conocimiento del tratamiento y adherencia no se ha hallado de forma homogénea en todos los estudios. Se trata, además, de un área poco estudiada, y en la cual se han producido cambios notables en las últimas décadas, dado el mayor acceso actual a la información. Nagai et al. (2017), en un estudio sobre 81 pacientes con esquizofrenia, no hallaron diferencias en el grado de adherencia según el conocimiento del tratamiento antipsicótico, que fue bajo en conjunto.

El conocimiento del tratamiento es necesario previo a la toma de decisiones y puede influir en la futura adherencia (King et al., 1998). Se ha planteado como alternativa para mejorar el conocimiento del tratamiento realizar instrucciones sobre el tratamiento adecuadas para cada paciente, aportar contacto telefónico del médico, consejo del farmacéutico (King et al., 1998), instrucciones por enfermería al alta, y a nivel ambulatorio, super-

visión de enfermería e intervenciones familiares (Makaryus et al., 2005). Frente a la transmisión habitual de la información, parece que aquella que se optimiza con información en texto y gráficos mejora el conocimiento sobre el tratamiento (Send et al., 2016). Para evitar errores en la toma de tratamiento al alta hospitalaria, los pacientes deben ser apoyados con información y educación sobre el tratamiento, así como con información escrita estandarizada (Bulut et al., 2008). Otros autores señalan que el aportar información sobre diagnóstico y tratamiento no es suficiente para evitar errores al alta, proponiendo un contacto estrecho con el personal sanitario (Parkin et al., 1976). Algunos autores consideran que el momento del alta es clave para iniciar programas psicoeducativos (Pullar et al., 1989).

1.5. MÉTODOS DE EVALUACIÓN

1.5.1. Métodos directos e indirectos

Se consideran métodos de evaluación ‘directos’ a aquellos que ofrecen pruebas de que el paciente ha tomado la medicación y los ‘indirectos’ a los que no ofrecen estas pruebas. Dentro de los métodos directos se encuentran: detección del fármaco o su metabolito en el organismo (generalmente sangre u orina), detección de un marcador biológico que se da con el fármaco (o con el placebo), y la observación directa del paciente. En los métodos ‘indirectos’ se incluyen: la referencia del propio paciente, familia y/o terapeuta (que puede ser evaluada mediante el interrogatorio directo o mediante escalas psicométricas), el recuento de pastillas, la revisión de los registros de las farmacias, y el uso de dispositivos de monitorización electrónica (Acosta et al., 2012). Los métodos indirectos pueden ser objetivos o subjetivos.

Se consideran métodos ‘objetivos’ a los métodos cuantitativos, como el recuento de pastillas, revisión de los registros de las farmacias, los dispositivos de monitorización electrónica, mientras que son métodos ‘subjetivos’ aquellos que se obtienen de lo referido por el paciente o la familia en una entrevista o escala o la puntuación por un entrevistador (Sajatovic et al., 2010).

Entre los métodos directos y objetivos, el *gold standard* sería la observación directa y continua del paciente. Sin embargo, esta observación continua durante las 24 horas del día no es viable (Sajatovic et al., 2010).

La medición de fármaco en sangre puede estar influida por variaciones farmacocinéticas entre los pacientes (Farmer et al., 2013), y solo en un escaso número de psicofármacos, su detección es útil para evaluar el grado de adherencia (Sajatovic et al., 2010; De las Cuevas et al., 2016).

Métodos de evaluación del cumplimiento

| DIRECTOS | INDIRECTOS |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Objetivos | Objetivos |
| Niveles del fármaco o metabolitos | Recuento de comprimidos |
| Observación directa | Monitorización electrónica |
| | Registros de farmacias |
| | Subjetivos |
| | Escalas psicométricas |
| | Pregunta al paciente |
| | Pregunta al familiar |
| | Juicio clínico |

Fuente: Acosta et al., 2012

1.5.2. Métodos objetivos y subjetivos

Los métodos objetivos (como cuantificación de pastillas, monitorización eléctrica o recuento electrónico de recetas) son útiles para medir la adherencia en pacientes con esquizofrenia (Díaz et al., 2001; Acosta et al., 2009; Brain et al., 2014; López et al., 2017; McCutcheon et al., 2018), si bien la mayoría de los descritos tienen limitaciones prácticas y económicas (Byerly et al., 2005b; Acosta, Hernández y Pereira, 2009; De las Cuevas et al., 2016). En la cuantificación de pastillas el paciente puede alterar el patrón remanente de medicación (Farmer et al., 1999). Los dispositivos electrónicos como los MEMS, consisten en botes donde se deposita la medicación, con un procesador en la tapa que registra número de veces y hora de apertura para su posterior análisis informático. En la actualidad se consideran como el “estándar de referencia” de medición de adherencia, aunque su apertura no determina la toma correcta (Sajatovic et al., 2010), además del elevado coste (De las Cuevas et al., 2016). Existe un novedoso sistema limitado a la investigación que confirma la ingesta oral de un medicamento mediante un sensor

digital (*digital health feed back system*) no tóxico que se activa con los jugos gástricos (Kane, Kishimoto, y Correll, 2013b; Hatch et al., 2017).

Entre las ventajas del método de recogida de recetas está la facilidad en la obtención de datos. Son desventajas de este método el hecho de no asegurar la adecuada toma la medicación por haber sido recogido el tratamiento en la farmacia y conste como dispensada en el registro de receta electrónica, y el omitir las razones de la no adherencia (Osterberg y Blaschke, 2005). Para su correcta utilización, el registro de farmacia debe incluir todas las prescripciones y todas las farmacias a las que el paciente pueda acceder (Farmer et al., 1999). También está la posibilidad de error si el paciente utiliza muestras, medicación antigua o lo retira en un lugar sin registro electrónico (Velligan, 2010). Dentro del recuento de recetas una de las medidas habituales y recomendadas es el MPR (*Medication Possession Ratio*) (Valenstein et al., 2002; 2004; 2006; Karve et al., 2009). El MPR es la ratio del total de los días de tratamiento suministrado entre los días de participación en el estudio por participante (Hess et al., 2006), considerándose no adherencia cifras inferiores al 80 % ($MPR < 0,80$) (Woltmann et al., 2007). La ratio de recetas que posee el paciente a través de los registros de farmacia puede ser un elemento de utilidad para detectar la falta de adherencia completa de pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar (Woltmann et al., 2007). Los registros de farmacia son convenientes en poblaciones amplias (Woltmann et al., 2007). Debido a sus ventajas varios estudios de adherencia en pacientes con trastornos psíquicos lo incluyen como instrumento de medida y/o lo recomiendan (Valenstein et al., 2002; 2004; 2006; Clayton, Veach y Lindenmayer, 2010).

Entre los métodos subjetivos se encuentran las preguntas directas a pacientes y familias, información del juicio clínico de los terapeutas y las escalas. Las escalas de adherencia para los profesionales de salud mental se clasifican tradicionalmente en escalas de evaluación del cumplimiento y escalas de actitud hacia la medicación (Sajatovic et al., 2010). Habitualmente su uso se establece por validación en población con trastorno mental, validación en otro idioma y por aspectos prácticos.

Dentro de las escalas de adherencia más frecuentemente utilizadas se encuentra el test de *Morisky-Green* (MAQ) que se ha utilizado para evaluar la adherencia en diversas enfermedades mentales, como depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia (Morisky et al., 1986).

La *Brief Adherence Rating Scale* (BARS) es una escala de adherencia desarrollada para pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y es un instrumento cuya validez se ha establecido mediante comparación con la monitorización electrónica (Byerly, Nakonezny y Rush, 2008).

La MAAT (*Medication Adherence Assessment Tool*) es un instrumento estructurado de doce ítems diseñado para adherencia en pacientes en tratamiento con antipsicóticos en consenso de expertos y que se administra a los clínicos (Clayton, Veach y Lindenmayer, 2010).

La CRS (*Compliance Rating Scale*) es una escala de cumplimiento de 7 ítems que inicialmente se correlacionó con DAI, aunque posteriormente se valoró sobreestimación de la adherencia al comparar con MEMS (Kemp and David, 1996; Byerly et al., 2005b; Kikkert et al., 2008).

Dentro de las escalas de evaluación de actitudes frente a la medicación, el inventario de actitudes hacia la medicación o *Drug Attitude Inventory* (DAI) se desarrolló para su aplicación en pacientes con esquizofrenia (Hogan et al., 1993). Se compone de siete subescalas que evalúan la oposición a la profilaxis, la negación de la eficacia terapéutica, el miedo a los efectos adversos, la dificultad con las rutinas de medicación, la negación de gravedad de la enfermedad, la actitud negativa hacia los fármacos en general y la falta de información sobre los antipsicóticos (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Sajatovic et al., 2010).

El cuestionario de creencias sobre los medicamentos o *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) es válida para evaluar las creencias sobre el tratamiento y la adherencia y tiene una versión española validada en pacientes psiquiátricos ambulatorios (Horne et al., 1999; De las Cuevas et al., 2011a).

La escala MARS (*Medication Adherence Rating Scale*) (Thompson, Kulkarni y Sergejew, 2000) tiene 10 ítems y es autoadministrada. Tiene una estructura de tres factores; uno de ellos evalúa el comportamiento sobre el cumplimiento y las otras dos actitudes. Se desarrolló para un uso en pacientes con esquizofrenia y psicosis. Como inconveniente tiene que es muy larga (Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

La escala ROMI (*Rating Of Medication Influences*) (Weiden et al., 1994) consta de 20 ítems y es administrada por el clínico. Está basada en el modelo de creencias sobre la salud, y se divide en dos subescalas que evalúan los motivos para el cumplimiento y los motivos para el incumplimiento. También tiene como inconveniente que es muy larga (Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

La escala BEMIB (*Brief Evaluation of Medication Influences and Beliefs*) consta de 8 ítems y es autoadministrada. Se desarrolló para pacientes con esquizofrenia y está basada en el modelo de creencias sobre la salud (Acosta et al., 2009). Evalúa beneficios del tratamiento, riesgo de la enfermedad, inconvenientes y barreras al tratamiento, y estrategias de recuerdo (Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

1.6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES METODOLÓGICAS

1.6.1. Métodos de evaluación

Desgraciadamente, la mayoría de los estudios disponibles sobre no adherencia cuentan con limitaciones metodológicas, especialmente la ausencia de un método de evaluación válido (Byerly et al., 2005b; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Acosta et al., 2012; Bright, 2017).

Algunos estudios han revisado los métodos de medida y sus limitaciones (Osterberg y Blaschke, 2005; Velligan et al., 2006).

La mayoría de los estudios se han basado en medidas indirectas y subjetivas (Velligan et al., 2010a), como la información del propio paciente o familiar, o la revisión de historias clínicas, siendo medidas no intrusivas y económicas. Sin embargo, sobreestiman la adherencia respecto a las medidas objetivas (Byerly et al., 2005b; Hui et al., 2006b; Giner et al., 2006; Velligan et al., 2006; 2009; 2010a; Pomykacz et al., 2007; Byerly et al., 2007; Remington et al., 2007; Llorca, 2008; Acosta et al., 2009; 2012; De las Cuevas et al., 2015). La impresión subjetiva del psiquiatra ha mostrado una validez superior que lo comunicado por el paciente (Acosta, Hernández y Pereira, 2009), aunque con una alta capacidad para la identificación de los pacientes cumplidores, pero deficiente para identificar a los incumplidores (Byerly et al., 2005b; Hui et al., 2006b; Acosta et al., 2009), es decir con baja sensibilidad al detectar pacientes no adherentes (Hui et al., 2006b). Por lo tanto, existe una sobreestimación del cumplimiento por parte del psiquiatra (Byerly et al., 2005b; Byerly et al., 2007; Remington et al., 2007; Velligan et al., 2006; Acosta et al., 2009). Además, las escalas autoadministradas pueden ser influidas por déficits de memoria, la gravedad de la psicosis, consumo de tóxicos o falta de insight. Por su parte, las heteroadministradas, realizadas por

entrevistadores, pueden sesgarse dependiendo de quién realiza la entrevista y las habilidades del entrevistador para construir las preguntas (Díaz et al., 2001).

Garfield et al. (2011) hacen una revisión con 58 estudios de las escalas para medir adherencia en medicina general y concluyen que, aunque las escalas son más prácticas respecto a otros métodos de medida, no existe mucha información sobre las más aceptables y menos intrusivas, solo algunas están capacitadas para diferenciar subtipos de adherencia y pocas valoran el rol de cuidador. Recomiendan la elección de la escala dependiendo de la prioridad del investigador.

Una reciente revisión sistemática de instrumentos subjetivos de medida (Bright, 2017) critica la escala Drug Attitude Inventory (DAI) por escasa validez interna, pese a su uso frecuente (Robles García et al., 2004; Pomykacz et al., 2007; Kikkert et al., 2008; Sajatovic et al., 2010) mientras señalan la validez y sensibilidad de la Brief Adherence Rating Scale (BARS) (Thompson, Kulkarni y Sergejew, 2000) y la MARS.

Dadas las limitaciones de los diferentes métodos y su diferente naturaleza, se ha recomendado la combinación de métodos objetivos y subjetivos (Velligan et al., 2006 y 2010; Velligan et al., 2009; Sajatovic et al., 2014; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Xu et al., 2018).

1.6.2. La definición operativa de no adherencia

El Consenso de Expertos sobre adherencia en trastornos mentales graves y crónicos (Velligan et al., 2009) ha tenido una gran relevancia en el estudio de la no adherencia, ya que ha proporcionado una definición operativa de referencia. Esto ha permitido que los estudios subsiguientes hayan hecho uso de una definición aceptada por múltiples autores, y desde una perspectiva global, una mayor homogeneidad entre los estudios. En este consenso se ha definido la no adherencia en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar como la toma de menos del 80 % de la medicación. Cuando el tratamiento es una combinación de antipsicóticos la adherencia al tratamiento implica la adherencia a cada uno de los fármacos. Si bien el porcentaje de la toma de medicación se estimó como la referencia ideal, las lagunas sin toma de medicación (*gaps*) fueron consideradas de interés y como un posible criterio alternativo para definir la no adherencia. En este caso, la mayo-

ría de expertos consideraron que las lagunas de una semana serían definitivas de no adherencia (Velligan et al., 2009).

A diferencia de la adherencia al tratamiento farmacológico, la adherencia al seguimiento ambulatorio no ha sido definida de forma operativa en consensos de expertos. Por este motivo, las definiciones utilizadas han sido diversas en los diferentes estudios. Así, existen estudios que consideran no adherencia a las ausencias superiores a los dos meses o más si se le ha dado citas en este tiempo (Roberts, 1985; Lee et al., 2015). Otros consideran no adherencia al seguimiento la ausencia a dos citas continuadas (Linden et al., 2001). Nosé, Barbui y Tansella (2003) incluyen un concepto amplio de no adherencia en su estudio que implica fallo al programa completo, final prematuro del tratamiento, ejecución incompleta de las instrucciones, incluyendo la prescripción. Es un concepto que no solo valora no adherencia al fármaco sino también al seguimiento.

1.6.3. Tipos de estudio

Las revisiones sistemáticas informan que muchos de los estudios disponibles son de tipo transversal, siendo otra de las limitaciones en el campo de estudio de la adherencia (Lacro et al., 2002), dado que los estudios prospectivos son los que proporcionan la evidencia más sólida de la relación causa-efecto (Buchanan et al., 1992; Linden et al., 2001; Löffler et al. 2003; Hudson et al. 2004; Janssen et al. 2006; Kamali et al., 2006; Ascher-Svanum et al. 2006a; Karow et al., 2007; Morken, Grawe, y Widen, 2007; Acosta et al., 2009; Miller et al., 2009; Novick et al., 2010; Rabinovitch et al., 2009; Baloush-Kleinman et al., 2011; Yang et al., 2012). Revisiones recientes encuentran limitaciones en estudios previos, proponiendo aumentar las muestras y realizar estudios prospectivos de mayor duración (Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015).

En relación con el diagnóstico de la muestra, aunque muchos estudios incluyen pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (Byerly et al., 2005b; Perkins et al., 2008) (al igual que otro tipo de psicosis y/o espectro esquizofrénico), pocos son los estudios que valoran diferencias entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo respecto a la adherencia al tratamiento. Olfson et al. (2009) evalúan diferencias entre pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo en una muestra de 55,330 individuos. No encuentran diferencias significativas entre las tasas de adhe-

rencia de los pacientes con esquizofrenia (63,8 %) respecto a los pacientes con trastorno esquizoafectivo (59,2 %). Sin embargo, creen que las intervenciones deberían diferenciarse entre ambos diagnósticos, ya que tienen características distintas como mayor prescripción de antidepresivos, reguladores del humor, ansiolíticos, así como tasas más altas de rehospitalización y consumo de tóxicos.

Existen notables diferencias si los estudios se realizan con muestra hospitalizada o ambulatoria. Los estudios con estándares de calidad que se realizan desde el ingreso hospitalario y su posterior evolución tienen señalado interés, ya que el paciente se encuentra en una fase especialmente crítica. Otra dificultad puede ser la mayor complejidad del tratamiento y dificultad para conocerlo por posibles cambios (Parkin et al., 1976; Makaryus et al., 2005; Mansur et al., 2008). Asimismo, una inadecuada planificación del alta hospitalaria y la mala coordinación con los servicios comunitarios también tienen un impacto negativo en la adherencia (Lacro et al., 2002). Por otro lado, el tratamiento pautado en la Unidad de Agudos durante una descompensación, si es eficaz y permite la continuidad de cuidados del paciente de forma ambulatoria, será continuado sin cambios desde la USM en el período post crisis (6-12 meses) aplazando posibles cambios a la fase de mantenimiento (Barnes et al., 2020) para consolidar y mantener estabilidad, con escasas variaciones, salvo que secundarismos significativos obligaran al cambio.

Como ya hemos comentado, se ha considerado que la tasa de adherencia al alta hospitalaria es más elevada que durante el seguimiento posterior (Kane, 1985), la prevalencia de no adherencia es considerable en los periodos posteriores al alta hospitalaria (Kamali et al., 2006; Kane., 1985; Misdrahi et al., 2018; Tiihonen et al., 2011). Un estudio revela que la actitud de pacientes del espectro esquizofrénico tras alta hospitalaria en relación con el tratamiento es de participación activa y moderada con el tratamiento en un 67%, mientras que es de 33 % de actitud pasiva y/o rechazo (Schennach-Wolff et al., 2009). Los estudios que utilizan MEMS muestran tasas más altas de no adherencia (Diaz et al., 2001; Byerly et al., 2005b; Misdrahi et al., 2017; Yae-gashi et al., 2020).

Sin embargo, otros autores encuentran empeoramiento de la adherencia terapéutica en pacientes con esquizofrenia a los 30-40 días tras el alta hospitalaria, que puede alcanzar casi un 40 %, mejorando la tasa adherencia a los 6-12 meses de seguimiento, proponiendo relación con los cambios en el

tratamiento durante el ingreso, falta de apoyo o cuidador en la toma de tratamiento, polifarmacia aumentada durante el ingreso y escasa coordinación al alta (Mitchell, Chong y Lim, 2016).

Existen pocos estudios prospectivos a partir de la hospitalización en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Buchanan., 1992; Weiden et al., 1994; Olfson et al., 2000; Diaz et al., 2001; Kamali et al., 2006; Baloush-Kleinman et al., 2011; Mitchell, Chong y Lim, 2016; Misdrahi et al., 2017; Tiihonen et al., 2011).

1.7. SUBTIPOS DE NO ADHERENCIA: INTENCIONAL-NO INTENCIONAL

1.7.1. Definición de subtipos de no adherencia

Recientemente algunos autores han señalado que los pacientes no adherentes podrían constituir un grupo heterogéneo, y que podría haber dos subtipos de no adherencia: intencional y no intencional (NCCSDO, 2005; Velligan et al., 2006; Hui et al., 2006a; Acosta et al., 2009; Vrijens et al., 2009). Kardas et al. (2013) en su revisión de factores influyentes en la adherencia terapéutica encuentra que, hasta ese momento, la mayoría de los estudios no distinguían entre no adherencia intencional y no-intencional. Apoyándonos en los estudios encontrados que incluyen esta diferenciación se realiza una revisión cronológica que apoya la definición que se aporta.

En 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) relaciona errores no intencionales en la toma del tratamiento con olvidos o mal entendido de la prescripción (WHO, 2003).

En 2005 la *National Coordinating Centre for Service Delivery and Organisation* (NCCSDO) explicita los dos aspectos de la no adherencia según su intencionalidad: intencional y no intencional. En este documento definen no adherencia intencional como la limitación en la capacidad y los recursos que le permiten al paciente continuar con el tratamiento prescrito, tanto por factores individuales (olvidos, destreza, conocimiento, etc), como del medio (problemas de acceso, coste, etc.). La no adherencia intencional está basada en las creencias, actitudes y expectativas que influyen en la motivación del paciente para comenzar y continuar con el tratamiento. Es una decisión deliberada para abandonar o modificar el tratamiento, teniendo

en cuenta sus creencias, prioridades, circunstancias y experiencia, aunque difiera de las expectativas médicas.

Ya Velligan et al. (2006) informaba, antes de la definición y futuro consenso de adherencia del 2009, de diferentes tipos de no adherencia, haciendo referencia a aquellos que rechazan el tratamiento y creen que “menos medicación es mejor” y a aquellos con olvidos o barreras en su medio, como falta de transporte o pobreza. El tratamiento de los primeros lo focaliza en el insight y en los segundos el déficit cognitivo o problemas del medio.

Hui et al. (2006a) realizan un estudio de no adherencia en pacientes con esquizofrenia, dividiendo en subtipos de no adherencia, considerando la intencional como la decisión unilateral del paciente de parar el tratamiento; y la no intencional como olvidos, y relacionada con conocimiento y razonamiento.

Lehane et al. (2007) reflexionan sobre la no adherencia intencional y no intencional, la cual ha sido pobremente categorizada en la literatura. Se centran en modelos cognitivos para describir la intencional y la relacionan con creencias, actitudes y valores, encontrando más dificultades en definir la no intencional, la cual relacionan con factores de los pacientes como el olvidos, la complejidad, las dosificaciones múltiples, secundarismos, métodos de recuerdo y costes del tratamiento.

Kim et al. (2007) definen la no adherencia intencional como la decisión activa sobre tomar o no el tratamiento y la no intencional está menos relacionada con las creencias y más con factores demográficos (nivel educativo y edad) y características clínicas (ansiedad, depresión...).

Clifford, Barber y Horne (2008) atribuyen la adherencia intencional a motivación y creencias, y la no intencional a falta de habilidad para tomar la medicación como olvidos y destreza. Creen que los pacientes pueden tener ambos subtipos de no adherencia e incluso pueden superponerse (p. ej. Un paciente que percibe escasa necesidad de tomar el tratamiento es más probable que lo olvide).

Iihara et al. (2008, 2014) definen la adherencia intencional como la discontinuación, omisión o cambio de dosis del tratamiento y la no intencional tiene que ver con olvidos inadvertidos, pérdida de tomas y falta de comprensión de la prescripción.

La NCC-PC (2009) define la adherencia intencional como aquella que se produce cuando el paciente toma la decisión de abandonarlo o no tomarlo

como corresponde, por sus creencias o preocupaciones, mientras que la no intencional se produce a pesar de la intención de ser adherente, debido a otros factores, como como olvidos, incapacidad de pagar el tratamiento, dificultades en la comprensión de la prescripción o dificultades en la administración.

Acosta et al. (2009) efectúan en su estudio de adherencia con MEMS una definición de no cumplidores intencionales como los que rechazan el tratamiento y de no intencionales como los que lo olvidan. Para el primer subtipo recomiendan la mejora del insight, mientras que para el segundo se requerirían medidas de mejora de los déficits cognitivos y de los problemas relacionados con el entorno.

Hugtenburg et al. (2013), definen la no adherencia intencional como un proceso activo donde el paciente decide no usar o no continuar el tratamiento, reflejando un proceso de decisión racional en el que se valoran pros y contras. Mientras que en la no adherencia no intencional existe un comportamiento no planeado, y se asocia menos a las creencias y nivel de cognición, siendo el resultado de olvidos, desconocimiento del uso de la medicación, o complejidad, entre otros factores. En el primer subtipo recomiendan comunicación con el paciente y asesoramiento, mientras que, en el subtipo no intencional, las intervenciones se centran en simplificar el tratamiento, sistemas de recuerdo y adaptar el tratamiento a su rutina diaria.

Chapman et al. (2013) desarrollan un esquema donde atribuyen las barreras prácticas, así como capacidad y recursos a la no adherencia no intencional; y las perceptuales, así como las creencias (sobre el tratamiento y la enfermedad) y motivación a la no adherencia intencional.

Gibson et al. (2013) en su estudio de no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, dividen a los pacientes no cumplidores según su no adherencia intencional vs. no intencional según las respuestas aportadas por los pacientes para no adherencia, incluyendo en la última olvidos, por razones prácticas, pérdida de receta, duda con las recomendaciones y en la primera más relacionado con sentirse bien y evitar secundarismos, aunque reconocen la dificultad de distinguir en muchos casos.

Furniss et al. (2014) aseguran que en la no adherencia intencional el paciente elige no tomar el tratamiento, pero existe otra no adherencia habitualmente olvidada en la literatura (no intencional), que, si bien se asocia frecuentemente a problemas cognitivos, también podría relacionarse con dificultades económicas del paciente, inadecuado entendimiento de las ins-

trucciones médicas, o dificultades con el empaquetamiento del tratamiento y su prospecto. Proponen diferentes estrategias para solventar los problemas relacionados con este tipo de no adherencia, recomendando estrategias individualizadas.

Cañas et al. (2013) coinciden en la diferenciación entre adherencia intencional y no intencional y sus motivos subyacentes principales. Así, argumentan que la no adherencia no intencional ocurre cuando el paciente quiere continuar el tratamiento acordado, pero es incapaz por falta de habilidades necesarias para hacerlo correctamente como olvido o dificultad para seguir las instrucciones. La no adherencia intencional ocurre cuando el paciente toma una decisión consciente de no continuar con el tratamiento recomendado como resultado de su percepción sobre el tratamiento, falta de motivación para iniciar o continuar el tratamiento o como resultado del deficiente insight de la enfermedad, que puede derivar en la creencia de que el tratamiento no es necesario.

Haddad, Brain y Scott (2014) creen que una forma útil de conceptualizar los subtipos de no adherencia es considerar la no adherencia intencional como la que ocurre cuando el paciente toma una decisión deliberada de no tomar el tratamiento, normalmente asociado a una percepción de peso de las desventajas sobre los beneficios. La no adherencia no intencional ocurre cuando ocurren problemas prácticos que limitan la adherencia como olvidos, falta de comprensión, dificultad para repetir la receta, o el coste. Como aspecto de gran relevancia para su investigación, señalan que se pueden superponer los dos tipos de no adherencia.

Gadkari y McHorney (2012) también distinguen la no adherencia intencional de la no intencional. De una forma similar a la realizada en este estudio, asignan el subtipo según la adscripción a determinados ítems sobre los motivos subyacentes de la no adherencia. Además, opinan que los límites entre ambos subtipos de adherencia no están claros y que puede haber transiciones entre un subtipo y otro.

Mitchel et al. (2016) estudian la adherencia tras alta hospitalaria y definen no adherencia intencional como una decisión consciente y deliberada de alterar el régimen de tratamiento, mientras que en la no intencional el paciente no es consciente de la administración incorrecta de su tratamiento.

Hatch et al. (2017) dividen no adherentes en intencional, que se refiere a la decisión consciente del paciente de dejar el tratamiento (creencias en la

medicación, efectos secundarios, eficacia parcial, relación terapéutica y estigma) y no adherencia no intencional, que ocurre cuando síntomas o problemas del medio del paciente interfieren con la toma del tratamiento (pobre insight, déficit cognitivo, consumo de tóxicos logística, ausencia de rutinas diarias, pobre soporte social, etc.).

Velligan et al. (2017) describen adherencia intencional como la decisión consciente del paciente de parar la toma de tratamiento o tomar menos de lo prescrito. Atribuyen a esta categoría razones como la falta de insight, actitud negativa al tratamiento, efectos adversos del tratamiento, deficiente relación terapéutica y estigma. Mientras que la no adherencia no intencional ocurre cuando los problemas interfieren en la adherencia, como el consumo de tóxicos, déficit cognitivo, depresión, apoyo familiar, acceso a servicios sanitarios y funcionamiento social.

Usherwood et al. (2017) consideran la adherencia no intencional como la no planificada por el paciente, con factores que escapan a su control, como la falta de acceso al tratamiento. La no adherencia intencional ocurre cuando el paciente decide activamente no tomar el tratamiento o seguir las recomendaciones de tratamiento. Posiblemente refleje la actitud hacia el tratamiento y sus creencias y preocupaciones hacia el tratamiento y la enfermedad.

Resumiendo, teniendo en cuenta los apartados previos y centrándonos en los aspectos más destacados se realiza la siguiente definición de subtipos de no adherencia:

Se han definido dos subtipos de no adherencia, intencional y no intencional (NCCSDO, 2005; Vrijens et al., 2012). La no adherencia intencional suele definirse como la decisión activa (Hugtenburg et al., 2013), deliberada (NCCSDO, 2005; Hui et al., 2006a; Lehane et al., 2007; Clifford, Barber y Horne, 2008; Haddad, Brain y Scott, 2014; Molloy et al., 2014; Fan et al., 2016; Mitchel et al., 2016) y consciente del paciente de alterar la toma del tratamiento prescrito, mientras que la no intencional es pasiva y se relaciona tanto con factores dependientes del paciente, del tratamiento, como del medio (NCCSDO, 2005); siendo los factores dependientes del paciente: olvidos (WHO et al., 2003), descuidos (Clifford, Barber y Horne, 2008), desconocimiento de la prescripción (WHO et al., 2003), bajo nivel cultural (Lindquist et al., 2012) y de destrezas; los factores dependientes del tratamiento: complejidad y los factores dependientes del medio: acceso al tratamiento (transporte, coste, salud, etc) (Lehane et al., 2007; NICE, 2009; Acosta et al., 2009). Muchos auto-

res destacan que los límites entre ambas no son tan rígidos, con solapamientos y/o comorbilidades (Clifford, Barber y Horne, 2008; Gibson et al., 2013; Gadkari y McHorney, 2012).

1.7.2. Estudios de subtipos de no adherencia

Diversos estudios proponen diferenciar en los estudios los subtipos de no adherencia (Mitchell y Selmes, 2007; Wilke et al., 2011; Müller et al., 2007), encontrando diferencias entre ambos subgrupos. Sin embargo, son escasos los estudios al respecto (Kim et al., 2007; Clifford, Barber y Horne, 2008; Iihara et al., 2008 y 2014; Gadkari y McHorney, 2012; Molloy et al., 2014; Fan et al., 2016), sobre todo en pacientes con psicosis (Hui et al., 2006a; Gibson et al., 2013). A su vez, al tener diferente naturaleza los subtipos de no adherencia, serán precisas diferentes intervenciones para abordar la no adherencia (Furniss et al., 2014; Haddad, Brain y Scott, 2014).

En cuanto a los aspectos que se relacionan con cada subtipo de no adherencia se resumen a continuación los más destacados de los estudios a los que se ha hecho referencia. La no adherencia intencional suele relacionarse con una decisión basada en las creencias de los pacientes (Wilke et al., 2011) y sus motivaciones (NCCSDO, 2005; Lehane et al., 2007; NCCSDO., 2005; NCC-PC., 2009; Hugtenburg et al., 2013; Chapman et al., 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014; Molloy et al., 2014; Müller et al., 2015; Fan et al., 2016), mientras que la no adherencia no intencional estaría relacionada con las capacidades cognitivas del paciente para tomar el tratamiento, relacionando con olvidos y descuidos (Wilke et al., 2011), aunque es un constructo con causas diversas que también se relaciona con factores socioeconómicos (Furniss, et al., 2014), culturales, nivel educativo (Lindquist et al., 2012), con el sistema de salud y la información transmitida (Furniss et al., 2014), y con el tratamiento en sí (complejidad, dificultades con el envasado del fármaco y su prospecto) (WHO, 2003; NCCSDO, 2005; Clifford, Barber y Horne, 2008; Gadkari y McHorney, 2012; Lindquist et al., 2012; Furniss et al., 2014; Fan et al., 2016). Algún estudio encuentra mayor frecuencia de no adherentes no intencionales al estudiar la no adherencia por subtipos (Hui et al., 2006a). La no adherencia intencional se ha relacionado con creencias de baja percepción de necesidad de tratamiento y alta preocupación por tener que tomarlo (Clifford, Barber y Horne, 2008) y con insatisfacción con el tratamiento y con la relación con el

equipo terapéutico (Wilke et al., 2011; Iihara et al., 2014). Se ha relacionado también la no adherencia intencional con aspectos del tratamiento como aparición de secundarismos, adicción, falta de eficacia y con la estigmatización (Hugtenburg et al., 2013). La no adherencia no intencional se ha relacionado con alta conciencia de necesidad de la toma de tratamiento (Iihara et al., 2008). Por otro lado, otros estudios relacionan la no adherencia no intencional con percepción de no necesitar el tratamiento, de preocupación por la toma de tratamiento y de percepción de menor accesibilidad al mismo, sospechando futura relación de este grupo con la no adherencia intencional (Gadkari y McHorney, 2012). Un estudio relaciona la no adherencia no intencional con depresión y demencia (Müller et al., 2015). Lindquist et al. (2012) correlacionan bajo nivel educativo con no adherencia no intencional, pero además relacionan alto nivel educativo con aumento de no adherencia intencional. Un estudio reciente mantiene la diferencia de subtipos de no adherencia y relaciona la no adherencia intencional con actitud negativa hacia el tratamiento, mediado por efecto del escaso insight y mala relación terapéutica, mientras que el factor asociado con consistencia al subgrupo no adherencia no intencional fue el consumo de tóxicos (Velligan et al., 2017). Entre las posibles relaciones entre los subtipos, se ha propuesto que los pacientes con escasa motivación para tomar el tratamiento tienen más riesgo para olvidarse del mismo (Molloy et al., 2014). La relación entre los subtipos de no adherencia es más compleja que la descrita inicialmente e incluso con posibilidad de solapamientos (Clifford, Barber y Horne, 2008).

Teniendo en cuenta esta perspectiva de subtipos de no adherencia, se podría hablar de intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica de forma más individualizada y, quizás con enfoque más abierto (Hugtenburg et al., 2013). Así, los pacientes no adherentes no intencionales podrían beneficiarse de intervenciones encaminadas a la mejoría de déficit cognitivo, del conocimiento del tratamiento (Kim et al., 2007), simplificación del tratamiento, medidas de recuerdo apoyándonos en las nuevas tecnologías o intervenciones sobre el medio (facilidad de acceso al tratamiento), mientras que los pacientes no adherentes de subtipo intencional podrían beneficiarse de acciones de psicoeducación sobre la enfermedad, mejora del insight de la enfermedad y las creencias; así como una mejor actitud y comunicación con el paciente, reforzando la relación terapéutica. Se amplía este aspecto en el siguiente apartado.

1.8. ESTRATEGIAS PARA FOMENTAR LA ADHERENCIA

Se recomienda inicialmente intervenir a nivel individual sobre los distintos factores de riesgo.

1.8.1. Estrategias relacionadas con el paciente

Comprender los motivos para la no adherencia es decisivo para desarrollar estrategias destinadas a mejorar la adherencia (Weiden y Ross, 2002). Los motivos de no adherencia han sido obviados en la literatura (Wade et al., 2017).

En general, entre las estrategias focalizadas en el control de la sintomatología como factor de riesgo, se recomienda el abordaje de los síntomas psicóticos (Perkins et al., 2002), del consumo de tóxicos (Acosta et al., 2009; Hatch et al., 2017) y del insight en aquellos pacientes con inadecuada conciencia de enfermedad (Czobor et al., 2015; Velligan et al., 2006; Acosta et al., 2009). También fomentar intervenciones cognitivas para aquellos pacientes con déficit en esta área (Acosta et al., 2009).

1.8.2. Estrategias educativas y psicosociales

Las intervenciones psicoeducativas proporcionan información precisa sobre el tratamiento (posología, dosificación, efectos adversos, tiempo de latencia hasta el inicio del efecto, por qué es necesario tomar los medicamentos y previsión de tiempo de mantenimiento para evitar recaída) (Barnes et al., 2020). Antes de comenzar un tratamiento se debe explicar de forma sencilla al paciente las instrucciones sobre el mismo, el potencial beneficio realista, posibles secundarismos y alternativas (Kane et al., 2007). Pueden incluir al paciente y/o su entorno. Los que reciben esta información es más probable que tengan creencias positivas sobre el tratamiento y menor discontinuación del mismo según algunos estudios (Bultman y Svarstad, 2000; Bull et al., 2002; Weiden et al., 2016). Las intervenciones conductuales incluyen práctica de habilidades, modelaje y técnicas de refuerzo. Las intervenciones motivacionales son técnicas que influyen en las conductas, ayudando al paciente a identificar y resolver la ambivalencia y permitiéndole llegar a conclusiones sobre el beneficio o consecuencia de sus acciones, por ejemplo, la de no tomar la medicación (Barkhoff et al., 2013; Haddad, Brain y Scott,

2014). La terapia de adherencia y/o cumplimiento es un tratamiento específico para fomentar la adherencia de características conductuales / psicoeducativas y motivacionales (Gray et al., 2016).

En relación con las intervenciones más frecuentemente utilizadas, que son las **psicoeducativas**, en general existe controversia respecto a su beneficio (Byerly et al., 2005a; Yanagida, Uchino y Uchimura, 2016; Bäuml et al., 2016), concluyendo que no son eficaces salvo que se involucre al entorno familiar (Awad., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Barkhof et al., 2011; Kopelowicz et al., 2015). Se recomienda que familiares y cuidadores conozcan los fármacos, pautas posológicas y los posibles efectos adversos (NICE, 2009). Las intervenciones familiares más eficaces son las más prolongadas, con enfoque de apoyo y resolución de problemas, aunque precisan más recursos. Pese al importante papel de la familia, el tratamiento puede ser un factor de estrés en este medio si el paciente no tiene conciencia de enfermedad (Kane et al., 2007).

La **terapia de cumplimiento y/o adherencia** ha mostrado beneficio en algunos estudios (Barkhof et al., 2011; Hegedüs y Kozel, 2014), pero en general los resultados son inconsistentes para mejorar la adherencia (Gray et al., 2006; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Kane et al., 2007), no siendo recomendada por la NICE (NICE, 2009).

Una revisión de la Cochrane sobre intervenciones para mejorar adherencia en patologías psiquiátricas y no psiquiátricas encuentra resultados inconsistentes, así como efectividad solo con intervenciones complejas, que no son de fácil aplicación en la clínica asistencial (Nieuwlaat et al., 2014).

Muchos estudios valoran distintas intervenciones integrales para mejorar la adherencia, con resultados favorables en algunos (She et al., 2017) y menos satisfactorios en otros (Morken, Grawe, y Widen., 2007). En general apoyan aquellas que realizan monitorización de la adherencia y feedback (Kripalani, Yao, y Haynes, 2007; Hardeman, Harding y Narasimhan et al., 2010), que identifican barreras para la no adherencia (Julius, Novitsky y Dubin, 2009), y que valoran el beneficio, con consentimiento del paciente, de involucrar a su entorno (Phan et al., 2016).

1.8.3. Estrategias relacionadas con el médico y resto del equipo multidisciplinar

La evaluación de la adherencia durante el seguimiento de los pacientes es una de las recomendaciones más reiterada en los diferentes estudios. Se ha hallado que un solo 55% de los psiquiatras revisan en cada consulta la adherencia, haciéndolo el 80% a través de preguntas a los pacientes (Olivares et al., 2015).

Entre estas estrategias relacionadas con el equipo sanitario y enfocadas a mejorar la adherencia, se valora la coordinación intra e inter disciplinar y la atención a momentos críticos como el alta hospitalaria (Cañas et al., 2013). Se sugiere que el alta hospitalaria podría ser un buen momento para establecer estrategias encaminadas a mejorar la adherencia (Mitchell y Selmes, 2007; Mitchell, Chong y Lim, 2016), con beneficio en programas coordinados con enfermería desde el hospital (Dahan et al., 2016).

La mejora de la relación terapéutica y la dedicación de tiempo en las consultas para valorar la adherencia se consideran estrategias básicas para la evaluación de la adherencia (Farooq y Choudry, 2017). Otros aspectos importantes son la evaluación de la motivación del paciente para la toma del tratamiento, de los factores de riesgo para la falta de adherencia y la adopción de medidas para paliarlos (Julius et al., 2009; García et al., 2016); siempre que se pueda, en un contexto consensuado de decisiones compartidas (Goff et al., 2017). Se ha señalado que ajustar el tratamiento a las condiciones de cada paciente, adaptando el esquema terapéutico a los hábitos del paciente, ha demostrado eficacia para aumentar la adherencia (Haddad, Brain y Scott, 2014).

El abordaje multidisciplinar es prioritario. El Consenso de Adherencia de Enfermería en salud Mental considera fundamental la potenciación de las actitudes positivas hacia el tratamiento y el establecimiento de acuerdos con el paciente acerca del tratamiento (García et al., 2010). El modelo Tindal de enfermería centrado en el paciente plantea el diálogo sobre tratamiento con su enfermero, donde el paciente valora el contacto con el profesional y el tratamiento que permite su estabilidad para actividades y relaciones, siendo los obstáculos al mismo los secundarismos, presión y organizaciones rígidas (Salzmann-Erikson y Sjödin, 2018). También se ha valorado la figura de un gestor de casos (*Community Health Worker*) en el apoyo de la adherencia en las

psicosis (Allen, Sugarman y Wennerstrom, 2017), así como de programas de tratamiento asertivo en primeros episodios psicóticos (Randall et al., 2017).

1.8.4. Intervenciones relacionadas con el tratamiento

Es necesario plantear el cambio de tratamiento en caso de ineficacia o de secundarismos asociados a falta de adherencia (aumento de peso, parkinsonismo, discinesia, acatisia y disfunción sexual) (García et al., 2016).

Aunque recientes estudios apoyan el uso de determinadas combinaciones de antipsicóticos para prevenir recaídas (Tiihonen et al., 2019), en general se promueve **simplificar el tratamiento farmacológico**, recomendando la monoterapia, que facilita la adherencia y disminuye secundarismos e interacciones (Burton et al., 2005; Kane et al., 2007; NICE, 2009; Acosta, Hernández y Pereira, 2009; García et al., 2010; Phan et al., 2016).

En cuanto a la elección del tipo de antipsicótico existe controversia. Aunque algunos estudios informan de mejora adherencia con tratamiento antipsicótico atípico (Janssen et al., 2006; Tham et al., 2016), en otros estudios no se constata mejoría de adherencia con estos antipsicóticos de segunda generación (Díaz et al., 2001; Gilmer et al., 2004; Awad, 2004; Sent et al., 2015).

Muchos estudios apoyan el beneficio de los antipsicóticos inyectables de larga duración (ILD) en el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia, disminuyendo la tasa de recaídas (Tiihonen et al., 2011; Potempa and Rychlik, 2018). Inicialmente esta mejoría no se constató en un estudio randomizado controlado, aunque se confirmó un sesgo al incluir pacientes con mejor adherencia y menor gravedad, observando menos hospitalizaciones con ILD cuando realizan estudio en espejo, que aporta una visión más realista (Kishimoto et al., 2013).

En la bibliografía existen constatación del beneficio de los ILD en la adherencia al tratamiento (Acosta et al., 2009; Sajatovic et al., 2013, 2017; Anderson et al., 2017; Greene et al., 2018; Sağlam Aykut, 2019), aunque no todos los estudios la apoyan (Rosenheck et al., 2011; Emond et al., 2019). Los estudios que incluyen pacientes de la práctica clínica habitual, como los estudios en espejo y estudios de cohortes, han hallado menor riesgo de no adherencia y de hospitalización en pacientes con ILD, en comparación con pacientes con antipsicóticos orales (Sajatovic et al., 2018; Kane, Kishimoto, y Correll, 2013b; Kishimoto et al., 2018).

Los ILD son una opción recomendada por distintos autores para mejorar la adherencia (Osterberg y Blaschke, 2005; Roca et al., 2007; Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Kaplan, Casoy y Zummo, 2013). Se pautan según la preferencia del paciente según la APA (Lehman et al., 2004), en pacientes con factores de riesgo de escasa adherencia y pobre pronóstico (Kishimoto et al., 2018; Sajatovic et al., 2018; Barnes et al., 2020). Otros autores incluso apoyan la guía francesa (Llorca et al., 2013.) que recomienda su pauta en los primeros episodios (Parellada et al., 2012).

Entre las ventajas del ILD está el contacto regular con el equipo, la certeza de la adherencia (Kane et al., 2007), identificar con más claridad a los no adherentes en las pautas de ILD con posibilidad de intervenir (Fleischhacker et al., 2003), conocer la dosis exacta de tratamiento (Goff et al., 2017), evitar el cambio ante una sospecha no real de ineficacia, y no indagar sobre adherencia cuando es valorada como vigilancia por el paciente (Burton et al., 2005). Entre las desventajas se ha descrito la pérdida de autonomía, el dolor de la inyección (Patel et al., 2008), el aumento del coste directo, percepción negativa y asociación a estigma, falta de conocimiento y preocupación sobre uso y dosis (Sajatovic et al., 2018). Por lo tanto, la prescripción de una medicación ILD debe ir acompañada de un diálogo con el paciente sobre la adherencia y los beneficios personales asociados.

Aunque no exista clara evidencia sobre el efecto en la adherencia, existen medidas que deben recomendarse, como evitar dosis excesiva de psicofármacos y la polifarmacia, realizar un consenso de decisiones compartidas y controlar los posibles efectos adversos (Barnes et al., 2020).

1.8.5. Estrategias basadas en las nuevas tecnologías

Los nuevos **métodos tecnológicos pueden ser útiles** para promover la adherencia (mensajes de texto, mails, avisos...) (Kauppi et al., 2014). Se constata el beneficio de **apoyos ambientales** como señales, alarmas, listas de control, y el apoyo con consultas semanales por el terapeuta (Velligan et al., 2008).

También se ha observado mejoría de la adherencia con los mensajes de recuerdo (Haddad, Brain y Scott, 2014), con un **dispositivo electrónico** que monitoriza la medicación (Velligan et al., 2013) o a través de **llamada telefónica** semanal de recuerdo (Beebe, Smith y Phillips, 2016), aunque no todos

los estudios apoyan las nuevas tecnologías en el beneficio de la adherencia (Spaniel et al. 2015).

La evaluación de la adherencia también está siendo objeto de mejoras con nuevas tecnologías. El **Digital Medicine System (DMS)** es un sistema que combina tres componentes: i) un sensor que se ingiere incluido en la medicación, ii) un sensor portátil que se aplica en el área costal izquierda del paciente y iii) una aplicación móvil segura que envía la información a la central de análisis de datos. Tras la ingesta de la medicación que contiene el sensor, la activación que se produce en el estómago provoca una señal en el sensor, que es captada por el sensor portátil. La señal se transmite entonces a la aplicación del móvil del paciente, que se transmite a su vez a un servidor en una nube, desde donde se transmite a los profesionales sanitarios evaluadores (Kane et al., 2013; Profit et al., 2016). Algunos autores lo recomiendan para pacientes de alto riesgo de no adherencia (Hatch et al., 2017).

1.8.6. Otras estrategias

Se ha hallado una mejora de la adherencia en pacientes con psicosis mediante intervenciones centradas en **incentivos económicos** (Henderson et al., 2015; Priebe et al., 2016; Noordraven et al., 2017), si bien esta práctica no está exenta de conflictos éticos.

1.8.7. Resumen

Resumiendo, las recomendaciones previas priorizan medir de forma sistematizada la adherencia y los posibles factores de riesgo, estrategias multimodales y multidisciplinarias, con intervenciones focalizadas en la adherencia y de larga duración, con información adecuada del tratamiento, simplificar del régimen de tratamiento, asegurar efectividad del tratamiento y manejo adecuado de los secundarismos, consenso del tratamiento con el paciente, ser consciente de las creencias y preocupaciones que el paciente tiene sobre el tratamiento, implicar a su entorno, con apoyo social si se precisa, con el establecimiento de una buena relación terapéutica y con posible apoyo extra de las nuevas tecnologías, con un nivel de intervención dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente (Velligan et al., 2010b; Cañas et al., 2013; Hatch et al., 2017).

Lo más efectivo sería adecuar el tipo de intervención a las características individualizadas de la no adherencia (NCCSDO, 2005; Barnes et al., 2020). Así, pueden ser más útiles los mecanismos de recuerdo e implementación de comunicación en pacientes con no adherencia no intencional, y las intervenciones motivacionales en la no adherencia intencional (Acosta et al., 2009; Barkhof et al., 2011; Hugtenburg et al., 2013; Hatch et al., 2017).

El abordaje del incumplimiento debe ser individualizado, ya que no existe ninguna técnica ni estrategia que sea eficaz para todos los pacientes (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Phan et al., 2016).

Tabla 1. Estrategia de intervención de primera línea según factores de riesgo individualizados

| FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE | ESTRATEGIA DE INTERVENCIÓN DE PRIMERA LINEA |
|---|---|
| Factores sociodemográficos: sexo, edad, nivel cultural, económico | <ul style="list-style-type: none"> ■ Apoyo social ■ Psicoeducación (fomentar programas de intervención precoz en psicosis) |
| Factores clínicos generales: consumo de sustancias, no adherencia previa | <ul style="list-style-type: none"> ■ Programa Integral de Patología Dual (T. Motivacional) |
| Alteraciones psicopatológicas: sintomatología positiva, depresiva, negativa, cognitiva, insight | <ul style="list-style-type: none"> ■ Registro sintomático longitudinal ■ Intervención conductual-Crear rutinas (intervenciones conductuales específicas en caso de déficit cognitivo) |
| Factores psicológicos: actitudes, creencias y otros aspectos subjetivos | <ul style="list-style-type: none"> ■ Psicoeducación basada en el paciente |
| FACTORES RELACIONADOS CON EL ENTORNO | ESTRATEGIA DE INTERVENCIÓN DE PRIMERA LINEA |
| Apoyo social y familiar | <ul style="list-style-type: none"> ■ Contacto Servicios sociales ■ Integración. Psicoeducación familiar |
| Percepción social de la enfermedad y estigma | <ul style="list-style-type: none"> ■ Psicoeducación familiar |

| | |
|--|--|
| Acceso a los servicios sanitarios | <ul style="list-style-type: none"> ■ Contacto S. Sociales/Programa a domicilio (disminuir barreras a los servicios sanitarios y tratamientos) |
| FACTORES RELACIONADOS CON EL MÉDICO | ESTRATEGIA DE INTERVENCIÓN DE PRIMERA LINEA |
| Relación terapéutica | <ul style="list-style-type: none"> ■ Intervención terapéutica. Decisiones compartidas |
| Contacto terapéutico | <ul style="list-style-type: none"> ■ Intensificar contacto/Apoyo multidisciplinar |
| Planificación para el periodo post alta hospitalaria | <ul style="list-style-type: none"> ■ Coordinación entre equipos en momentos críticos |
| FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO | ESTRATEGIA DE INTERVENCIÓN DE PRIMERA LINEA |
| Eficacia frente a síntomas | <ul style="list-style-type: none"> ■ Revisar tratamiento, valorar ILD, aumentar supervisión |
| Efectos adversos | <ul style="list-style-type: none"> ■ Cambio tratamiento (anticipar secundarismos o falta de eficacia para evitar autotratamientos) |
| Complejidad de la pauta de medicación | <ul style="list-style-type: none"> ■ Simplificar tratamiento/ILD |
| Tipo de antipsicótico y vía de tratamiento | Valorar cambios vs. ILD |

Fuente: modificado de García et al., 2016; Hatch et al., 2017.

2.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Teniendo en consideración el estado del conocimiento científico disponible, así como las lagunas aún existentes, el estudio que aquí se presenta resulta justificado por los siguientes motivos:

- Existen pocos estudios de calidad que se adhieran a diferentes recomendaciones en la literatura internacional, como la naturaleza prospectiva; la utilización de una definición operativa; la evaluación mediante métodos objetivos y subjetivos; la concepción de la adherencia desde una perspectiva global, que contemple tanto la adherencia al tratamiento farmacológico como la adherencia al seguimiento ambulatorio; y la inclusión de un amplio rango de variables de interés potencialmente influyentes en la no adherencia.
- Hasta la fecha, si bien algunos autores han hipotetizado la existencia de subtipos de no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, hasta nuestro conocimiento, no existen estudios diseñados específicamente para evaluar esta hipótesis. La constatación de esta hipótesis resulta crucial en diversos sentidos: para el mayor entendimiento del fenómeno; en investigación, para el estudio diferenciado de los pacientes según la naturaleza de su no adherencia; y en la práctica clínica, para la adopción de enfoques diferenciados en las estrategias de mejora de la no adherencia en cada subtipo.
- El conocimiento sobre el tratamiento resulta una variable de interés, que sorprendentemente, aún está muy poco estudiada en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Dado que el desconocimiento de aspectos esenciales relativos al tratamiento puede favorecer la no ad-

herencia no intencional, o la no adherencia evaluada globalmente, resulta básica su consideración y análisis.

- Si bien la naturaleza de la muestra en este estudio, centrada en pacientes hospitalizados, con seguimiento prospectivo a seis meses para valoración de adherencia no permite una generalización de los hallazgos al conjunto de la población con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, este estudio se centra en aquellos pacientes con mayor gravedad y tendencia a la no adherencia. Tales pacientes son los que requieren un mayor estudio sobre los factores de riesgo de no adherencia, así como el desarrollo de intervenciones dirigidas a reducirla. Además, como se ha señalado previamente, la situación de ingreso hospitalario puede considerarse como una situación ideal para el establecimiento de nuevas estrategias para la mejora de la adherencia.
- En definitiva, el estudio que se presenta no solo puede arrojar luz sobre la influencia de determinadas variables en la no adherencia, algunas de las cuales han sido poco estudiadas, sino que puede apuntar a la existencia de subtipos de no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Este potencial hallazgo implicaría profundos cambios en la concepción y abordaje del problema de la no adherencia en esta población, con un abordaje diferenciado para cada subtipo.

3.

OBJETIVOS

En este contexto, hemos diseñado este estudio con los siguientes objetivos:

- 1.** Evaluar la prevalencia de la no adherencia en los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.
- 2.** Identificar las variables asociadas a la no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.
- 3.** Evaluar el grado de conocimiento en los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo sobre el tratamiento farmacológico y el plan de tratamiento, y su posible asociación con la no adherencia.
- 4.** Evaluar los posibles subtipos de no adherencia según intencionalidad en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y las variables asociadas a estos.

4.

METODOLOGÍA

Este estudio fue de tipo observacional, analítico y naturalístico. No implicó cambios en la práctica clínica habitual con los pacientes. El proyecto fue de carácter prospectivo.

4.1. PACIENTES

Se incluyeron los pacientes que ingresaron de forma consecutiva en la UIB de Psiquiatría del HUIGC pertenecientes al área sur de la isla, asignada a la USM de Vecindario (en 2017, esta USM abarcaba una población de 195410 personas), con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, según criterios CIE-10, durante un periodo de 18 meses desde el inicio del estudio.

Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, los afectos de Retraso mental o Demencia, los que no continuarían seguimiento en las USM (seguimiento en ámbito privado, prisión, desplazados, etc.) y aquellos que no aceptaron voluntariamente su participación en el estudio. El estudio se configuró con una muestra de 110 pacientes.

Todos los pacientes fueron informados sobre el estudio y dieron su consentimiento por escrito para poder ser incluidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

4.2. PROCEDIMIENTO

Los pacientes fueron informados sobre las características del estudio y se incluyeron aquellos que prestaron su consentimiento por escrito a participar.

La evaluación de las variables estudiadas se realizó en alguno de los 7 días previos al alta, preferiblemente en el día estimado como previo al alta. La evaluación correspondiente al conocimiento del tratamiento se revaluó a la hora y también telefónicamente a los 15-20 días del alta y en la reevaluación a los 6 meses.

La evaluación prospectiva de se realizó a los 6 meses del alta hospitalaria en la USM correspondiente.

4.3. VARIABLES ANALIZADAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

En todos los pacientes se evaluaron las siguientes variables:

Sociodemográficas: sexo, edad, estado civil, nivel educativo, convivencia, situación laboral, nivel socioeconómico.

Clínicas generales: diagnóstico CIE-10, tiempo de evolución, número de ingresos hospitalarios, tiempo desde el último ingreso, intentos de suicidio previos, consumo de tóxicos actual (dependencia, consumo perjudicial) y pasado (dependencia, consumo perjudicial) y motivo estimado de la descompensación e ingreso (modificación del tratamiento habitual, no adherencia, abandono de tratamiento, acontecimientos vitales estresantes, consumo de tóxicos, otras causas).

Relacionadas con el tratamiento: tipo de tratamiento según clase, tipo de tratamiento antipsicótico según vía de administración, número de tomas del tratamiento antipsicótico oral, número total de pastillas psicotrópicas al día, tratamiento concomitante para patologías somáticas crónicas.

Relacionadas con conocimiento del tratamiento: se evaluó el conocimiento que el paciente tiene sobre las siguientes variables relacionadas con su tratamiento: Tipo de tratamiento antipsicótico según vía de administración,

número de tomas al día y horarios, dosis, objetivo, posibles efectos adversos, diagnóstico, tiempo aproximado de mantenimiento del tratamiento y lugar de consulta para control ambulatorio. Anexo 2.

Relacionadas con el seguimiento: el seguimiento del paciente del control ambulatorio en la USM se realizó cuantificando el número de citas programadas con facultativos y Enfermería (tanto las realizadas en Unidad de Salud Mental como las que, por diversos motivos se realizaron en domicilio y son permitidas) y restando las citas a las que no acudió, pero han sido correctamente justificadas. Se consideró adherencia al seguimiento cuando la cuantificación de las citas realizadas fue igual o superior al 80 % del total. Por otro lado, se opta por denominar abandono de seguimiento al paciente que no acudió a citas con personal sanitario de la USM como mínimo durante seis meses. Por manejo clínico habitual en la USM, el paciente del perfil de nuestra muestra que falla a una cita es citado nuevamente por el personal, aclarando motivos de falta de asistencia por teléfono, ofreciéndose nueva cita e incluso consulta domiciliaria. Abandono del estudio que consideró a aquel individuo de la muestra que, habiendo dado su consentimiento inicial para el estudio, no realizó las revaluaciones a los 15 días o 6 meses del mismo, por propia voluntad o fue imposible localizarle.

Relacionadas con la toma del tratamiento: supervisión del tratamiento por parte de la familia y/ o entorno cercano. Se consensuó, centrándonos en la forma de trabajo de cada dispositivo, que se consideraba supervisión parcial a los pacientes de ETAC (Equipo de Tratamiento Asertivo Comunitario) y Alojamiento Alternativo (Pisos con supervisión frecuente de monitores especializados), con uso habitual recomendado de pastillero. Por otro lado, en residencias, centros concertados y UCYR (Unidad de Cuidados y Rehabilitación) la supervisión se consideró completa. En UME (Unidad de Estancia Media), en relación con aumento de permisos y autonomía del paciente, la supervisión se ha considerado en general parcial. También se consideró parcial en todos los casos con tratamiento depot / ILD, por la labor de recuerdo acordada por parte de Enfermería.

Psicopatológicas: psicopatología y conciencia de enfermedad o insight. El insight se evaluó mediante la Escala de valoración de la no conciencia de

trastorno mental (SUMD) o Insight de Amador en sus tres primeros ítems (Amador et al., 1993). Su versión en español ha sido validada (Ruiz et al., 2008). No existen puntos de corte; a mayor puntuación, menor insight. Esta escala ha sido utilizada ampliamente en pacientes con trastornos psicóticos (Amador et al., 1993). La psicopatología se evaluó mediante la escala PANSS (Kay et al., 1987). Se incluyeron como variables la puntuación total, la puntuación de las subescalas positiva, negativa y general. Asimismo, se utilizó la Escala de Impresión Clínica Global para la esquizofrenia (CGI-SCH) en su versión traducida y validada en España (Haro et al., 2003). Es una medida sencilla para evaluar la gravedad de la enfermedad y el grado de mejora en la esquizofrenia. Ha sido diseñada para evaluar los diferentes grupos de síntomas (positivos, negativos, cognitivos y depresivos) que están presentes en la esquizofrenia y la gravedad global de la enfermedad. Las puntuaciones van desde 1 (normal) hasta 6 (muy grave). La estabilidad clínica fue definida como la puntuación de 1 (normal) o 2 (mínima). Mientras que la escala PANSS se administró únicamente en la evaluación basal, la escala CGI-SCH se administró tanto en la evaluación basal como en el seguimiento.

Valoración de las creencias sobre el tratamiento: se utilizó la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), adaptada a la medicación psiquiátrica. Esta escala creada por Horne et al. (1999) valoró las creencias generales y representación social sobre los tratamientos farmacológicos, así como las preocupaciones sobre el tratamiento y la creencia de necesitarlo. Se compone de dos subescalas: una que evaluó creencias sobre la medicación en general (BMQ-General) e incluyó los factores de “abuso” y “daño”; y otra que valoró las opiniones del paciente sobre su tratamiento específico (BMQ-Específico), e incluyó los factores de “necesidad” y “preocupación” positiva (Clifford, Barber y Horne, 2008). Se utilizó la versión en español validada (Beléndez-Vázquez et al., 2007) con pacientes hipertensos y diabéticos. La versión española de esta escala adaptada al tratamiento psiquiátrico fue validada para pacientes con patología ambulatorios con Trastorno Mental Grave (De las Cuevas et al., 2011a). Por recomendación de autores se corrigió la escala con los valores medios (Perpiñá Tordera et al., 2009).

Valoración de la percepción del tratamiento basado en decisiones compartidas o tratamiento consensuado: se utilizó el 9-item Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9) en su versión traducida y validada en español (De las Cuevas et al., 2015). Esta escala valora en nueve ítems (con valoración gradual de 0 a 5 puntos) la percepción que el paciente tiene de estar incluido en la decisión sobre su tratamiento. El método basado en decisiones compartidas es la alternativa recomendada en la actualidad, frente al modelo paternalista de tratamiento.

Aspectos subjetivos hacia el tratamiento: la actitud hacia la medicación se evaluó mediante la Drug Attitude Inventory (DAI) (Hogan, Awad y Eastwood, 1983) en su versión validada en español (Robles García et al., 2004). Es una escala desarrollada para su aplicación en pacientes con esquizofrenia, si bien se ha utilizado en diversos trastornos psiquiátricos (Sajatovic et al., 2010). Ha sido ampliamente utilizada. Evalúa actitudes, creencias y sentimientos en relación con la toma de medicación, así como el efecto subjetivo de los antipsicóticos y conciencia de enfermedad (Sajatovic et al., 2010). Es autoadministrada, con respuestas dicotómicas Verdadero / Falso. La versión inicial consta de 30 ítems, pero se desarrolló posteriormente una versión de 10 ítems, más utilizada. Esta versión requiere 5-10 minutos para su administración (Sajatovic et al., 2010). La versión de 30 ítems es excesivamente larga (Rodríguez Chamorro et al., 2008). Ambas versiones tienen el inconveniente de que requieren un buen nivel sociocultural para su comprensión y que no evalúa las motivaciones para tomar o rechazar la medicación (Rodríguez Chamorro et al., 2008). Los ítems puntúan como +1 o -1. La puntuación total puede oscilar entre 10 y -10. No existen puntos de corte definidos. A mayor puntuación, efecto percibido de la medicación más positivo.

Aspectos cognitivos: Se evaluará mediante la escala SCIP-S (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry), que ha sido validada al español (Pino et al., 2006, 2008; Rojo et al., 2010). Contiene 5 ítems que incluyen un test de aprendizaje de palabras, de repetición de consonantes, de fluidez verbal, aprendizaje diferido y una tarea de seguimiento visomotor. Permite evitar las deficiencias de los test simples como el Mini Mental, sin ser una amplia batería neuropsicológica. Para su administración se requieren unos 15 minutos. Ha mostrado buenas propiedades psicométricas. Se trata de un ins-

trumento recomendado para la evaluación de las alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, o incluso para cualquier paciente con trastorno psiquiátrico grave (Pino et al., 2006).

Conocimiento sobre el tratamiento farmacológico y seguimiento en USM:

se evaluó mediante un cuestionario *ad hoc* que incluyó los aspectos de conocimiento sobre: nombre de los medicamentos (comercial o genérico), frecuencia de tomas al día o de administración (en los intramusculares), dosis del medicamento, duración del tratamiento, efectos adversos frecuentes y potenciales, objetivo del tratamiento, diagnóstico, dispositivo al que debe acudir, fecha de la consulta, tiempo que debe acudir a hacer seguimiento, tras información por parte del psiquiatra siguiendo los puntos previos (Anexo 2). La evaluación del conocimiento sobre el tratamiento se limitó al tratamiento considerado por el psiquiatra como principal. Dicho conocimiento se evaluó a los 60 minutos, siguiendo el registro del cuestionario. Asimismo, se evaluó a los 6 meses, tomando como referencia la información que el psiquiatra responsable en la USM había proporcionado al paciente. La variable conocimiento del tratamiento se consideró continua, optando por considerar adecuado conocimiento si la cifra de aciertos era igual o superior al 75 % entre el total de preguntas respondidas en caso que precisara un punto de corte para su estudio. Posteriormente, se calcularon las medias para compararlas en los diferentes tiempos, así como la media total (de las medias de los tres tiempos). Para evitar un posible sesgo debido al Efecto Hawthorne (Wicks-tröm y Bendix, 2000), los pacientes no fueron informados de que se mediría su conocimiento sobre el tratamiento, diagnóstico y seguimiento, pero sí que se les contactaría en 15-20 días tras el alta para informarnos sobre aspectos de su evolución. Siendo los siguientes los criterios operativos:

- Deficiente conocimiento del tratamiento: menos del 75 % en los cuestionarios de conocimiento del tratamiento (media total).
- Adecuado conocimiento del tratamiento: 75 % o más en los cuestionarios de conocimiento del tratamiento (media total).

Motivos para no adherencia: con base en la literatura (Pound et al., 2005; NICE, 2009; NCC-PC., 2009; Velligan et al., 2017), se incluyeron los siguientes motivos:

1. Porque no creen necesitarla (deficiente insight).
2. Olvidos.

3. Minimizar y/o evitar efectos adversos.
4. Por confusión con el tratamiento.
5. Minimizar y/o evitar posible efecto adictivo.
6. Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida.
7. Complejidad de la pauta de tratamiento.
8. Motivos económicos e impedimentos de acceso al tratamiento.
9. Para “probar a ver qué ocurre sin tratamiento”.
10. Para sustituirla por tratamiento no médico.
11. Por conflictos en relación terapéutica.
12. Por eliminar efecto estigmatizante.
13. Otros (se señalarán cuáles).

Dado el carácter multifactorial de la no adherencia y la complejidad de los aspectos subjetivos implicados, en la evaluación podrán incluir varios motivos, si bien se indicó siempre cuál se considera el principal. No se valoró este ítem en caso de debut.

Medición estimación Adherencia al tratamiento farmacológico: se realizó una medición subjetiva con medida dicotómica, sobre la opinión del facultativo de referencia en UIB y en USM respecto a la adherencia del paciente al alta hospitalaria.

Test de Morisky-Green (Morisky, Green y Levine, 1986): el *Test de Morisky-Green* inicialmente se desarrolló para evaluar el cumplimiento en pacientes con hipertensión arterial, pero se ha aplicado a diversas enfermedades, incluyendo diversos trastornos mentales, como la depresión, trastorno bipolar y la esquizofrenia. Es uno de los cuestionarios más utilizado, y ha sido validado en su versión española (Val et al. 1992). Consta de 4 preguntas con respuesta dicotómica Sí/No, que deben realizarse al paciente entremezcladas con el resto de la entrevista clínica en un ambiente distendido. Las preguntas son: “¿Se olvida usted alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?”, “¿es descuidado con el horario de la medicación?”, “cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?” y “si alguna vez le sientan mal, ¿deja usted de tomarlas?” (Val et al., 1992). Ha mostrado buena validez y fiabilidad. Requiere 5 minutos para su administración. Tiene el inconveniente de no tener definido un marco temporal para las preguntas,

lo que dificulta las evaluaciones repetidas (Sajatovic et al., 2010), además de no distinguir entre los dos constructos previamente descritos. Se considerará adherencia valores mayores o iguales a 3.

Brief Adherence Rating Scale (BARS) (Byerly, Nakonezny y Rush, 2008): La escala BARS es una escala recientemente desarrollada para su aplicación en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y la única de las desarrolladas para un trastorno mental, cuya validez se ha evaluado tomando como referencia el dispositivo MEMS. Ha mostrado buena validez (Byerly et al., 2008; Bright, 2017) y fiabilidad (Byerly et al., 2008) y se recomienda en el consenso como una posibilidad de escala breve (Velligan et al., 2009). Es una escala administrada por el clínico, que requiere 5 minutos o menos para su realización. Consta de 4 ítems, siendo tres de ellas preguntas, y la última una escala analógica visual en la que el clínico marca la proporción de dosis del fármaco que ha tomado en el último mes (0-100%). Las tres preguntas son relativas al número de tomas al día (1), número de días, en el último mes, que el paciente no hizo las tomas prescritas (2), y número de días en el último mes que el paciente hizo menos tomas de las prescritas (3). No se ha validado al español aún, pero se dispone de una versión traducida. En la evaluación basal, en la semana previa al alta hospitalaria, la adherencia se evaluó mediante un porcentaje de toma de la medicación prescrita, según la información que tenga a partir de lo referido por el paciente, el personal de enfermería, y la impresión clínica, siendo el ítem reflejado en el estudio. Se adapta la escala al tiempo del estudio, considerándose los seis meses. Se valoró estimación de adherencia oral a los seis meses, si durante algún momento de los seis meses de seguimiento el paciente había tenido tratamiento oral, aunque justo en la reevaluación no lo tuviera o tuviera solo ILD / depot (por cambio por el facultativo, abandono...). Se consideró adherencia valores superiores al 80 % en escala analógica.

4.4. ADHERENCIA. CRITERIOS OPERATIVOS

Adherencia. Definición operativa: se definió la adherencia como la concurrencia de adherencia al tratamiento antipsicótico y adherencia al seguimiento ambulatorio durante el periodo de evaluación.

Adherencia al tratamiento antipsicótico: se definió como la concurrencia de adherencia objetiva y subjetiva. Se consideró que existe adherencia cuando esta fue igual o superior 80 % de las tomas o administraciones indicadas según los métodos de evaluación utilizados, durante el periodo de evaluación prospectiva de 6 meses. Este dintel se utilizó dado que es el dintel recomendado en un consenso de expertos sobre adherencia en trastornos mentales graves (Velligan et al., 2009, 2010a). Para la consideración de adherencia tanto la evaluación objetiva como la subjetiva debieron arrojar porcentajes superiores a este dintel. La evaluación se realizó sobre el fármaco considerado por el psiquiatra como su tratamiento principal. Tanto en el caso de los pacientes con esquizofrenia como en los esquizoafectivos fue un tratamiento antipsicótico (pero nunca un tratamiento antipsicótico con finalidad no antipsicótica sino para síntomas accesorios).

- *Adherencia objetiva:* se compuso de una o dos medidas, según el tratamiento antipsicótico del paciente (oral / ILD / oral + ILD). En caso de que el tratamiento fuera combinado con antipsicóticos orales e intramusculares, se debieron cumplir los criterios de adherencia para cada uno de ellos.
 - Medication Possession Ratio (MPR). Con ella se evaluó la adherencia al antipsicótico oral.
 - Registro en Historia Clínica de administraciones del antipsicótico ILD, realizadas en la USM. También se consideraron válidos aquellas administraciones realizadas por motivos económicos y/o lejanía en el Centro de Salud, ya que el Enfermero Especialista de Referencia valida la administración de la misma.
- *Adherencia subjetiva:* para considerar que existe adherencia subjetiva, el paciente tuvo que ser estimado como adherente según las escalas de Morisky-Green y BARS. Se definió como la concurrencia de una puntuación de 3 o 4 en el test de Morisky-Green, tal como se ha realizado previamente (Cruz et al., 2011; Vassileva et al., 2014) y un valor igual o superior al 80 % en la escala BARS.

Adherencia al seguimiento ambulatorio: se definió como la concurrencia de asistencia a las consultas programadas (mayor del 80 %; una vez excluidas las inasistencias con causa justificada), y la ausencia de abandono, de-

finida como la inasistencia a las consultas programadas durante un periodo de al menos seis meses.

Descripción de los métodos y criterios operativos:

- *Medication Possession Ratio (MPR)*: la recogida del tratamiento se evaluó a través del Registro disponible en Canarias a través de la receta electrónica y FarmaCanarias. El MPR es una ratio del total de días con suministro respecto al total de días de participación en el estudio, por participante (Hess et al., 2006). Se calculó, para cada paciente, dividiendo el número de días cubiertos por el suministro de la medicación, por el número de días cubiertos por el suministro de la medicación, si estuviera tomando su tratamiento prescrito de forma continua, durante el periodo de seguimiento del estudio (Valenstein et al., 2002). Se consideró adherencia cuando la MPR fue $MPR \geq 0,80$ (Woltmann et al., 2007). La MPR se calculó solo para los antipsicóticos cuya finalidad y dosis fueran antipsicóticas. En caso de dos o más antipsicóticos prescritos con finalidad antipsicótica, se realizó la media entre ellos (Valenstein et al., 2002).
- *Administraciones del antipsicótico ILD*: la información se obtuvo a partir del registro en Historia Clínica de las administraciones realizadas. Al igual que se ha realizado previamente (Acosta et al., 2009; 2013) se consideró que la administración fue correcta siempre que estuviera registrada en la Historia clínica y su administración se hubiese producido en un margen de tres días antes o después de la fecha correspondiente indicada. Se consideró que existe adherencia cuando se administró más del 80 % de lo indicado de forma correcta.
- *Test de Morisky-Green*: se consideró adherencia cuando la puntuación de la escala fuese de 3 o 4. En otros estudios ya se ha utilizado previamente el dintel de 3 (Cruz et al., 2011; Montes et al., 2013).
- *Escala BARS*: Se utilizó el porcentaje final de la escala, sobre las tomas que el paciente realizó, según la estimación del clínico. Para considerar que existe adherencia, este debió ser superior al 80 %.

4.5. ADHERENCIA. EVALUACIÓN DE POSIBLES SUBTIPOS

Valoración del subtipo de no adherencia: intencional y no intencional: Dado que no existen escalas específicas para la evaluación de los subtipos de no adherencia, la evaluación se realizó en función de la entrevista clínica. Se tomaron como referencia las definiciones ofrecidas en la guía NICE sobre adherencia (NICE, 2009).

“Existen muchas causas de no adherencia. Sin embargo, se pueden incluir en dos categorías que se solapan entre sí: intencional y no intencional. La no adherencia no intencional ocurre cuando el paciente quiere seguir el tratamiento acordado, pero no puede debido a barreras que están más allá de su control. Ejemplos de ello son la deficiente memoria o comprensión de las instrucciones sobre el tratamiento, dificultades para la administración del tratamiento, incapacidad de pagarlo o simplemente, olvidar tomarlo. La no adherencia no intencional está relacionada con limitaciones en la capacidad de la persona y en los recursos que afectan a su capacidad para implementar su intención de adhesión al tratamiento”. “La no adherencia intencional ocurre cuando la persona decide no seguir las recomendaciones terapéuticas acordadas, o decide tomarlas de una forma diferente a lo recomendado por el prescriptor, debido a sus propias creencias y valoraciones del fármaco y de la toma de este”.

Dado el solapamiento señalado entre ambas categorías y la complejidad de factores implicados, se establecieron inicialmente 5 categorías de no adherencia:

1. Intencional.
2. No intencional.
3. Mixta con predominio de la intencional.
4. Mixta con predominio de la no intencional.
5. Mixta sin predominio de ningún subtipo.

Para hacer objetiva la clasificación se basa en la clasificación de “Motivos de no adherencia” ya utilizada previamente para dicho ítem (Pound et al.,

2005; NICE, 2009; NCC-PC., 2009; Velligan et al., 2017). En este estudio hemos considerado que la no adherencia No intencional (NANI) será la relacionada con las respuestas 2, 4, 7, 8 y subtipos de 13 que el investigador considere propios de no adherencia no intencional, siendo el resto propias de no Adherencia Intencional (NAI). Si las respuestas incluyen a varias de los subgrupos referidos, se considerará adherencia mixta, siendo la prioridad determinada por la respuesta considerada “motivo principal de no adherencia” (será predominio no intencional en respuestas 2, 4, 7, 8 y subtipos de 13 que el investigador considere propios de no adherencia no intencional e intencional en el resto). Esta clasificación se realizó con los datos obtenidos en la reevaluación de los pacientes a los seis meses.

4.6. CRONOGRAMA DE EVALUACIONES

| Momento | Evaluación | Basal | | | |
|---------------|--|-------------------|--------|------------|---------|
| | | Previo alta | 1 hora | 15-20 días | 6 meses |
| Datos comunes | Sociodemográficas, clínicas y relacionadas con tratamiento | X | | | |
| | Conocimiento de tratamiento | X | | | X |
| | Insight | X | | | |
| | PANSS | X | | | |
| | CGI | X | | | X |
| | BMQ | X | | | X |
| | SDM-Q-9 | X | | | X |
| | DAI | X | | | X |
| | SCIP | X | | | X |
| Conocimiento | Valoración Información proporcionada | X | | | |
| | Cuestionario conocimiento | | X | X | X |
| Adherencia | Motivos no adherencia | X | | | X |
| | Seguimiento USM | | | | X |
| | Medición subjetiva | Morisky-Green | | | X |
| | | BARS | | | |
| | Medición objetiva | Depot/ILD | | | X |
| | | Registro Farmacia | | | X |
| | Subtipos no-adherencia | | | | X |

4.7. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS PARA DAR RESPUESTA A LOS OBJETIVOS ESTABLECIDOS

Prevalencia de no adherencia y variables asociadas: se evaluó la prevalencia de no adherencia atendiendo a la definición operativa propuesta. Para la evaluación de las variables asociadas a esta, se estableció la no adherencia como variable dependiente. Se incluyeron en el modelo univariante todas las variables incluidas. Posteriormente se realizó un análisis multivariante.

Evaluación de posibles subtipos: no adherencia intencional y no adherencia no intencional: los motivos de la no adherencia fueron una variable categorial, con varias opciones definidas, que se establecieron tomando como referencia la literatura científica disponible y la experiencia clínica.

La no adherencia fue una variable categorial, que admitió tres categorías: intencional, no intencional y mixta. La prevalencia de estas tres categorías se estableció de forma porcentual entre los pacientes no-adherentes.

Para la evaluación de las variables asociadas a la no-adherencia intencional y la no-intencional, se estableció cada una de estas dos categorías como variables dependientes y al resto de variables incluidas, como independientes.

Evaluación del grado de conocimiento del tratamiento y variables asociadas: el grado de conocimiento del paciente sobre el tratamiento farmacológico y el plan de tratamiento se evaluó estableciendo puntos de corte porcentuales que se consideraron adecuados. Estos puntos de corte se establecieron tanto respecto al conocimiento global, como desglosado por subcategorías.

Para la evaluación de posibles diferencias en el grado de conocimiento del tratamiento entre los diferentes trastornos mentales, se realizó una comparación entre los porcentajes obtenidos en los subgrupos de pacientes con esquizofrenia y con trastorno esquizoafectivo.

Para la identificación de las variables asociadas al deficiente conocimiento del tratamiento farmacológico y plan de tratamiento, se estableció un punto de corte a partir del cual se consideró que existe “deficiente conocimiento” (menor al 75 % de las respuestas). Se realizó una evaluación de las variables asociadas a este grupo, en comparación con el grupo con adecuado conocimiento del tratamiento.

Para el evaluar el grado de concordancia entre lo referido por los pacientes y profesionales sobre la información proporcionada, se evaluó mediante el procedimiento estadístico apropiado, utilizando como referencia la comparación, en cada uno de los pacientes, de la información proporcionada desglosada en categorías, y respondida de forma dicotómica Sí/No por ambas partes.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las continuas como medias y desviaciones estándar (SD, por sus siglas en inglés *Standard Deviation*) o como medianas y rangos intercuartílicos (IQR = percentiles 25 -75) según los datos estuviesen o no normalmente distribuidos. Los porcentajes se compararon, según procediera, usando el test Ji-cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher, las medias mediante el t-test y las medianas por el test Wilcoxon para datos independientes. En orden a identificar el **mejor subconjunto de variables** que explicara el factor considerado (**outcome**) se realizó un análisis de regresión logística multivariante. Las variables que mostraron asociación significativa con el correspondiente **outcome** (adherencia...) en el análisis univariado se incluyeron en el multivariante. Entonces se realizó una selección de variables basada en el método “*best subset regression*” conjuntamente con el criterio de información Akaike (AIC); esto es: entre dos modelos alternativos apara el mismo conjunto de datos, es preferible aquel que tenga un menor valor AIC. Los modelos obtenidos se resumieron como coeficientes y errores estándar (SE por sus siglas en inglés *Standard Error*), p-valores (correspondientes a los test de razón de verosimilitudes) y odd-ratios, las cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%. Para analizar el valor discriminante del predictor del **outcome** (adherencia...) deducido del modelo logístico se realizó un análisis ROC (por sus siglas en inglés: *Receiver Operating Characteristics*). La capacidad discriminante se midió por el área bajo la curva ROC, la cual se estimó mediante un intervalo de confianza al 95%. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05. Los datos fueron analizados usando el paquete R, version 3.6.1 (R Development Core Team, 2019).

5.

RESULTADOS

El análisis del presente estudio es amplio, por lo que se opta por simplificar en las siguientes tablas los datos más relevantes de cada uno de los tres objetivos principales planteados.

5.1. NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y SEGUIMIENTO

Características de la muestra

La muestra total está compuesta por 110 pacientes. De los 134 pacientes con criterios diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, 115 tenían criterios para entrar en el estudio, eliminados criterios de exclusión, de los cuales 5 no quisieron participar en el estudio. Se pudieron evaluar todos los pacientes de la muestra gracias a múltiples estrategias para conseguirlo: recordatorios, citas coincidentes con las consultas de seguimiento en la USM, nueva cita en caso de inasistencia, y visitas domiciliarias cuando fue necesario. El porcentaje de hombres es mayor que el de mujeres (61,8 %), con una media de edad de 40,7 años. La mayoría de los pacientes está diagnosticada de esquizofrenia (56,4 %) y la media de duración de la enfermedad es de 9 años. La prevalencia de abuso de sustancias en el ingreso es elevada (45,5 %).

Prevalencia de no adherencia

En el total de la muestra, 64 pacientes (58,2 %) no cumplían criterios de no adherencia al final del período de seguimiento. Se detectó no adherencia al tratamiento antipsicótico en 62 pacientes (56,4 %). La prevalencia de no adherencia objetiva y subjetiva fue de 33,6 % (n = 37) y 48,2 % (n = 53), respectivamente. La no adherencia al tratamiento farmacológico oral según

el registro de farmacia fue de 36,4 % ($n = 36$) y del tratamiento farmacológico inyectable del 19,7 % ($n = 13$). La no adherencia al seguimiento fue del 20,9 % ($n = 23$). Las características de la prevalencia se muestran en la tabla 2.

Variables asociadas a no adherencia

Las variables asociadas a no adherencia se muestran en las tablas 3-8. La tabla 3 muestra las variables sociodemográficas y clínicas, la tabla 4 muestra los datos relacionados con el consumo de sustancias y la tabla 8 los ítems evaluados de conocimiento del tratamiento y seguimiento. Los resultados relacionados con el tratamiento y las escalas, se muestran en las tablas 6 y 7 respectivamente.

Los pacientes no adherentes, en comparación con los adherentes presentan diferencias en nivel social bajo (76,6 % vs. 39,1%; $p < 0,001$), mayor prevalencia de vivir solos (35,9 % vs. 17,4 %; $p = 0,033$), mayor tiempo de evolución de la enfermedad (11 vs. 6; $p = 0,023$), más ingresos previos (2 vs. 1; $p = 0,003$), menor tiempo desde el último ingreso (2 vs. 5; $p = 0,034$), mayor prevalencia de consumo o abuso de sustancias actual y pasado (56,2 vs. 30,4; $p = 0,007$; y 68,8 % vs. 43,5 %; $p = 0,008$ respectivamente) (destacando el consumo/abuso de cannabis ($p = 0,028$), menor prevalencia de uso de antidepresivos (12,5 % vs. 28,3 %, $p = 0,038$) y peor insight al ingreso (11 vs. 9; $p = 0,026$).

A los seis meses, los pacientes no adherentes, comparados con los adherentes, presentan peor insight (9 vs. 6; $p < 0,001$), mayor severidad de los síntomas (10 vs. 9; $p = 0,051$), mayor gravedad de síntomas psicóticos positivos (2 vs. 2; $p = 0,004$), peor percepción de decisiones compartidas (18 vs. 36; $p < 0,001$), menor prevalencia del uso de antidepresivos (16,1 % vs. 34,8 %; $p = 0,025$) y peor actitud hacia el tratamiento (1 vs. 5; $p < 0,001$).

Los pacientes no adherentes muestran diferencias en el motivo principal de descompensación e ingreso respecto a los adherentes, predominando no adherencia (84,4 vs. 45,6; $p < 0,001$) abandono del tratamiento (56,2 vs. 17,4; $p < 0,001$) y consumo de tóxicos (50,0 vs. 10,9; $p < 0,001$).

Los motivos de no adherencia totales de toda la muestra a los seis meses significativos fueron en no adherentes, respecto a adherentes que el paciente cree no necesitar el tratamiento (81,2 vs. 56,5; $p = 0,005$), estigma (37,5 vs. 17,4; $p = 0,022$) y tendencia a la significación en motivos económicos (18,8 vs. 6,5; $p = 0,065$). El total de motivos de no adherencia se muestra en la tabla 5.

Los motivos de no adherencia en pacientes no adherentes se muestran en la figura 1. Entre los pacientes no adherentes ($N=64$), los motivos de no adherencia totales de mayor frecuencia fueron: el paciente cree no necesitar el tratamiento (81,2%), minimizar efectos adversos (60,9%) y olvidos (48,4%), coincidiendo con los motivos principales de no adherencia en este grupo (figura 2).

Entre los subtipos de no adherencia en el grupo de pacientes no adherentes, 32 (50%) cumplen criterios de no adherencia intencional (NAI) y 5 (7,8%) de no adherencia no intencional (NANI) y 27 (42,2%) de no adherencia mixta (figura 3).

El psiquiatra hospitalario sospecha de no adherencia futura en un 35,5% (detectando solo al 50% de los verdaderos no adherentes) de la muestra total y en caso del psiquiatra ambulatorio, sospecha no adherencia en un 38,2% (detectando hasta el 65,6% de la muestra).

La regresión logística multivariante para el modelo de no adherencia se muestra en la tabla 9. Los factores que muestran una asociación con no adherencia son: nivel socioeconómico bajo ($OR=3,68$; 95% $CI=1,42-9,53$), consumo actual de cannabis ($OR=2,79$; 95% $CI=1,07-7,28$), mayor gravedad de los síntomas a los 6 meses (medida ICG) ($OR=2,00$; 95% $CI=1,02-3,94$) y motivo de recaída e ingreso por abandono de tratamiento (no adherencia previa) ($OR=5,46$; 95% $CI=2,00-14,90$).

Tabla 2. Prevalencia de adherencia y no adherencia global y de sus diferentes componentes

| | Total | Adherentes | No adherentes |
|---|-----------|------------|---------------|
| Adherencia al seguimiento | | | |
| Adherencia | 87 (79,1) | 45 (97,8) | 42 (65,6) |
| No adherencia | 23 (20,9) | 1 (2,2) | 22 (34,4) |
| Adherencia al tratamiento oral (MPR) | | | |
| Adherencia | 63 (63,6) | 38 (100,0) | 25 (41,0) |
| No adherencia | 36 (36,4) | 0 (0,0) | 36 (59,0) |
| Adherencia antipsicótico intramuscular | | | |
| Adherencia | 53 (80,3) | 24 (100,0) | 29 (69,0) |
| No adherencia | 13 (19,7) | 0 (0,0) | 13 (31,0) |
| Adherencia objetiva al tratamiento farmacológico (oral e im) | | | |
| Adherencia objetiva | 73 (66,4) | 46 (100,0) | 27 (42,2) |
| No Adherencia objetiva | 37 (33,6) | 0 | 37 (57,8) |
| Adherencia Morisky | | | |
| Adherencia | 64 (64,6) | 40 (100,0) | 24 (40,7) |
| No adherencia | 35 (35,4) | 0 (0,0) | 35 (59,3) |
| Adherencia BARS | | | |
| Adherencia | 52 (51,0) | 40 (100,0) | 12 (19,4) |
| No adherencia | 50 (49,0) | 0 (0,0) | 50 (80,6) |
| Adherencia subjetiva al tratamiento farmacológico (Morisky y BARS) | | | |
| Adherencia subjetiva | 57 (51,8) | 45 (97,8) | 12 (18,8) |
| No Adherencia subjetiva | 53 (48,2) | 1 (2,2) | 52 (81,2) |
| Adherencia al tratamiento farmacológico objetiva y subjetiva | | | |
| Adherencia al tratamiento farmacológico objetiva y subjetiva | 48 (43,6) | 46 (100,0) | 2 (3,1) |
| No Adherencia al tratamiento farmacológico objetiva y subjetiva | 62 (56,4) | 0 | 62 (96,9) |
| ADHERENCIA GLOBAL (tratamiento farmacológico y seguimiento) | | | |
| Adherencia total al tratamiento farmacológico y seguimiento | 46 (41,8) | 46 (100,0) | 0 |
| No Adherencia total al tratamiento farmacológico y seguimiento | 64 (58,2) | 0 | 64 (100,0) |

Los datos son frecuencias (%). En aquellos casos donde no se pudo realizar alguna escala, la adherencia subjetiva se realizó con la escala disponible e información del equipo ambulatorio.

Tabla 3. Variables demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento al ingreso. Muestra global y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes

| | Total N=110 | Adherencia N=46 | No adherencia N=64 | p-valor |
|---|----------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Sociodemográficas | | | | |
| Edad | 40,7 ± 11,0 | 40,8 ± 12,7 | 40,6 ± 9,6 | 0,894 |
| Sexo (masculino) | 68 (61,8) | 29 (63,0) | 39 (60,9) | 0,823 |
| Estado civil | | | | 0,155 |
| Casado o pareja estable | 26 (23,6) | 14 (30,4) | 12 (18,8) | |
| Soltero, separado, divorciado, viudo | 84 (76,4) | 32 (69,6) | 52 (81,2) | |
| Nivel Educativo | 55 (50,0) | 25 (54,3) | 30 (46,9) | 0,439 |
| Primarios | 55 (50,0) | 21 (45,7) | 34 (53,1) | |
| Secundario/superior | 55 (50,0) | 25 (54,3) | 30 (46,9) | |
| Nivel Socioeconómico | | | | < 0,001 |
| Bajo | 67 (60,9) | 18 (39,1) | 49 (76,6) | |
| Medio-Alto | 43 (39,1) | 28 (60,9) | 15 (23,4) | |
| Trabajo | | | | 0,219 |
| Activo | 12 (10,9) | 7 (15,2) | 5 (7,8) | |
| Inactivo | 98 (89,1) | 39 (84,8) | 59 (92,2) | |
| Convivencia | | | | 0,033 |
| Con familiares | 79 (71,8) | 38 (82,6) | 41 (64,1) | |
| Solo | 31 (28,2) | 8 (17,4) | 23 (35,9) | |
| Clínicas relacionadas con tratamiento | | | | |
| Estancia media del ingreso | 23 (14-34) | 21 (14-33) | 23 (14-32) | 0,783 |
| Tiempo de evolución de la enfermedad psiquiátrica | 9 (4-18) | 6 (2,2-13) | 11 (5-19) | 0,023 |
| Número de ingresos previos | 1,0 (0,0-4,0) | 1,0 (0,0-2,8) | 2,0 (1,0-5,0) | 0,003 |
| Tiempo desde el último ingreso | 3,0 (1,5-6,0) | 5,0 (2,3-6,2) | 2,0 (1,1-5,0) | 0,034 |
| Intentos previos de suicidio | 46 (41,8) | 15 (32,6) | 31 (48,4) | 0,097 |
| Diagnóstico CIE | | | | 0,676 |
| Esquizofrenia | 62 (56,4) | 27 (58,7) | 35 (54,7) | |
| T. esquizoafectivo | 48 (43,6) | 19 (41,3) | 29 (45,3) | |



| | Total N=110 | Adherencia N=46 | No adherencia N=64 | p-valor |
|---|----------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Actitud hacia el tratamiento | | | | 0,005 |
| Negativo | 57 (51,8) | 16 (34,8) | 41 (64,1) | |
| Neutro | 30 (27,3) | 15 (32,6) | 15 (23,4) | |
| Positivo | 23 (20,9) | 15 (32,6) | 8 (12,5) | |
| Consumo de tóxicos actual | 50 (45,5) | 14 (30,4) | 36 (56,2) | 0,007 |
| Consumo de tóxicos antecedentes | 64 (58,2) | 20 (43,5) | 44 (68,8) | 0,008 |
| Número de tomas del tratamiento antipsicótico oral en ingreso | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,465 |
| Número total de pastillas psicotrópicas al día al alta | 5,0 (4,0-8,0) | 5,0 (3,0-7,8) | 6,0 (4,0-8,2) | 0,235 |
| Tratamiento somático | 1,0 (0,0-1,0) | 1,0 (0,0-1,0) | 0,0 (0,0-1,0) | 0,229 |
| Estimación adherencia psiquiatra UIB | | | | < 0,001 |
| Estimación adherentes | 71 (64,5) | 39 (84,8) | 32 (50,0) | |
| Estimación no adherentes | 39 (35,5) | 7 (15,2) | 32 (50,0) | |
| Estimación adherencia psiquiatra USM | | | | < 0,001 |
| Estimación adherentes | 68 (61,8) | 46 (100,0) | 22 (34,4) | |
| Estimación no adherentes | 42 (38,2) | 0 (0,0) | 42 (65,6) | |
| Motivo estimado de descompensación e ingreso | | | | |
| Modificación del tratamiento habitual | 28 (25,4) | 16 (34,8) | 12 (18,8) | 0,057 |
| No adherencia al tratamiento | 75 (68,2) | 21 (45,6) | 54 (84,4) | < 0,001 |
| Abandono de seguimiento | 44 (40,0) | 8 (17,4) | 36 (56,2) | < 0,001 |
| Consumo de tóxicos | 37 (33,6) | 5 (10,9) | 32 (50,0) | < 0,001 |
| Acontecimientos vitales estresantes | 44 (40,0) | 18 (39,1) | 26 (40,6) | 0,875 |
| Otros Motivos | 4 (3,6) | 3 (6,5) | 1 (1,6) | 0,207 |

Los datos son medias \pm SD, frecuencias (%) y medianas (IQR). Abreviaturas: SD: Desviación Estándar, IQR: Rango Inter-Cuartil

Tabla 4. Consumo de tóxicos. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes

| Consumo de tóxicos | PREVIO INGRESO | | | | INGRESO | | | |
|---------------------|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| | Total N=110 | Adherentes N=46 | No adherentes N=64 | p-valor | Total N=110 | Adherentes N=46 | No adherentes N=64 | p-valor |
| 1. Alcohol | | | | 0,164 | | | | 0,358 |
| No consume | 70 (63,6) | 34 (73,9) | 36 (56,2) | | 86 (78,2) | 39 (84,8) | 47 (73,4) | |
| Consumo perjudicial | 33 (30,0) | 10 (21,7) | 23 (35,9) | | 20 (18,2) | 6 (13,0) | 14 (21,9) | |
| Dependencia | 7 (6,4) | 2 (4,3) | 5 (7,8) | | 4 (3,6) | 1 (2,2) | 3 (4,7) | |
| 2. Cocaína | | | | 0,192 | | | | 0,089 |
| No consume | 71 (64,5) | 34 (73,9) | 37 (57,8) | | 90 (81,8) | 42 (91,3) | 48 (75,0) | |
| Consumo perjudicial | 34 (30,9) | 11 (23,9) | 23 (35,9) | | 16 (14,5) | 3 (6,5) | 13 (20,3) | |
| Dependencia | 5 (4,5) | 1 (2,2) | 4 (6,2) | | 4 (3,6) | 1 (2,2) | 3 (4,7) | |
| 3. Cannabis | | | | 0,028 | | | | 0,002 |
| No consume | 59 (53,6) | 31 (67,4) | 28 (43,8) | | 68 (61,8) | 37 (80,4) | 31 (48,4) | |
| Consumo perjudicial | 43 (39,1) | 14 (30,4) | 29 (45,3) | | 37 (33,6) | 9 (19,6) | 28 (43,8) | |
| Dependencia | 8 (7,3) | 1 (2,2) | 7 (10,9) | | 5 (4,5) | 0 | 5 (7,8) | |
| 4. Heroína | | | | 0,664 | | | | 0,481 |
| No consume | 97 (88,2) | 42 (91,3) | 55 (85,9) | | 108 (98,2) | 46 (100,0) | 62 (96,9) | |
| Consumo perjudicial | 9 (8,2) | 3 (6,5) | 6 (9,4) | | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,6) | |
| Dependencia | 4 (3,6) | 1 (2,2) | 3 (4,7) | | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,6) | |
| 5. Nicotina | | | | 0,165 | | | | 0,039 |
| No consume | 65 (59,1) | 32 (69,6) | 33 (51,6) | | 67 (60,9) | 33 (71,7) | 34 (53,1) | |
| Consumo perjudicial | 39 (35,5) | 12 (26,1) | 27 (42,2) | | 37 (33,6) | 13 (28,3) | 24 (37,5) | |
| Dependencia | 6 (5,5) | 2 (4,3) | 4 (6,2) | | 6 (5,5) | 0 | 6 (9,4) | |
| 6. Otros | | | | 0,804 | | | | 0,797 |
| No consume | 87 (79,1) | 35 (76,1) | 52 (81,2) | | 102 (92,7) | 43 (93,5) | 59 (92,2) | |
| Consumo perjudicial | 21 (19,1) | 10 (21,7) | 11 (17,2) | | 8 (7,3) | 3 (6,5) | 5 (7,8) | |
| Dependencia | 2 (1,8) | 1 (2,2) | 1 (1,6) | | 0 | 0 | 0 | |

Los datos son frecuencias (%).

Tabla 5. Motivos de no adherencia. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes

| Motivos no adherencia | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|--|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| | Total N=110 | Adherentes N=46 | No adherentes N=64 | p-valor | Total N=110 | Adherentes N=46 | No adherentes N=64 | p-valor |
| No cree necesitarla | 78 (70,9) | 23 (50,0) | 55 (85,9) | < 0,001 | 78 (70,9) | 26 (56,5) | 52 (81,2) | 0,005 |
| Olvidos | 25 (22,7) | 10 (21,7) | 15 (23,4) | 0,834 | 54 (49,1) | 23 (50,0) | 31 (48,4) | 0,872 |
| Minimizar y/o evitar efectos adversos | 56 (50,9) | 21 (45,6) | 35 (54,7) | 0,430 | 64 (58,2) | 25 (54,4) | 39 (60,9) | 0,489 |
| Por confusión entre síntomas de la enfermedad y efectos adversos del tratamiento | 7 (6,4) | 3 (6,5) | 4 (6,2) | 1 | 18 (16,4) | 8 (17,4) | 10 (15,6) | 0,805 |
| Minimizar y/o evitar posible efecto adictivo | 3 (2,7) | 1 (2,2) | 2 (3,1) | 1 | 3 (2,7) | 1 (2,2) | 2 (3,1) | 1 |
| Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida | 13 (11,8) | 4 (8,7) | 9 (14,1) | 0,390 | 24 (21,8) | 9 (19,6) | 15 (23,4) | 0,628 |
| Complejidad de la pauta de tratamiento | 4 (3,6) | 0 | 4 (6,2) | 0,138 | 9 (8,2) | 2 (4,3) | 7 (10,9) | 0,299 |
| Motivos económicos | 9 (8,2) | 0 | 9 (14,1) | 0,010 | 15 (13,6) | 3 (6,5) | 12 (18,8) | 0,065 |
| Para probar a ver qué ocurre sin tratamiento | 13 (11,8) | 2 (4,3) | 11 (17,2) | 0,040 | 33 (30,0) | 12 (26,1) | 21 (32,8) | 0,448 |
| Para sustituirla por tratamiento no médico | 4 (3,6) | 0 | 4 (6,2) | 0,138 | 7 (6,4) | 1 (2,2) | 6 (9,4) | 0,235 |
| Por conflictos en la relación terapéutica | 2 (1,8) | 0 | 2 (3,1) | 0,509 | 10 (9,1) | 2 (4,3) | 8 (12,5) | 0,188 |
| Por eliminar efecto estigmatizante | 28 (25,4) | 8 (17,4) | 20 (31,2) | 0,100 | 32 (29,1) | 8 (17,4) | 24 (37,5) | 0,022 |
| Otros | 3 (2,7) | 1 (2,2) | 2 (3,1) | 1 | 6 (5,5) | 2 (4,3) | 4 (6,2) | 1 |

Los datos son frecuencias (%).

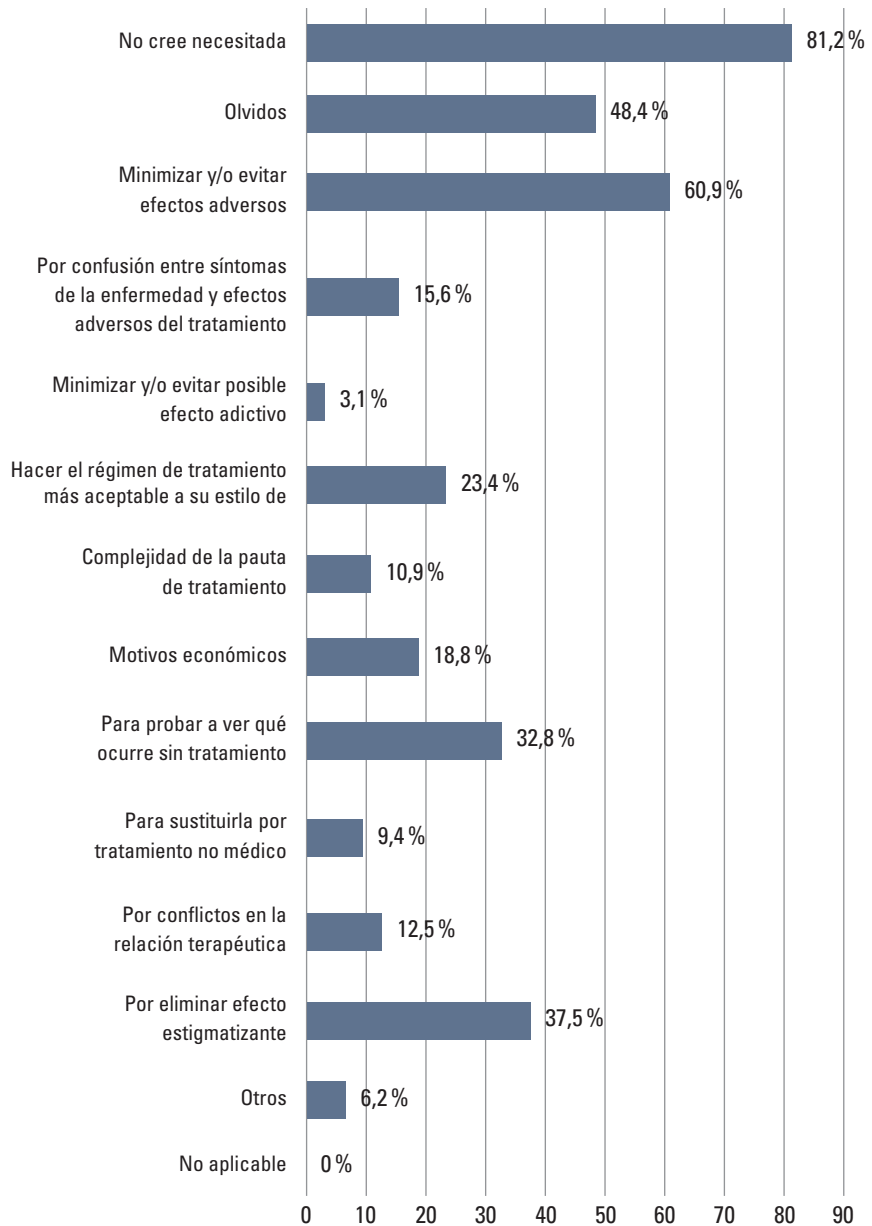
Figura 1. Motivos de no adherencia en pacientes no adherentes a los 6 meses

Figura 2. Motivo principal de no adherencia en pacientes no adherentes a los 6 meses

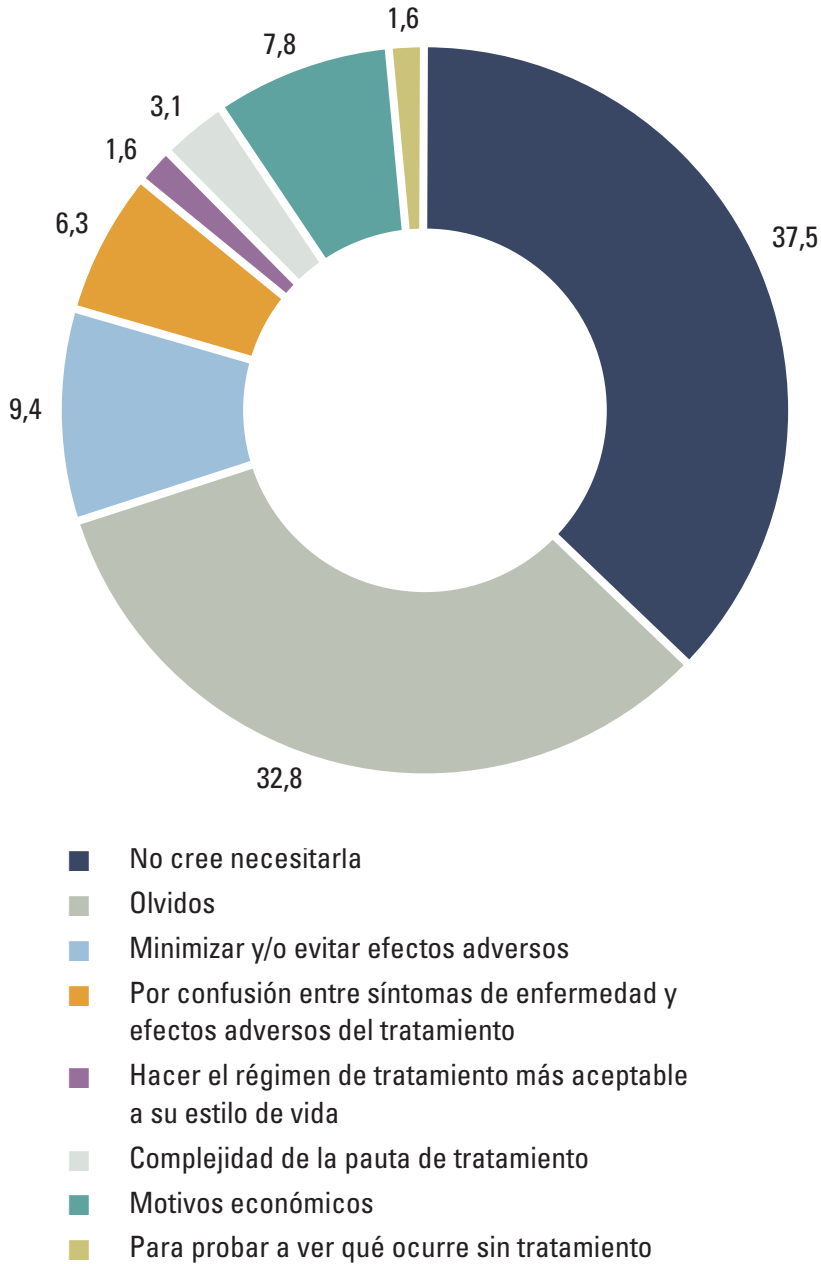


Tabla 6. Variables relacionadas con el tratamiento. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes

| | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|---|----------------|--------------------|-----------------------|---------|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| | Total N=110 | Adherencia N=46 | No adherencia N=64 | p-valor | Total N=110 | Adherencia N=46 | No adherencia N=64 | p-valor |
| Tipo de antipsicótico según vía de administración | | | | 0,037 | | | | 0,1 |
| Oral | 47 (42,7) | 25 (54,4) | 22 (34,4) | | 45 (40,9) | 23 (50,0) | 22 (34,4) | |
| Injectable/combinado | 63 (57,3) | 21 (45,7) | 42 (65,6) | | 65 (59,1) | 23 (50) | 42 (65,6) | |
| Supervisión del tratamiento* | | | | 0,413 | | | | 0,923 |
| Supervisión | 63 (62,4) | 23 (57,5) | 40 (65,6) | | 88 (80,0) | 37 (80,4) | 51 (79,7) | |
| Sin supervisión | 38 (37,6) | 17 (42,5) | 21 (34,4) | | 22 (20,0) | 9 (19,6) | 13 (20,3) | |
| Tratamiento psicofarmacológico | | | | | | | | |
| Antipsicótico | 108 (98,2) | 45 (97,8) | 63 (98,4) | 0,664 | 109 (99,1) | 46 (100,0) | 63 (98,4) | 1 |
| Estabilizador del ánimo | 35 (32,1) | 13 (28,3) | 22 (34,9) | 0,462 | 34 (31,2) | 13 (28,3) | 21 (33,3) | 0,572 |
| Antidepresivo | 21 (19,1) | 13 (28,3) | 8 (12,5) | 0,038 | 26 (24,1) | 16 (34,8) | 10 (16,1) | 0,025 |
| Ansiolítico | 99 (90,0) | 40 (87,0) | 59 (92,2) | 0,521 | 83 (76,2) | 37 (80,4) | 46 (73,0) | 0,369 |
| Anticolinérgico | 24 (21,8) | 9 (19,6) | 15 (23,4) | 0,628 | 31 (28,4) | 16 (34,8) | 15 (23,8) | 0,210 |
| Hipnótico | 104 (94,5) | 43 (93,5) | 61 (95,3) | 0,693 | 83 (75,5) | 31 (67,4) | 52 (81,2) | 0,096 |
| Tratamiento no psiquiátrico | 35 (31,8) | 19 (41,3) | 16 (25,0) | 0,070 | 41 (38,0) | 15 (32,6) | 26 (41,9) | 0,323 |

Los datos son frecuencias (%). *No se incluyen los casos de debut.

Tabla 7. Variables relacionadas con las escalas. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes

| INGRESO | | 6 MESES | | |
|--|----------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| | Total N=110 | Adherencia N=46 | No adherencia N=64 | p-valor |
| Escala de Insight de Amador total | 11 (9-15) | 9 (9-13) | 11 (9-15) | 0,026 |
| Conciencia de trastorno mental | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 5,0 (3,0-5,0) | 0,067 |
| Conciencia de efectos medicación | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-4,5) | 3,0 (3,0-5,0) | 0,092 |
| Conciencia de necesidad de tratamiento | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 0,031 |
| Escala de los Síndromes Positivo y Negativo Total (PANSS) | 47 (42,2-54) | 46 (41,2-54) | 47,5 (43-55) | 0,571 |
| Síntomas positivos | 16 (11-19,8) | 14 (10-19) | 16 (13-20) | 0,067 |
| Síntomas negativos | 10 (7-14) | 10 (7-14) | 9 (7-14) | 0,758 |
| Síntomas en general | 21 (18-25,8) | 21 (17-26) | 21 (18-25) | 0,985 |
| Impresión Clínica Global (ICG) Gravedad Total | 11 (9,2-13) | 11 (9,2-13) | 11 (9,8-13) | 0,691 |
| Síntomas positivos | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (2,2-3,8) | 3,0 (3,0-3,0) | 0,765 |
| Síntomas negativos | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,2) | 0,875 |
| Síntomas depresivos | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,741 |
| Síntomas cognitivos | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 0,525 |
| Síntomas generales | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 0,317 |
| Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) Total | 48 (39-56) | 46 (38-58) | 49 (40-55) | 0,983 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

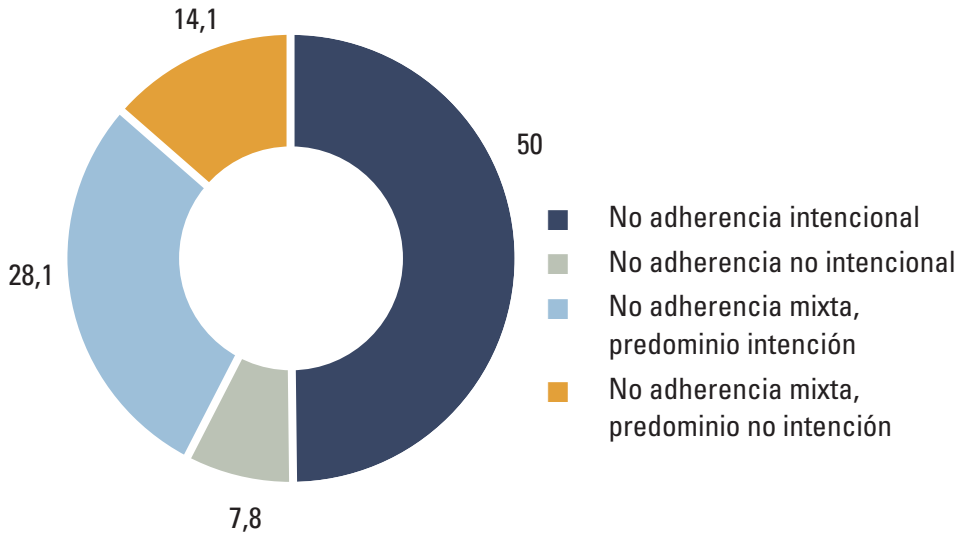


Los datos son medias \pm SD, frecuencias (%) y medianas (IQR). Abreviaturas: SD: desviación estándar. IQR: rango intercuartil; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SDM-Q-9: Shared Decision Making Questionnaire; BMD: Beliefs about Medicines Questionnaire; Conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento. Conocimiento del tratamiento, media total: Calculada a los 6 meses, representa la media de los tres valores en los tres tiempos de los tratamientos. *En la muestra al ingreso se descartan los pacientes de debut. En aquellos casos donde no se pudo realizar alguna escala, la adherencia subjetiva se realizó con la escala disponible e información del equipo ambulatorio **Hay 4 casos perdidos en la valoración del conocimiento del tratamiento a los seis meses.

**Tabla 8. Conocimiento del tratamiento y seguimiento.
Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes**

| CONOCIMIENTO | 1 HORA | | | | 20 DÍAS | | | | 6 MESES | | | |
|-----------------------------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|
| | TOTAL N=110 | ADH* N=46 | NO ADH* N=64 | p-valor | TOTAL N=110 | ADH* N=46 | NO ADH* N=64 | p-valor | TOTAL N=110 | ADH* N=46 | NO ADH* N=64 | p-valor |
| 1. Diagnóstico | 66 (60,0) | 25 (54,3) | 41 (64,1) | 0,226 | 63 (57,3) | 21 (45,7) | 42 (65,6) | 0,009 | 63 (59,4) | 24 (53,3) | 39 (63,9) | 0,053 |
| 2. Nombre del antipsicótico | 61 (55,5) | 26 (56,5) | 35 (54,7) | 0,471 | 51 (46,4) | 23 (50,0) | 28 (43,8) | 0,517 | 70 (66,0) | 30 (66,7) | 40 (65,6) | 0,907 |
| 3. Vía de administración | 105 (95,5) | 45 (97,8) | 60 (93,8) | 0,116 | 105 (95,5) | 45 (97,8) | 60 (93,8) | 0,311 | 99 (93,4) | 43 (95,6) | 56 (91,8) | 0,442 |
| 4. Número de tomas diarias | 81 (73,6) | 33 (71,7) | 48 (75,0) | 0,486 | 85 (77,3) | 36 (78,3) | 49 (76,6) | 0,834 | 88 (83,0) | 40 (88,9) | 48 (78,7) | 0,167 |
| 5. Horas de las tomas | 71 (64,5) | 30 (65,2) | 41 (64,1) | 0,476 | 77 (70,0) | 34 (73,9) | 43 (67,2) | 0,448 | 77 (72,6) | 37 (82,2) | 40 (65,6) | 0,057 |
| 6. Dosis | 42 (38,2) | 23 (50,0) | 19 (29,7) | 0,039 | 32 (29,1) | 16 (34,8) | 16 (25,0) | 0,265 | 41 (38,7) | 19 (42,2) | 22 (36,1) | 0,520 |
| 7. Objetivo del tratamiento | 88 (80,0) | 38 (82,6) | 50 (78,1) | 0,562 | 85 (77,3) | 37 (80,4) | 48 (75,0) | 0,502 | 81 (76,4) | 36 (80,0) | 45 (73,8) | 0,455 |
| 8. Efectos adversos posibles | 90 (81,8) | 38 (82,6) | 52 (81,2) | 0,696 | 87 (79,1) | 42 (91,3) | 45 (70,3) | 0,008 | 93 (87,7) | 43 (95,6) | 50 (82,0) | 0,035 |
| 9. Duración del tratamiento | 90 (81,8) | 41 (89,1) | 49 (76,6) | 0,072 | 85 (77,3) | 37 (80,4) | 48 (75,0) | 0,413 | 81 (76,4) | 34 (75,6) | 47 (77,0) | 0,081 |
| 10. Lugar de consulta | 109 (99,1) | 46 (100,0) | 63 (98,4) | 0,394 | 107 (97,3) | 46 (100,0) | 61 (95,3) | 0,137 | 85 (80,2) | 36 (80,0) | 49 (80,3) | 0,173 |
| 11. Fecha de la consulta | 89 (80,9) | 38 (82,6) | 51 (79,7) | 0,486 | 92 (83,6) | 37 (80,4) | 55 (85,9) | 0,442 | | | | |
| 12. Tiempo de control ambulatorio | 95 (86,4) | 40 (87,0) | 55 (85,9) | 0,250 | 101 (91,8) | 43 (93,5) | 58 (90,6) | 0,590 | | | | |

Los datos son frecuencias (%). *ADH = adherentes/ NO ADH= No adherentes. *Hay 4 casos perdidos en la valoración del conocimiento del tratamiento a los seis meses. Descripciones completas en etiquetas abreviadas: 2. Nombre del medicamento o medicamentos (antipsicótico/s) principales; 9. Tiempo aproximado de mantenimiento del tratamiento; 10. Lugar de consulta para control ambulatorio; 11. Fecha de la consulta para control ambulatorio; 12. Tiempo aproximado de control ambulatorio.

Figura 3. Subtipos de no adherencia a los 6 meses**Tabla 9. Regresión logística multivariante para la no adherencia**

| | Coefficient (SE) | P-valor* | AIC** | Odd-Ratio (95% CI) |
|--|------------------|----------|-------|-------------------------|
| (Intercept) | -3,711 (0,971) | -- | -- | -- |
| Nivel económico bajo | 1,302 (0,486) | 0,006 | 123,2 | 3,678 (1,420-9,529) |
| Consumo actual de cannabis | 1,028 (0,489) | 0,031 | 120,4 | 2,795 (1,072-7,285) |
| Clínica global a los 6 meses (ICG) | 0,697 (0,345) | 0,036 | 120,2 | 2,009 (1,022-3,947) |
| Motivo de ingreso no adherencia (no adherencia previa) | 1,698 (0,512) | < 0,001 | 127,8 | 5,464 (2,003-14,903) |

* Correspondientes al test de razón de verosimilitudes.

** Valor AIC del modelo si la correspondiente variable de excluyera. Para el modelo estimado, AIC = 118,53. Téngase en cuenta que AIC es una medida de falta de ajuste. La exclusión de cualquiera de las variables del modelo conduciría a un modelo con un AIC mayor; esto es, con peor ajuste

*** Para un coeficiente b, la odd-ratio es $\exp(b)$.

5.2. CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y SEGUIMIENTO

Características de la muestra y prevalencia de no conocimiento del tratamiento

La muestra está compuesta en este estudio del conocimiento por 106 pacientes, no pudiendo incluirse los cuatro pacientes que abandonan y no realizan la reevaluación del conocimiento a los veinte días o a los seis meses. Un 45,28 % de los pacientes mostraron falta de conocimiento al tratamiento antipsicótico pautado (<75 % de la media del conocimiento en los tres tiempos evolutivos) (tabla 10). El subgrupo de no conocimiento respecto al de conocimiento, mostró una edad media mayor (45,3 vs. 36,7, respectivamente, $p < 0,001$) y mayor prevalencia de nivel educativo bajo (68,8 % vs. 31,0 %, $p < 0,001$). Las características de las diferentes variables clínicas y demográficas se muestran en la tabla 11 y las variables relacionadas con el tratamiento en la tabla 14.

Variables asociadas al conocimiento

Los pacientes con no conocimiento tienen estancias medias más prolongadas que los de conocimiento (26 vs. 19, respectivamente, $p = 0,010$).

En relación con los motivos de no adherencia, muestran diferencias significativas los ítems “olvidos”, “Minimizar y/o evitar efectos adversos”, “confusión”, “Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida”, “complejidad”, “Para probar a ver qué ocurre sin tratamiento” y “Por eliminar efecto estigmatizante”; mostrando los pacientes con no conocimiento al tratamiento y seguimiento respecto a los de conocimiento, mayor porcentaje en los motivos de no adherencia “Olvidos” al ingreso (31,2 % vs. 15,5 %, respectivamente, $p < 0,054$), como la significación a los seis meses (95,8 % vs. 10,3 %, respectivamente, $p < 0,001$), “Confusión” (25,0 % vs. 10,3 %, respectivamente, $p < 0,045$), tendencia a la diferencia en “Complejidad” (14,6 % vs. 3,5 %, respectivamente, $p < 0,075$) (tabla 13).

Los pacientes con no conocimiento, en comparación con aquellos con conocimiento, mostraron mayor uso a los seis meses de tratamiento no psiquiátrico (50 % vs. 29,3 % respectivamente, $p = 0,031$) e hipnóticos (85,4 % vs. 65,5 % respectivamente, $p = 0,019$).

Los pacientes con no conocimiento tienen mayor supervisión de las tomas a los seis meses, en relación con los de conocimiento (89,6 % vs. 72,4 % respectivamente, $p = 0,027$).

No existen diferencias en relación con la adherencia / no adherencia al tratamiento y seguimiento ($p = 0,806$), aun cuando se extraen por posibilidad de sesgo los pacientes con supervisión ($p = 0,322$) (tabla 12). En la distribución de los subtipos de no adherencia sí existen diferencias ($p < 0,001$): en los de no conocimiento predominan frente a los de conocimiento los grupos no intencionales (20,8 % vs. 10,3 % respectivamente) y mixtos, tanto de predominio intencional (52,1 % vs. 3,4 % respectivamente), como no intencional (20,8 % vs. 6,9 % respectivamente).

Los pacientes de no conocimiento presentan mayor gravedad clínica al ingreso respecto a los de conocimiento en la escala al ingreso ICG, tanto en Global (12 vs. 10 respectivamente, $p = 0,001$), como en casi todos sus ítems. También existen notables diferencias en la escala cognitiva SCIP con medias inferiores en los grupos de no conocimiento, tanto a nivel total (40 vs. 52, respectivamente, $p < 0,001$), como en todos sus ítems. También se aprecia diferencia en los pacientes de no conocimiento, respecto a los de conocimiento en la escala de Decisiones Compartidas SDM-Q-9 (13 vs. 20, respectivamente, $p < 0,002$). A los seis meses, los pacientes de no conocimiento siguen manteniendo mayor gravedad frente a los de conocimiento según la escala ICG, tanto en valores totales (11 vs. 9, respectivamente, $p < 0,001$), como en casi todos sus ítems. Se mantienen también las diferencias encontradas al ingreso en la escala cognitiva SCIP Total (44 vs. 56, respectivamente, $p < 0,001$), así como en todos sus ítems y SDM-Q-9 (18 vs. 24, respectivamente, $p < 0,068$). Además, encuentran diferencias a los seis meses en ítem Daño de la escala BMQ de los no conocimientos respecto a conocimiento (2,5 vs. 2,2, respectivamente, $p = 0,009$) (tabla 15).

Los ítems de la escala de conocimiento que se mantienen alterados (puntuaciones de conocimiento $< 75\%$) en los tres tiempos medidos son: diagnóstico, nombre del fármaco y dosis del mismo (tabla 16).

El modelo de regresión logística multivariante para no adherentes según los subtipos, se muestra en la tabla 17. El factor que muestran asociación independiente con no conocimiento fue el “Motivo de no adherencia: olvidos” (OR = 0,005; 95 % CI = 0,001 – 0,027).

Tabla 10. Diferencias en la adherencia según el conocimiento del tratamiento y seguimiento

| Adherencia | Total | Conocimiento<75 | Conocimiento≤75 | p-valor |
|---|-----------|-----------------|-----------------|--------------|
| Adherencia al seguimiento | | | | 0,332 |
| Adherencia al seguimiento | 86 (81,1) | 37 (77,1) | 49 (84,5) | |
| No adherencia al seguimiento | 20 (18,9) | 11 (22,9) | 9 (15,5) | |
| Adherencia objetiva al tratamiento farmacológico | | | | 0,503 |
| Adherencia objetiva (IM y MPR) | 72 (67,9) | 31 (64,6) | 41 (70,7) | |
| No adherencia objetiva (IM y MPR) | 34 (32,1) | 17 (35,4) | 17 (29,3) | |
| Adherencia al tratamiento inyectable | | | | 0,051 |
| Adherencia al tratamiento inyectable | 52 (82,5) | 21 (72,4) | 31 (91,2) | |
| No adherencia al tratamiento inyectable | 11 (17,5) | 8 (27,6) | 3 (8,8) | |
| Adherencia al tratamiento farmacológico | | | | 0,736 |
| Adherencia al tratamiento farmacológico | 63 (65,6) | 29 (67,4) | 34 (64,2) | |
| No adherencia al tratamiento farmacológico | 33 (34,4) | 14 (32,6) | 19 (35,8) | |
| Adherencia subjetiva al tratamiento farmacológico | | | | 0,521 |
| Adherencia subjetiva en conjunto (Morisky y BARS) | 56 (52,8) | 27 (56,2) | 29 (50,0) | |
| No Adherencia subjetiva en conjunto (Morisky y BARS) | 50 (47,2) | 21 (43,8) | 29 (50,0) | |
| Adherencia al tratamiento farmacológico objetiva y subjetiva | | | | 0,778 |
| Adherencia total al tratamiento farmacológico, incluida objetiva y subjetiva | 47 (44,3) | 22 (45,8) | 25 (43,1) | |
| No Adherencia total al tratamiento farmacológico, incluida objetiva y subjetiva | 59 (55,7) | 26 (54,2) | 33 (56,9) | |
| Adherencia al tratamiento farmacológico y seguimiento | | | | 0,806 |
| Adherencia total al tratamiento farmacológico y seguimiento | 45 (42,5) | 21 (43,8) | 24 (41,4) | |
| No Adherencia total al tratamiento farmacológico y seguimiento | 61 (57,5) | 27 (56,2) | 34 (58,6) | |

Los datos son frecuencias (%).

Tabla 11. Diferencias en variables demográficas y clínicas según el conocimiento del tratamiento y seguimiento

| | TOTAL N=106* | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | p-valor |
|---|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| Sociodemográficas | | | | |
| Edad | 40,6 ± 11,0 | 45,3 ± 11,3 | 36,7 ± 9,2 | < 0,001 |
| Sexo (masculino) | 65 (61,3) | 33 (68,8) | 32 (55,2) | 0,153 |
| Estado civil | | | | 0,755 |
| Casado o pareja estable | 25 (23,6) | 12 (25,0) | 13 (22,4) | |
| Soltero, separado, divorciado, viudo | 81 (76,4) | 36 (75,0) | 45 (77,6) | |
| Nivel Educativo | | | | < 0,001 |
| Secundario/superior | 55 (51,9) | 15 (31,2) | 40 (69,0) | |
| Primario | 51 (48,1) | 33 (68,8) | 18 (31,0) | |
| Nivel Socioeconómico | | | | 0,684 |
| Bajo | 64 (60,4) | 30 (62,5) | 34 (58,6) | |
| Medio-Alto | 42 (39,6) | 18 (37,5) | 24 (41,4) | |
| Trabajo | | | | 0,134 |
| Activo | 12 (11,3) | 3 (6,2) | 9 (15,5) | |
| Inactivo | 94 (88,7) | 45 (93,8) | 49 (84,5) | |
| Convivencia | | | | 0,680 |
| Con familiares | 75 (70,8) | 33 (68,8) | 42 (72,4) | |
| Solo | 31 (29,2) | 15 (31,2) | 16 (27,6) | |
| Clínicas | | | | |
| Estancia media del ingreso | 23 (14-34) | 26 (15-35) | 19 (13-26) | 0,010 |
| Tiempo de evolución de la enfermedad psiquiátrica | 9,0 (4,0-18,0) | 10,0 (5,0-20,0) | 8,0 (3,0-13,0) | 0,109 |
| Número de ingresos previos | 1,0 (0,0-4,0) | 1,0 (0,0-3,0) | 2,0 (0,0-4,0) | 0,218 |
| Tiempo desde el último ingreso | 3,0 (1,5-6,0) | 3,0 (1,9-7,1) | 3,0 (1,5-5,0) | 0,419 |
| Intentos previos de suicidio | 45 (42,5) | 17 (35,4) | 28 (48,3) | 0,182 |
| Diagnóstico CIE | | | | 0,182 |
| Esquizofrenia | 61 (57,5) | 31 (64,6) | 30 (51,7) | |
| T. esquizoafectivo | 45 (42,5) | 17 (35,4) | 28 (48,3) | |
| Actitud hacia al tratamiento | | | | 0,714 |
| Negativo | 56 (52,8) | 25 (52,1) | 31 (53,4) | |
| Neutro | 27 (25,5) | 11 (22,9) | 16 (27,6) | |
| Positivo | 23 (21,7) | 12 (25,0) | 11 (19,0) | |
| Consumo de tóxicos actual | 49 (46,2) | 22 (45,8) | 27 (46,5) | 0,941 |



| | TOTAL N=106* | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | p-valor |
|--|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Consumo de tóxicos antecedentes | 61 (57,5) | 26 (54,2) | 35 (60,3) | 0,522 |
| Número de tomas del tratamiento antipsicótico | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,111 |
| Número total de pastillas psicotrópicas al día | 5,0 (4,0-8,0) | 6,0 (4,8-9,0) | 5,0 (3,0-8,0) | 0,084 |
| Tratamiento concomitante para patologías somáticas crónicas | 1,0 (0,0-1,0) | 1,0 (0,0-1,0) | 0,0 (0,0-1,0) | 0,229 |
| Subtipos no adherencia 6 meses | | | | < 0,001 |
| No adherencia intencional | 49 (46,2) | 3 (6,2) | 46 (79,3) | |
| No adherencia no intencional | 16 (15,1) | 10 (20,8) | 6 (10,3) | |
| No adherencia mixta, predominio intencional | 27 (25,5) | 25 (52,1) | 2 (3,4) | |
| No adherencia mixta, predominio no intencional | 14 (13,2) | 10 (20,8) | 4 (6,9) | |
| Motivo estimado de descompensación e ingreso principal | | | | 0,841 |
| Debut | 13 (12,3) | 4 (8,3) | 9 (15,5) | |
| Modificación del tratamiento habitual | 11 (10,4) | 6 (12,5) | 5 (8,6) | |
| No adherencia | 52 (49,1) | 25 (52,1) | 27 (46,6) | |
| Abandono de tratamiento | 13 (12,3) | 6 (12,5) | 7 (12,1) | |
| Consumo de tóxicos | 11 (10,4) | 4 (8,3) | 7 (12,1) | |
| Acontecimientos vitales estresantes | 6 (5,7) | 3 (6,2) | 3 (5,2) | |

Los datos son medias \pm SD, frecuencias (%) y medianas (IQR). Abreviaturas: SD: Desviación Estándar; IQR: Rango Inter-Cuartil. *En el total de la muestra hay cuatro casos perdidos (4).

Tabla 12. Diferencias en adherencia entre pacientes con conocimiento y sin conocimiento del tratamiento sin supervisión del tratamiento

| PACIENTES SIN SUPERVISIÓN | TOTAL N=81 | Conocimiento <75 N=35 | Conocimiento >75 N=46 | p-valor |
|--|---------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Adherencia total al tratamiento farmacológico y seguimiento | | | | 0,322 |
| Adherencia | 28 (34,6) | 10 (28,6) | 18 (39,1) | |
| No adherencia | 53 (65,4) | 25 (71,4) | 28 (60,9) | |

Tabla 13. Motivos de no adherencia en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento

| | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|---|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------|----------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento ≥75 N=58 | p-valor | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento ≥ 75 N=58 | p-valor |
| Motivo no adherencia principal | | | | | | | | |
| No cree necesitarla | 75 (70,8) | 36 (75,0) | 39 (67,2) | 0,382 | 74 (69,8) | 33 (68,8) | 41 (70,7) | 0,829 |
| Olvidos | 24 (22,6) | 15 (31,2) | 9 (15,5) | 0,054 | 52 (49,1) | 46 (95,8) | 6 (10,3) | < 0,001 |
| Minimizar y/o evitar efectos adversos | 53 (50,0) | 23 (47,9) | 30 (51,7) | 0,834 | 64 (60,4) | 21 (43,8) | 43 (74,1) | < 0,001 |
| Por confusión | 6 (5,7) | 2 (4,2) | 4 (6,9) | 0,687 | 18 (17,0) | 12 (25,0) | 6 (10,3) | 0,045 |
| Minimizar y/o evitar posible efecto adictivo | 3 (2,8) | 1 (2,1) | 2 (3,5) | 1 | 3 (2,8) | 2 (4,2) | 1 (1,7) | 0,589 |
| Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida | 13 (12,3) | 4 (8,3) | 9 (15,5) | 0,262 | 23 (21,7) | 3 (6,2) | 20 (34,5) | < 0,001 |
| Complejidad de la pauta de tratamiento | 4 (3,8) | 3 (6,2) | 1 (1,7) | 0,327 | 9 (8,5) | 7 (14,6) | 2 (3,5) | 0,075 |
| Motivos económicos | 7 (6,6) | 3 (6,2) | 4 (6,9) | 1 | 14 (13,2) | 7 (14,6) | 7 (12,1) | 0,704 |
| Para probar a ver qué ocurre sin tratamiento | 13 (12,3) | 4 (8,3) | 9 (15,5) | 0,262 | 32 (30,2) | 6 (12,5) | 26 (44,8) | < 0,001 |
| Para sustituirla por tratamiento no médico | 4 (3,8) | 2 (4,2) | 2 (3,5) | 1 | 6 (5,7) | 1 (2,1) | 5 (8,6) | 0,218 |
| Por conflictos en la relación terapéutica | 2 (1,9) | 0 | 2 (3,5) | 0,5 | 10 (9,4) | 2 (4,2) | 8 (13,8) | 0,108 |
| Por eliminar efecto estigmatizante | 28 (26,4) | 11 (22,9) | 17 (29,3) | 0,457 | 31 (29,2) | 9 (18,8) | 22 (37,9) | 0,031 |
| Otros | 3 (2,8) | 3 (6,2) | 0 | 0,090 | 6 (5,7) | 2 (4,2) | 4 (6,9) | 0,687 |
| Motivo principal no adherencia | | | | 0,277 | | | | 0,009 |
| Cree no necesitarla | 63 (69,2) | 29 (69,0) | 34 (69,4) | | 54 (50,9) | 24 (50,0) | 30 (51,7) | |
| Olvidos | 11 (12,1) | 8 (19,0) | 3 (6,1) | | 25 (23,6) | 19 (39,6) | 6 (10,3) | |
| Minimizar y/o evitar efectos adversos | 14 (15,4) | 5 (11,9) | 9 (18,4) | | 17 (16,0) | 3 (6,2) | 14 (24,1) | |
| Por confusión | 1 (1,1) | 0 | 1 (2,0) | | 2 (1,9) | 1 (2,1) | 1 (1,7) | |
| Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida | 1 (1,1) | 0 | 1 (2,0) | | 2 (1,9) | 0 | 2 (3,4) | |
| Motivos económicos | 0 | 0 | 0 | | 4 (3,8) | 1 (2,1) | 3 (5,2) | |
| Para probar a ver qué ocurre sin tratamiento | 0 | 0 | 0 | | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,7) | |
| Por eliminar efecto estigmatizante | 1 (1,1) | 0 | 1 (2,0) | | 1 (0,9) | 0 | 1 (1,7) | |

Los datos son frecuencias (%)

Tabla 14. Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento

| | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|--|----------------|--------------------------|--------------------------|---------|----------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | TOTAL N=106 | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento ≥75 N=58 | p-valor | TOTAL N=106 | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | P |
| Tipo de Supervisión* | | | | 0,815 | | | | 0,027 |
| Sin supervision | 36 (37,1) | 18 (38,3) | 18 (36,0) | | 21 (19,8) | 5 (10,4) | 16 (27,6) | |
| Supervisión | 61 (62,9) | 29 (61,7) | 32 (64,0) | | 85 (80,2) | 43 (89,6) | 42 (72,4) | |
| Tipo de antipsicótico según vía de administración | | | | 0,744 | | | | 0,976 |
| Injectado/combinado | 60 (56,6) | 28 (58,3) | 32 (55,2) | | 62 (58,5) | 28 (58,3) | 34 (58,6) | |
| Oral | 46 (43,4) | 20 (41,7) | 26 (44,8) | | 44 (41,5) | 20 (41,7) | 24 (41,4) | |
| Tratamiento farmacológico | | | | | | | | |
| Antipsicótico | 104 (98,1) | 48 (100,0) | 56 (96,5) | 1 | 106 (100) | 48 (100) | 58 (100) | 1 |
| Eutimizante | 33 (31,4) | 15 (31,2) | 18 (31,6) | 0,971 | 34 (32,4) | 14 (29,8) | 20 (34,5) | 0,609 |
| Antidepresivo | 20 (18,9) | 10 (20,8) | 10 (17,2) | 0,638 | 26 (25,0) | 10 (21,3) | 16 (28,1) | 0,426 |
| Ansiolítico | 96 (90,6) | 44 (91,7) | 52 (89,7) | 1 | 79 (75,2) | 39 (81,2) | 40 (70,2) | 0,190 |
| Anticolinérgico | 24 (22,6) | 13 (27,1) | 11 (19,0) | 0,32 | 29 (27,6) | 16 (34,0) | 13 (22,4) | 0,185 |
| Hipnótico | 100 (94,3) | 46 (95,8) | 54 (93,1) | 0,687 | 79 (74,5) | 41 (85,4) | 38 (65,5) | 0,019 |
| No psiquiátrico | 33 (31,1) | 18 (37,5) | 15 (25,9) | 0,198 | 40 (38,5) | 23 (50,0) | 17 (29,3) | 0,031 |

Los datos son frecuencias (%). *No se incluyen los pacientes con debut.

Tabla 15. Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento

| INGRESO | | | | 6 MESES | | | | |
|--|----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento ≥75 N=58 | p-valor | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | p-valor |
| Escala de Insight de Amador total | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 0,854 | 9,0 (6,0-11,0) | 9,0 (6,0-13,5) | 9,0 (5,0-10,5) | 0,242 |
| Escala de los Síndromes Positivo y Negativo Total (PANSS) | 48 (41-54) | 49 (44-56) | 46 (39-54) | 0,045 | | | | |
| Síntomas positivos | 16 (11-20) | 16 (11-20) | 15 (11-19) | 0,275 | | | | |
| Síntomas negativos | 10 (7-14) | 14 (8-14) | 9 (7-14) | 0,022 | | | | |
| Síntomas en generales | 21 (17-26) | 22 (18-26) | 21 (17-25) | 0,469 | | | | |
| Impresión Clínica Global (ICG) Gravedad Total | 11 (10-13) | 12 (11-13) | 10 (9-12) | < 0,001 | 10 (9-12) | 11 (9-12) | 9 (7-10) | < 0,001 |
| Síntomas positivos | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-4,0) | 3,0 (2,2-3,0) | 0,024 | 2,0 (1,2-3,0) | 2,5 (2,0-3,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 0,002 |
| Síntomas negativos | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 0,028 | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 2,0 (1,0-2,0) | < 0,001 |
| Síntomas depresivos | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,870 | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 0,131 |
| Síntomas cognitivos | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-2,2) | 1,0 (1,0-2,0) | < 0,001 | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | < 0,001 |
| Síntomas generales | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 0,045 | 2,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 0,002 |
| Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) Total | 49 (39-57) | 40 (31-52) | 52 (44-61) | < 0,001 | 50 (42-58) | 44 (33-51) | 56 (47-61) | < 0,001 |
| Aprendizaje verbal inmediato | 13 (9-15) | 10 (8-15) | 13 (11-16) | 0,003 | 14 (11-17) | 12 (10-15) | 15 (12-18) | < 0,001 |
| Memoria de trabajo | 17 (13-21) | 14 (11-18) | 19 (16-21) | < 0,001 | 17 (14-20) | 14 (12-18) | 18 (16-20) | < 0,001 |
| Fluidez verbal | 10 (8-13) | 9 (6-10) | 12 (9-14) | < 0,001 | 11 (8-13) | 9 (7-11) | 11 (9-13) | < 0,001 |
| Aprendizaje verbal diferido | 4,0 (2,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,0) | 4,0 (3,0-5,0) | 0,002 | 4,0 (3,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,0) | 5,0 (4,0-6,0) | < 0,001 |
| Velocidad de procesamiento | 4,0 (3,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,2) | 5,0 (3,0-6,8) | < 0,001 | 4,0 (3,0-6,0) | 3,0 (2,8-5,0) | 5,0 (4,0-6,0) | < 0,001 |



| INGRESO | | | | 6 MESES | | | | |
|--|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento ≥75 N=58 | p-valor | TOTAL N=106 | Conocimiento<75 N=48 | Conocimiento ≥75 N=58 | p-valor |
| Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9) | 17 (9-27) | 13 (9-20) | 20 (11-30) | 0,002 | 21 (14-36) | 18 (11-36) | 24 (17-36) | 0,068 |
| Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9) | 3,0 (2,2-3,5) | 3,2 (2,4-3,5) | 3,0 (2,2-3,7) | 0,740 | 3,0 (2,5-3,5) | 3,0 (2,5-3,3) | 3,0 (2,5-3,5) | 0,740 |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Daño | 2,5 (2,0-3,0) | 2,5 (2,0-2,8) | 2,5 (2,1-3,2) | 0,519 | 2,2 (2,0-3,0) | 2,5 (2,0-3,0) | 2,2 (1,8-2,8) | 0,009 |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Necesidad | 3,0 (2,4-3,8) | 3,2 (2,4-4,0) | 2,8 (2,2-3,6) | 0,516 | 3,2 (2,6-3,7) | 3,2 (2,4-3,6) | 3,2 (2,6-4,0) | 0,356 |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Preocupación | 2,8 (2,4-3,4) | 2,8 (2,4-3,0) | 2,8 (2,4-3,6) | 0,570 | 2,8 (2,4-3,4) | 3,0 (2,4-3,4) | 2,8 (2,2-3,4) | 0,717 |
| Drug Attitude Inventory (DAI) | 2,0 (-3,0-7,0) | 3,0 (-1,0-7,0) | 1,0 (-3,0-7,0) | 0,690 | 3,0 (-3,0-7,0) | 3,0 (-3,0-5,5) | 3,0 (-1,0-7,0) | 0,818 |
| Test de Morisky-Green | | | | 0,166 | | | | 0,301 |
| <3 | 54 (50,9) | 28 (58,3) | 26 (44,8) | | 35 (35,4) | 18 (40,9) | 17 (30,9) | |
| >=3 | 52 (49,1) | 20 (41,7) | 32 (55,2) | | 64 (64,6) | 26 (59,1) | 38 (69,1) | |
| Brief Adherence Rating Scale (BARS) | | | | | | | | 0,444 |
| <80 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | 47 (47,5) | 19 (43,2) | 28 (50,9) | |
| >=80 | 100 (100) | 100 (100) | 100 (100) | | 52 (52,5) | 25 (56,8) | 27 (49,1) | |
| Conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento | | | | | | | | |
| En 1 hora | 75 (67-92) | 67 (55-73) | 92 (76-98) | <,001 | | | | |
| En en 20 días | 75 (64-91) | 62 (49-67) | 83 (83-92) | <,001 | | | | |
| En 6 meses | | | | | 80 (60-90) | 60 (40-70) | 90 (88-100) | <,001 |
| Media Total | | | | | 77 (63-88) | 63 (52-69) | 87 (82-94) | <,001 |

Los datos son medias ± SD, frecuencias (%) y medianas (IQR). Abreviaturas: SD: desviación estándar. IQR: rango intercuantil; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SDM-Q-9: Shared Decision Making Questionnaire; BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire; Conocimiento: Conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento. Conocimiento del tratamiento, media total: Calculada a los 6 meses, representa la media de los tres valores en los tres tiempos diferenciados. En la muestra al ingreso se descartan los pacientes de debut. En aquellos casos donde no se pudo realizar alguna escala, la adherencia subjetiva se realizó con la escala disponible e información del equipo ambulatorio. **Hay 4 casos perdidos en la valoración del conocimiento del tratamiento a los seis meses.

Tabla 16. Conocimiento del tratamiento y seguimiento

| CONOCIMIENTO | 1 HORA | | | 20 DIAS | | | 6 MESES | | |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| | TOTAL N=106 | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | TOTAL N=106 | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 | TOTAL N=106 | Conocimiento <75 N=48 | Conocimiento >75 N=58 |
| 1. Diagnóstico | 64 (60,4) | 22 (45,8) | 42 (72,4) | 62 (58,5) | 22 (45,8) | 40 (69,0) | 63 (59,4) | 21 (43,8) | 42 (72,4) |
| 2. Nombre del antipsicótico | 60 (56,6) | 16 (33,3) | 44 (75,9) | 49 (46,2) | 7 (14,6) | 42 (72,4) | 70 (66) | 15 (31,2) | 55 (94,8) |
| 3. Vía de administración | 101 (95,3) | 43 (89,6) | 58 (100) | 101 (95,3) | 43 (89,6) | 58 (100) | 99 (93,4) | 42 (87,5) | 57 (9,3) |
| 4. Número de tomas diarias | 77 (72,6) | 23 (47,9) | 54 (93,1) | 81 (76,4) | 26 (54,2) | 55 (94,8) | 88 (83) | 32 (66,7) | 56 (96,6) |
| 5. Horas de las tomas | 69 (65,1) | 21 (43,8) | 48 (82,8) | 73 (68,9) | 21 (43,8) | 52 (89,7) | 77 (72,6) | 25 (52,1) | 52 (89,7) |
| 6. Dosis | 40 (37,7) | 7 (14,6) | 33 (56,9) | 31 (29,2) | 4 (8,3) | 27 (46,6) | 41 (38,7) | 5 (10,4) | 36 (62,1) |
| 7. Objetivo del tratamiento | 85 (80,2) | 32 (66,7) | 53 (91,4) | 84 (79,2) | 31 (64,6) | 53 (91,4) | 81 (76,4) | 29 (60,4) | 52 (89,7) |
| 8. Efectos adversos posibles | 86 (81,1) | 37 (77,1) | 49 (84,5) | 84 (79,2) | 31 (64,6) | 53 (91,4) | 93 (87,7) | 38 (79,2) | 55 (94,8) |
| 9. Duración del tratamiento | 88 (83) | 33 (68,8) | 55 (94,8) | 83 (78,3) | 31 (64,6) | 52 (89,7) | 81 (76,4) | 28 (58,3) | 53 (91,4) |
| 10. Lugar de consulta | 105 (99,1) | 47 (97,9) | 58 (100) | 103 (97,2) | 45 (93,8) | 58 (100) | 85 (80,2) | 31 (64,6) | 54 (93,1) |
| 11. Fecha de la consulta | 86 (81,1) | 36 (75,0) | 50 (86,2) | 88 (83) | 34 (70,8) | 54 (93,1) | — | — | — |
| 12. Tiempo de control ambulatorio | 91 (85,8) | 38 (79,2) | 53 (91,4) | 97 (91,5) | 40 (83,3) | 57 (98,3) | — | — | — |

Los datos son frecuencias (%). Descripciones completas en etiquetas abreviadas: 2. Nombre del medicamento o medicamentos (antipsicótico/s) principales; 9. Tiempo aproximado de mantenimiento del tratamiento; 10. Lugar de consulta para control ambulatorio; 11. Fecha de la consulta para control ambulatorio; 12. Tiempo aproximado de control ambulatorio

Tabla 17. Regresión Logística para el conocimiento del tratamiento y seguimiento

| | p-valor | BIC** | Odd-Ratio (95% CI) |
|---------------------------------------|---------|-------|----------------------|
| Motivo no adherencia (6meses) Olvidos | < 0,001 | 147,4 | 0,005 (0,001; 0,027) |

(*) Correspondiente al test de razón de verosimilitudes.

(**) Valor de BIC si la variable se excluyera del modelo. Para el modelo estimado, BIC = 39.4; BIC es una medida de falta de ajuste; nótese que la exclusión de la variable incluida en el modelo conduciría a otro con peor ajuste.

5.3. SUBTIPOS DE NO ADHERENCIA

Características de la muestra y prevalencia de subtipos de no adherencia

Del total de 110 pacientes incluidos, 64 (58 %) habían cumplido con criterios de no adherencia al final del periodo prospectivo. Dado que este estudio se centra en la evaluación de los posibles subtipos de no adherencia, esta fue la muestra final evaluada en este aparatado del estudio. La media de edad fue de 40,6 años y el sexo masculino fue predominante (60,9 %). Hubo predominio del diagnóstico de esquizofrenia (54,7 %), el tiempo de evolución mostró una mediana de 11 años, y el consumo de tóxicos actual mostró una alta prevalencia (56,2 %).

Subtipos y subgrupos de no adherencia

De los 64 pacientes no adherentes, 32 (50 %) mostraron no adherencia intencional, 5 (7,8 %) no adherencia no intencional, y 27 (42,2 %) no adherencia mixta (tabla 18). A partir de estos hallazgos, establecimos dos subgrupos: no adherencia intencional (NAI) (n=32; 50 %) y no adherencia no intencional y mixta (NANI) (n=32; 50 %).

Los pacientes NANI no mostraron diferencias en relación con los NAI en los diferentes aspectos de la adherencia. No hay diferencias en la adherencia subjetiva ($p = 0,2$), ni en la adherencia objetiva ($p = 0,44$) (o los aspectos que la componen: adherencia al registro farmacológico ($p = 0,71$) y al tratamiento intramuscular ($p = 0,28$) ni a la adherencia al seguimiento ambulatorio ($p = 0,59$).

Variables asociadas a los subtipos de no adherencia

Los resultados de las variables demográficas y clínicas se muestran en la tabla 19 y los relacionados con el tratamiento y las escalas en las tablas 21 y 22, respectivamente.

Los pacientes NANI, respecto a los NAI, mostraron mayor edad (44,4 vs. 36,8 respectivamente, $p < 0,001$), mayor prevalencia de nivel educativo bajo (78,1% vs. 28,1%, $p < 0,001$), menos ingresos previos (1,0 vs. 3,0, $p = 0,036$) y mayor supervisión del tratamiento (90,6% vs. 6,8%, $p = 0,03$). Con respecto al tratamiento farmacológico hubo mayor uso de tratamiento farmacológico no psiquiátrico al ingreso (37,5% vs. 12,5%, $p = 0,021$) y a los 6 meses (60% vs. 25%, $p = 0,005$), así como también a los seis meses mayor uso de anticolinérgicos (35,5% vs. 12,5%, $p = 0,032$) e hipnóticos (90,6% vs. 71,9%, $p = 0,055$).

Los pacientes NANI no presentan diferencias con los NAI en la distribución del motivo principal estimado de descompensación, siendo los más frecuentes no adherencia (59,4 vs. 62,5), abandono del tratamiento (15,6 vs. 15,6) y consumo de tóxicos (15,6 vs. 9,4).

En cuanto a los motivos de no adherencia totales a los seis meses, los pacientes NANI, respecto a los NAI, mostraron mayor prevalencia de “olvidos” (90,6% vs. 6,2%, $p < 0,001$), “confusión” (31,2% vs. 0%, $p < 0,001$), “complejidad del tratamiento” (21,9% vs. 0%, $p = 0,011$) y “motivos económicos” (28,1% vs. 9,4%, $p = 0,055$). Por su parte, los pacientes NAI, respecto a los NANI, mostraron mayor prevalencia de “no creer necesitarla” (90,6% vs. 71,9%, $p = 0,055$), “minimizar y/o evitar efectos adversos” (81,2% vs. 40,6%, $p < 0,001$), “hacer el régimen más aceptable al estilo de vida” (40,6% vs. 6,2%, $p < 0,001$), “probar a ver qué ocurre sin tratamiento” (53,1% vs. 12,5%, $p < 0,001$), “conflictos en la relación terapéutica” (21,9% vs. 3,1%, $p = 0,053$) y “eliminar efecto estigmatizante” (56,2% vs. 18,8%, $p = 0,002$) (tabla 20). Entre los NAI el motivo principal de no adherencia más frecuente fue “no cree necesitar el tratamiento” y entre los NANI “olvidos”. Los datos de los motivos principales de no adherencia de NAI y NANI se detallan en la figura 4.

En cuanto a aspectos clínicos, los pacientes NANI, respecto a los NAI, mostraron peores síntomas cognitivos al ingreso y a los 6 meses, evaluados tanto por la escala ICG (2 vs. 1, $p < 0,001$); como por la SCIP (42 vs. 56, $p < 0,001$); así como peor gravedad global 12 vs. 9, $p = 0,003$) y peores síntomas negativos a los 6 meses (2 vs. 2, $p < 0,001$).

Por último, en cuanto al grado de conocimiento sobre el tratamiento, los pacientes NANI, respecto a los NAI, mostraron peor grado de conocimiento sobre el tratamiento a la hora (67 vs. 83, $p < 0,001$), a los 20 días (65 vs. 83, $p < 0,001$), y a los 6 meses (60 vs. 90, $p < 0,001$). Específicamente, mostraron peor conocimiento, en los tres momentos temporales, del nombre del fármaco, y la dosis del medicamento. En diferentes momentos temporales, mostraron peor conocimiento del número de veces que tiene que tomar el tratamiento, del objetivo, efectos adversos y duración del tratamiento (tabla 23).

El modelo de logístico para los no adherentes según los subtipos, se muestra en la tabla 24. Los factores que muestran asociación independiente con no adherencia no intencional fueron: nivel educativo bajo (OR = 26,1; 95% CI = 2,819 – 241), conocimiento del tratamiento a los seis meses (OR = 0,904 (95% CI = 0,853 – 0,957) y uso de tratamiento farmacológico no psiquiátrico (OR = 15,8; 95% CI = 1,790 – 139).

Tabla 18. Prevalencia de los diferentes componentes de la no adherencia en los subtipos de no adherencia según intencionalidad

| | Total no adherentes N = 64 | No intencional N = 32 | Intencional N = 32 | p-valor |
|--|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------|
| Estimación adherencia psiquiatra UIB | | | | 1 |
| Adherencia | 32 (50,0) | 16 (50,0) | 16 (50,0) | |
| No adherencia | 32 (50,0) | 16 (50,0) | 16 (50,0) | |
| Estimación adherencia psiquiatra USM | | | | 0,292 |
| Adherencia | 42 (65,6) | 19 (59,4) | 23 (71,9) | |
| No adherencia | 22 (34,4) | 13 (40,6) | 9 (28,1) | |
| Adherencia al seguimiento ambulatorio 6 meses | | | | 0,599 |
| Adherencia | 42 (65,6) | 20 (62,5) | 22 (68,8) | |
| No adherencia | 22 (34,4) | 12 (37,5) | 10 (31,2) | |
| Adherencia registro farmacológico | | | | 0,714 |
| Adherencia | 25 (41,0) | 12 (38,7) | 13 (43,3) | |
| No adherencia | 36 (59,0) | 19 (61,3) | 17 (56,7) | |
| Adherencia antipsicótico intramuscular | | | | 0,289 |
| Adherencia | 29 (69,0) | 15 (62,5) | 14 (77,8) | |
| No adherencia | 13 (31,0) | 9 (37,5) | 4 (22,2) | |
| Adherencia objetiva al tratamiento farmacológico | | | | 0,448 |
| Adherencia | 27 (42,2) | 12 (37,5) | 15 (46,9) | |
| No adherencia | 37 (57,8) | 20 (62,5) | 17 (53,1) | |
| Adherencia subjetiva al tratamiento farmacológico | | | | 0,200 |
| Adherencia | 12 (18,8) | 8 (25,0) | 4 (12,5) | |
| No adherencia | 52 (81,2) | 24 (75,0) | 28 (87,5) | |
| Adherencia al tratamiento farmacológico objetiva y subjetiva | | | | 1 |
| Adherencia | 2 (3,1) | 1 (3,1) | 1 (3,1) | |
| No adherencia | 62 (96,9) | 31 (96,9) | 31 (96,9) | |

Los datos son frecuencias (%)

Tabla 19. Diferencias en las variables demográficas y clínicas entre los subtipos de no adherencia

| | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) | p-valor |
|---|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Sociodemográficas | | | | |
| Edad | 40,6 ± 9,6 | 44,4 ± 10,1 | 36,8 ± 7,4 | < 0,001 |
| Sexo (masculino) | 39 (60,9) | 23 (71,9) | 16 (50,0) | 0,073 |
| Estado civil | | | | 0,522 |
| Casado o pareja estable | 12 (18,8) | 5 (15,6) | 7 (21,9) | |
| Soltero, separado, divorciado, viudo | 52 (81,2) | 27 (84,4) | 25 (78,1) | |
| Nivel Educativo | | | | < 0,001 |
| Primario | 34 (53,1) | 25 (78,1) | 9 (28,1) | |
| Secundario/superior | 30 (46,9) | 7 (21,9) | 23 (71,9) | |
| Nivel Socioeconómico | | | | 0,376 |
| Bajo | 49 (76,6) | 26 (81,2) | 23 (71,9) | |
| Medio-Alto | 15 (23,4) | 6 (18,8) | 9 (28,1) | |
| Trabajo | | | | 0,162 |
| Activo | 5 (7,8) | 1 (3,1) | 4 (12,5) | |
| Inactivo | 59 (92,2) | 31 (96,9) | 28 (87,5) | |
| Convivencia | | | | 0,794 |
| Con familiares | 41 (64,1) | 20 (62,5) | 21 (65,6) | |
| Solo | 23 (35,9) | 12 (37,5) | 11 (34,4) | |
| Clínicas | | | | |
| Estancia media del ingreso | 23 (14-32) | 25 (14-35) | 21 (14-26) | 0,179 |
| Tiempo de evolución de la enfermedad psiquiátrica | 11 (5-19) | 11 (5-20) | 10 (6-17) | 0,577 |
| Número de ingresos previos | 2,0 (1,0-5,0) | 1,0 (1,0-4,0) | 3,0 (1,0-5,2) | 0,036 |
| Tiempo desde el último ingreso | 2,0 (1,1-5,0) | 2,0 (1,0-7,3) | 2,0 (1,3-3,0) | 0,435 |
| Intentos de suicidio previo | 31 (48,4) | 14 (43,8) | 17 (53,1) | 0,453 |
| Diagnóstico CIE | | | | 0,079 |
| Ezquizofrenia | 35 (54,7) | 21 (65,6) | 14 (43,8) | |
| T. esquizoafectivo | 29 (45,3) | 11 (34,4) | 18 (56,2) | |
| Actitud hacia el tratamiento | | | | 0,664 |
| Negativo | 41 (64,1) | 19 (59,4) | 22 (68,8) | |
| Neutro | 15 (23,4) | 9 (28,1) | 6 (18,8) | |
| Positivo | 8 (12,5) | 4 (12,5) | 4 (12,5) | |
| Consumo de tóxicos actual | 36 (56,2) | 18 (56,2) | 18 (56,2) | 1 |
| Consumo de tóxicos antecedentes | 44 (68,8) | 22 (68,8) | 22 (68,8) | 1 |
| Número de tomas del tratamiento antipsicótico oral en ingreso | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,243 |
| Número total de pastillas psicotrópicas al día en ingreso | 6 (4-8) | 6 (4-8) | 5 (3-9) | 0,479 |



Resultados

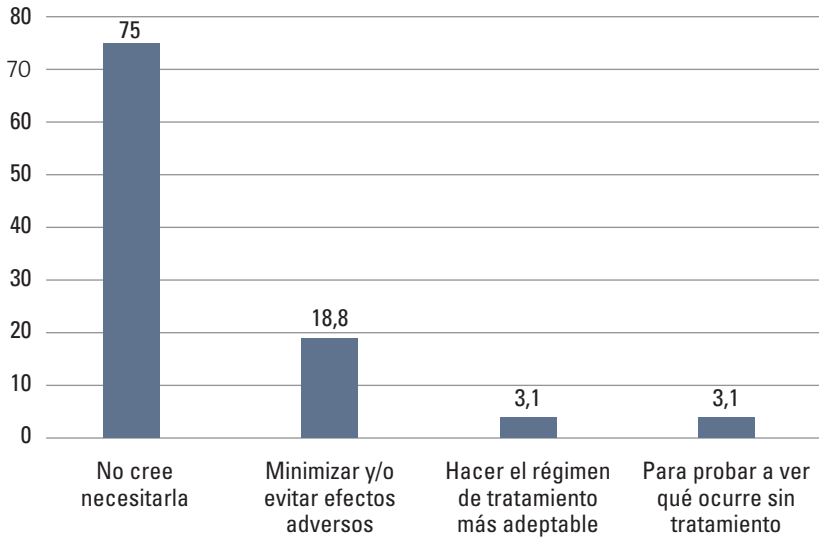
| | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) | p-valor |
|---|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------|
| Tratamiento concomitante para patologías somáticas crónicas | 0,0 (0,0-1,0) | 1,0 (0,0-1,0) | 0,0 (0,0-1,0) | 0,026 |
| Motivo estimado de descompensación e ingreso | | | | 0,910 |
| Modificación del tratamiento habitual | 4 (6,2) | 2 (6,2) | 2 (6,2) | |
| No adherencia al tratamiento | 1 (1,6) | 0 | 1 (3,1) | |
| Abandono de seguimiento | 39 (60,9) | 19 (59,4) | 20 (62,5) | |
| Consumo de tóxicos | 10 (15,6) | 5 (15,6) | 5 (15,6) | |
| Acontecimientos vitales estresantes | 8 (12,5) | 5 (15,6) | 3 (9,4) | |
| Otros Motivos | 2 (3,1) | 1 (3,1) | 1 (3,1) | |

Tabla 20. Motivos de no adherencia en pacientes no adherentes y en subtipos de no adherencia

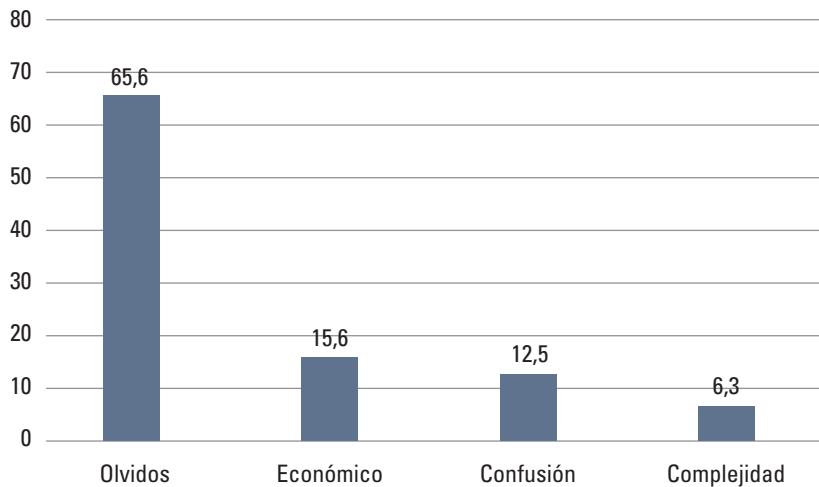
| Motivo no adherencia totales | Asignación subgrupo | Total NO adherencia (n=64) | NANI (n=32) | NAI (n=32) | p-valor |
|---|------------------------|----------------------------------|----------------|---------------|-------------------|
| No cree necesitarla | NAI | 52 (81,2) | 23 (71,9) | 29 (90,6) | 0,055 |
| Olvidos | NANI | 31 (48,4) | 29 (90,6) | 2 (6,2) | < 0,001 |
| Minimizar y/o evitar efectos adversos | NAI | 39 (60,9) | 13 (40,6) | 26 (81,2) | < 0,001 |
| Por confusión | NANI | 10 (15,6) | 10 (31,2) | 0 | < 0,001 |
| Minimizar y/o evitar posible efecto adictivo | NAI | 2 (3,1) | 2 (6,2) | 0 | 0,492 |
| Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida | NAI | 15 (23,4) | 2 (6,2) | 13 (40,6) | < 0,001 |
| Complejidad de la pauta de tratamiento | NANI | 7 (10,9) | 7 (21,9) | 0 | 0,011 |
| Motivos económicos | NANI | 12 (18,8) | 9 (28,1) | 3 (9,4) | 0,055 |
| Para probar a ver qué ocurre sin tratamiento | NAI | 21 (32,8) | 4 (12,5) | 17 (53,1) | < 0,001 |
| Para sustituirla por tratamiento no médico | NAI | 6 (9,4) | 2 (6,2) | 4 (12,5) | 0,672 |
| Por conflictos en la relación terapéutica | NAI | 8 (12,5) | 1 (3,1) | 7 (21,9) | 0,053 |
| Por eliminar efecto estigmatizante | NAI | 24 (37,5) | 6 (18,8) | 18 (56,2) | 0,002 |
| Otros | NAI/NAI | 4 (6,2) | 2 (6,2) | 2 (6,2) | 1 |

Los datos son frecuencias (%). *Grupo NANI: compuesto de pacientes NANI (n=5) y pacientes con intencionalidad mixta (n=27)

Figura 4. Motivo Principal de no adherencia en NANI y NAI a los 6 meses



NAI



NANI

Tabla 21. Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento

| | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|
| | Total no adherentes (N=64) | No intencional (N=32) | Intencional (N=32) | p-valor | Total no adherentes (N=64) | No intencional (N=32) | Intencional (N=32) | p-valor |
| Tipo de supervisión* | | | | 0,717 | | | | 0,03 |
| Sin supervisión | 21 (34,4) | 10 (32,3) | 11 (36,7) | | 13 (20,3) | 3 (9,4) | 10 (31,2) | |
| Supervisión | 40 (65,6) | 21 (67,7) | 19 (63,3) | | 51 (79,7) | 29 (90,6) | 22 (68,8) | |
| Tipo de antipsicótico según vía de administración | | | | 0,114 | | | | 0,114 |
| Oral | 22 (34,4) | 8 (25,0) | 14 (43,8) | | 22 (34,4) | 8 (25,0) | 14 (43,8) | |
| Injectable / combinado | 42 (65,6) | 24 (75) | 18 (56,2) | | 42 (65,6) | 24 (75) | 18 (56,2) | |
| Tratamiento | | | | | | | | |
| Antipsicótico | 63 (98,4) | 32 (100,0) | 31 (96,9) | 1 | 64 (100) | 32 (100) | 32 (100) | 1 |
| Eutimizante | 21 (33,3) | 9 (29,0) | 12 (37,5) | 0,476 | 21 (33,3) | 9 (29,0) | 12 (37,5) | 0,476 |
| Antidepresivo | 10 (16,1) | 4 (12,9) | 6 (19,4) | 0,731 | 10 (16,1) | 4 (12,9) | 6 (19,4) | 0,731 |
| Ansiolítico | 46 (73,0) | 26 (81,2) | 20 (64,5) | 0,135 | 46 (73,0) | 26 (81,2) | 20 (64,5) | 0,135 |
| Anticolinérgico | 15 (23,8) | 11 (35,5) | 4 (12,5) | 0,032 | 15 (23,8) | 11 (35,5) | 4 (12,5) | 0,032 |
| Hipnótico | 52 (81,2) | 29 (90,6) | 23 (71,9) | 0,055 | 52 (81,2) | 29 (90,6) | 23 (71,9) | 0,055 |
| No psiquiátrico | 26 (41,9) | 18 (60,0) | 8 (25,0) | 0,005 | 26 (41,9) | 18 (60,0) | 8 (25,0) | 0,005 |

Los datos son frecuencias (%). *No se incluyen pacientes de debut.

Tabla 22. Diferencias en las variables relacionadas con las escalas entre los subtipos de no adherencia

| | INGRESO | | | | 6 MESES | | | |
|--|------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|
| | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) | p-valor | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) | p-valor |
| Escala de Insight de Amador total | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 0,634 | 9 (9 - 11) | 9 (6-11) | 9 (9-13) | 0,467 |
| Conciencia de trastorno mental | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 0,750 | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,5) | 3,0 (3,0-5,0) | 0,177 |
| Conciencia de efectos medicación | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 0,638 | 3,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,2- 3,0) | 3,0 (2,5-4,0) | 0,907 |
| Conciencia de necesidad de tratamiento | 3,0 (3,0-5,0) | 3,0 (3,0-5,0) | 4,0 (3,0-5,0) | 0,441 | 3,0 (2,0-5,0) | 3,0 (2,2-4,8) | 3,0 (2,5-5,0) | 0,861 |
| Escala PANSS total | 48 (43-55) | 48 (44-59) | 46 (40-54) | 0,304 | | | | |
| Síntomas positivos | 16 (13-20) | 16 (13-20) | 16 (13-19) | 0,881 | | | | |
| Síntomas negativos | 9 (7-14) | 14 (7-14) | 8 (7-12) | 0,071 | | | | |
| Síntomas en general | 21 (18-25) | 21 (18-24) | 21 (18-25) | 0,835 | | | | |
| Impresión Clínica Global (ICG) Gravedad Total | 11 (10-13) | 11 (10-13) | 10 (9-12) | 0,086 | 10 (9-12) | 12 (10-13) | 9 (8-10) | 0,003 |
| Síntomas positivos | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 0,645 | 2,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 0,118 |
| Síntomas negativos | 2,0 (1,0-2,2) | 2,0 (1,0-2,2) | 2,0 (1,0-2,2) | 0,186 | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 2,0 (1,0-2,0) | < 0,001 |
| Síntomas depresivos | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,413 | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,346 |
| Síntomas cognitivos | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-2,0) | 1,0 (1,0-2,0) | < 0,001 | 2,0 (1,0-2,0) | 2,0 (2,0-2,8) | 1,0 (1,0-2,0) | < 0,001 |
| Síntomas generales | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (3,0-3,0) | 3,0 (2,8-3,0) | 0,679 | 3,0 (2,0-3,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 2,0 (2,0-3,0) | 0,210 |
| Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) Total | 49 (40-55) | 42 (32-52) | 52 (46-59) | 0,002 | 48 (41-59) | 42 (33-49) | 56 (48-62) | < 0,001 |
| Aprendizaje verbal inmediato | 13 (10-15) | 12 (9-15) | 13 (11-15) | 0,073 | 15 (11-17) | 13 (10-16) | 15 (12-18) | 0,032 |
| Memoria de trabajo | 16 (13-20) | 14 (11-18) | 18 (16-21) | 0,004 | 17 (14-20) | 14 (12-17) | 19 (17-20) | 0,001 |
| Fluidez verbal | 10 (8-13) | 10 (7-11) | 12 (9-14) | 0,022 | 11 (8-12) | 10 (7-11) | 11 (8-13) | 0,045 |
| Aprendizaje verbal diferido | 4,0 (2,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,0) | 4,0 (3,0-5,0) | 0,003 | 4,0 (3,0-5,0) | 3,0 (1,2-4,0) | 5,0 (4,0-6,0) | < 0,001 |
| Velocidad de procesamiento | 4,0 (3,0-6,0) | 3,0 (2,0-5,0) | 5,0 (3,0-7,0) | 0,004 | 4,0 (3,0-5,0) | 3,0 (2,0-4,0) | 5,0 (4,0-6,0) | < 0,001 |



| | INGRESO | | | | 6 MESES | | |
|--|------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) | p-valor | Total no adherentes (N = 64) | No intencional (N = 32) | Intencional (N = 32) |
| Shared Decision-Making Questionnaire (SDM-Q-9) | 17 (9-23) | 10 (8-19) | 20 (11-30) | 0,010 | 18 (11-21) | 17 (10-21) | 18 (14-22) |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Abuso | 2,9 (2,2-3,5) | 3,0 (2,4-3,8) | 2,5 (2,2-3,3) | 0,157 | 3,0 (2,5-3,8) | 3,0 (2,1-3,7) | 3,0 (2,5-3,6) |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Daño | 2,8 (2,2-3,0) | 2,8 (2,0-3,0) | 2,8 (2,2-3,1) | 0,594 | 2,5 (2,0-3,0) | 2,8 (2,1-3,0) | 2,2 (1,8-2,8) |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Necesidad | 3,0 (2,3-4,0) | 3,2 (2,6-4,0) | 2,7 (2,2-3,7) | 0,161 | 3,0 (2,4-4,0) | 3,2 (2,4-4,2) | 3,0 (2,3-3,6) |
| Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) Preocupación | 2,8 (2,4-3,3) | 2,8 (2,4-3,2) | 2,7 (2,3-3,6) | 0,978 | 3,0 (2,4-3,4) | 3,0 (2,2-3,4) | 3,0 (2,6-3,4) |
| Drug Attitude Inventory (DAI) | 3,0 (-3,0-7,0) | 3,0 (-1,0-5,0) | 1,0 (-3,0-7,0) | 0,914 | 1,0 (-3,0-3,0) | 1,0 (-3,0-6,5) | 1,0 (-3,0-3,0) |
| Test de Morisky-Green* | | | | 0,114 | | | 0,138 |
| <3 | 42 (65,6) | 24 (75,0) | 18 (56,2) | | 35 (59,3) | 20 (69,0) | 15 (50,0) |
| ≥3 | 22 (34,4) | 8 (25,0) | 14 (43,8) | | 24 (40,7) | 9 (31,0) | 15 (50,0) |
| Brief Adherence Rating Scale (BARS)* | | | | | | | 0,199 |
| <80 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | 50 (80,6) | 23 (74,2) | 27 (87,1) |
| ≥80 | 100 (100) | 100 (100) | 100 (100) | | 12 (19,4) | 8 (25,8) | 4 (12,9) |
| Conocimiento total en 1 hora** | 75 (58-92) | 67 (58-75) | 83 (75-92) | < 0,001 | | | |
| Conocimiento total en 20 días ** | 79 (62-92) | 65 (42-77) | 83 (81-92) | < 0,001 | | | |
| Conocimiento total 6 meses** | | | | | 80 (60-90) | 60 (40-70) | 90 (80-100) |
| Conocimiento media total** | | | | | 77 (62-86) | 62 (50-71) | 86 (81-92) |

Los datos son medias ± SD, frecuencias (%) y medianas (IQR). Abreviaturas: SD: desviación estándar. IQR: rango intercuantil; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SDM-Q-9: Shared Decision Making Questionnaire; BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire; Conocimiento: Conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento. Conocimiento del tratamiento, media total: Calculada a los 6 meses, representa la media de los tres valores en los tres tiempos diferenciados.* En la muestra al ingreso se descartan los pacientes de debut. En aquellos casos donde no se pudo realizar alguna escala, la adherencia subjetiva se realizó con la escala disponible e información del equipo ambulatorio. ** Hay tres casos perdidos del conocimiento al tratamiento N=61, No intencional N=30 e Intencional N=31).

Tabla 23. Diferencias en el conocimiento del tratamiento y seguimiento entre los subtipos de no adherencia

| CONOCIMIENTO | 1 HORA | | | | 20 DÍAS | | | | 6 MESES | | | |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|---------------|---------|-----------------|----------------|---------------|---------|------------------|----------------|---------------|---------|
| | Total (N=64) | NANI (N=32) | NAI (N=32) | p-valor | Total (N=64) | NANI (N=32) | NAI (N=32) | p-valor | Total (N=61)* | NANI (N=30) | NAI (N=31) | p-valor |
| 1. Diagnóstico | 41 (64,1) | 16 (50,0) | 25 (78,1) | 0,054 | 42 (65,6) | 21 (65,6) | 21 (65,6) | 1 | 39 (63,9) | 16 (53,3) | 23 (74,2) | 0,180 |
| 2. Nombre del antipsicótico | 35 (54,7) | 11 (34,4) | 24 (75,0) | 0,001 | 28 (43,8) | 6 (18,8) | 22 (68,8) | < 0,001 | 40 (65,6) | 11 (36,7) | 29 (93,5) | < 0,001 |
| 3. Vía de administración | 60 (93,8) | 30 (93,8) | 30 (93,8) | 1 | 60 (93,8) | 28 (87,5) | 32 (100) | 0,039 | 56 (91,8) | 25 (83,3) | 31 (100) | 0,018 |
| 4. Número de tomas diarias | 48 (75,0) | 21 (65,6) | 27 (84,4) | 0,083 | 49 (76,6) | 18 (56,2) | 31 (96,9) | < 0,001 | 48 (78,7) | 18 (60,0) | 30 (96,8) | < 0,001 |
| 5. Horas de las tomas | 41 (64,1) | 18 (56,2) | 23 (71,9) | 0,193 | 43 (67,2) | 17 (53,1) | 26 (81,2) | 0,017 | 40 (65,6) | 11 (36,7) | 29 (93,5) | < 0,001 |
| 6. Dosis | 19 (29,7) | 6 (18,8) | 13 (40,6) | 0,055 | 16 (25,0) | 3 (9,4) | 13 (40,6) | 0,004 | 22 (36,1) | 4 (13,3) | 18 (58,1) | < 0,001 |
| 7. Objetivo del tratamiento | 50 (78,1) | 21 (65,6) | 29 (90,6) | 0,016 | 48 (75,0) | 21 (65,6) | 27 (84,4) | 0,083 | 45 (73,8) | 19 (63,3) | 26 (83,9) | 0,068 |
| 8. Efectos adversos posibles | 52 (81,2) | 23 (71,9) | 29 (90,6) | 0,046 | 45 (70,3) | 19 (59,4) | 26 (81,2) | 0,055 | 50 (82,0) | 22 (73,3) | 28 (90,3) | 0,084 |
| 9. Duración del tratamiento | 49 (76,6) | 19 (59,4) | 30 (93,8) | < 0,001 | 48 (75,0) | 20 (62,5) | 28 (87,5) | 0,061 | 47 (77,0) | 20 (66,7) | 27 (87,1) | 0,055 |
| 10. Lugar de consulta | 63 (98,4) | 31 (96,9) | 32 (100) | 0,313 | 61 (95,3) | 29 (90,6) | 32 (100) | 0,076 | 49 (80,3) | 22 (73,3) | 27 (87,1) | 0,351 |
| 11. Fecha de la consulta | 51 (79,7) | 23 (71,9) | 28 (87,5) | 0,251 | 55 (85,9) | 24 (75,0) | 31 (96,9) | 0,012 | | | | |
| 12. Tiempo de control ambulatorio | 55 (85,9) | 25 (78,1) | 30 (93,8) | 0,178 | 58 (90,6) | 26 (81,2) | 32 (100) | 0,01 | | | | |

Los datos son frecuencias. Hubo 3 casos perdidos, solo para la evaluación del grado de conocimiento. Descripciones completas en etiquetas abreviadas: 2. Nombre del medicamento o medicamentos (antipsicótico/s) principales; 9. Tiempo aproximado de mantenimiento del tratamiento; 10. Lugar de consulta para control ambulatorio; 11. Fecha de la consulta para control ambulatorio; 12. Tiempo aproximado de control ambulatorio

Tabla 24. Regresión logística multivariante para los subtipos no adherencia

| | p-valor* | BIC** | Odd-Ratio (95% CI) |
|--|----------|-------|----------------------|
| Nivel educativo Bajo | < 0,001 | 52,1 | 26,1 (2,819; 241) |
| Tratamiento farmacológico no psiquiátrico | 0,003 | 47,7 | 15,8 (1,790; 139) |
| Conocimiento total del tratamiento a los 6 meses | < 0,001 | 64,9 | 0,904 (0,853; 0,957) |

* Correspondiente al test de razón de verosimilitudes

** Valor AIC si la correspondiente variable se excluyera. Para el modelo estimado, AIC = 41.1; Nótese que la exclusión de cualquier variable conduciría a un modelo peor ajustado.

6.

DISCUSIÓN

6.1. NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y SEGUIMIENTO

La alta prevalencia de no adherencia, así como el perfil diferenciado entre los pacientes no adherentes y adherentes, constituyen dos de los hallazgos principales de este estudio.

Hasta un 58,2% de los pacientes cumplieron criterios de no adherencia a los seis meses del seguimiento. La prevalencia de no adherencia en este estudio fue algo mayor al rango señalado en la literatura, del 40-50% (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2009). Sin embargo, la tasa hallada es altamente concordante con los estudios prospectivos a partir de la hospitalización, y con aquellos estudios en los que se utilizó la monitorización electrónica (MEMS) (estándar de referencia).

En cuanto a la situación del ingreso hospitalario y el seguimiento posterior, se ha señalado que la tasa de no adherencia varía con el seguimiento y puede aumentar tras alta hospitalaria (Kane et al., 1985; Weiden y Zygmunt, 1997; Kamali et al., 2006; Mullins et al., 2008). Al menos 50% de los pacientes serán adherentes parciales o no adherentes al año del ingreso, llegando al 75% a los dos años (Weiden y Zygmunt, 1997; Leucht and Heres, 2006; Mullins et al., 2008). Kamali et al. (2006) hallan que un tercio de los pacientes ingresados por primer episodio de esquizofrenia son no adherentes a los seis meses de seguimiento. En conjunto, aún son pocos los estudios prospectivos realizados en el periodo posterior al alta hospitalaria (Buchanan, 1992; Weiden et al., 1994; Olfson et al., 2000; Verdoux et al., 2000; Diaz et al., 2001; Novak-Grubic & Tavcar, 2002; Kamali et al., 2006; Baloush-Kleinman et al., 2011; Misdrahi et al., 2018; Tihihonen et al., 2011) y algunos están

restringidos a pacientes con primeros episodios (Novak-Grubic & Tavcar, 2002; Kamali et al., 2006), esquizofrenia de inicio precoz (Baloush-Kleinman et al., 2011) o primera hospitalización (Tiihonen et al., 2011).

En cuanto a la concordancia con aquellos estudios en los que se ha utilizado monitorización electrónica, la prevalencia hallada en este estudio fue similar al 62,7% hallado en otro estudio en el que se utilizaron los dispositivos MEMS, en una muestra y evaluación similares a las de este estudio; esto es, pacientes con esquizofrenia hospitalizados, con seguimiento a seis meses (Misdrahi et al., 2018). La prevalencia fue algo superior a la hallada en otro estudio, del 48 %, si bien era esperable, ya que esta fue determinada a los tres meses de la hospitalización (Byerly et al., 2005b). En los estudios en los que se ha utilizado la monitorización electrónica mediante MEMS, el método estándar de referencia, las tasas halladas de no adherencia en general han sido altas (Diaz et al., 2001; Byerly et al., 2005b; Remington et al., 2007; García et al., 2016; Misdrahi et al., 2017; Yaegashi et al., 2020), así como en aquellos estudios que incluyen una combinación de varios métodos de medida (Xu et al., 2018). Por su parte, en un estudio de cohortes a nivel nacional de adherencia tras la primera hospitalización en esquizofrenia, más de la mitad de los pacientes no recogían la receta de antipsicótico en los 30 días tras el alta hospitalaria o no continuaban con el tratamiento antipsicótico inicial en esos 30 días (Tiihonen et al., 2011).

En algunos estudios se han hallado tasas bajas de no adherencia, como el 19,2% a los tres meses (Olfson et al., 2000), o 33 % a los seis meses del alta (Kamali et al., 2006). Es probable que estos hallazgos hayan estado muy influidos por la utilización de un único método de medida. Se ha hallado una sobreestimación de adherencia con métodos subjetivos por parte de los pacientes (Acosta et al., 2009; Giner et al., 2006; Velligan et al., 2006), y de familiares (Acosta et al., 2009; Velligan et al., 2006).

Por lo tanto, tomando en consideración los estudios disponibles en su conjunto, la tasa de prevalencia hallada en este estudio coincide con lo hallado en la literatura, especialmente cuando se trata de estudios con seguimiento prospectivo a partir de la hospitalización, o en aquellos que utilizan dispositivos de monitorización electrónica. Como factores que han podido influir en la alta tasa de no adherencia en este estudio podemos citar la utilización de métodos objetivos y subjetivos, tal como se ha recomendado (Sajatovic et al., 2010), la utilización de una definición operativa de adhe-

rencia que requería tanto la adherencia objetiva como la subjetiva, y el hecho de incluir también la asistencia a las consultas de seguimiento, como se ha realizado previamente (Nosé, Barbui y Tansella, 2003). Sin embargo, la concordancia con las tasas de prevalencia de los estudios similares metodológicamente y aquellos que utilizan el estándar de referencia sugiere que la alta tasa hallada en este estudio se ajusta a la realidad, y no supone una sobreestimación de la no adherencia.

La no adherencia subjetiva fue mayor que la objetiva (48,2% vs. 33,6% respectivamente). Este hallazgo puede explicarse por algunos factores implicados. Por una parte, los métodos objetivos no reflejan si el paciente finalmente ha tomado o no la medicación (Sajatovic et al., 2010), ni la dosis tomada (Bright, 2017), mientras que el clínico puede evaluar ambos aspectos. Por otra parte, los pacientes en tratamiento inyectable han mostrado tener mayor adherencia respecto a aquellos con tratamiento oral (Greene et al., 2018), y la adherencia en este grupo de pacientes fue evaluada solo mediante métodos objetivos.

La capacidad del psiquiatra para identificar la no adherencia como tal fue baja. Este hallazgo coincide con el de estudios previos, en los que se ha hallado una sobreestimación de la adherencia por parte de los psiquiatras (Hui et al., 2006b). Específicamente, en este estudio el psiquiatra hospitalario sospechó no adherencia en un 35,5% de la muestra, confirmándose verdadera no adherencia en el 82% de esos casos, lo que significa que tan solo ha detectado la mitad (50%) de los futuros pacientes no adherentes. En el caso del psiquiatra ambulatorio, sospecha no adherencia en un 38,2% de la muestra, confirmándose en ese porcentaje la no adherencia real y pudiendo detectar hasta un 65,6% de los verdaderos no adherentes. Es probable que la mayor sensibilidad en el caso del psiquiatra ambulatorio esté favorecida por el mayor conocimiento de los pacientes. Aun así, hasta en un 34,4% de la muestra de no adherencia no fue identificada por parte de los terapeutas ambulatorios de referencia. En esta línea, se ha hallado en la literatura una baja sensibilidad para detectar no adherentes por parte de los psiquiatras (Hui et al., 2006b; Acosta et al., 2009).

La exploración analítica de las variables asociadas a la no adherencia fue uno de los aspectos de mayor interés de este estudio. Los pacientes con no adherencia se caracterizaron por peor insight, alta prevalencia de uso o abuso de sustancias actual y en el pasado, mayor gravedad general, mayor

sinomatología psicótica, peor actitud hacia el tratamiento y no adherencia previa como motivo de ingreso. Otras características incluyeron la mayor duración de la enfermedad, mayor número de ingresos previos, menor tiempo desde el último ingreso, peor nivel socioeconómico, vivir solo, y peor percepción de decisiones compartidas. Este perfil descrito resulta congruente con lo que aporta la literatura. Así, la no adherencia previa, escaso insight, actitud negativa hacia el tratamiento y el consumo/abuso de sustancias son factores consistentes asociados a la no adherencia (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2009; Novick et al., 2010; Higashi et al., 2013; Sendt et al., 2015; García et al., 2016; Velligan et al., 2017).

Por su parte, las variables que se asociaron de manera independiente a la no adherencia fueron el bajo nivel socioeconómico, el consumo o dependencia a tóxicos, la no adherencia como motivo de recaída e ingreso, y la mayor gravedad de los síntomas a los 6 meses.

El consumo de tóxicos cuenta con numerosos estudios que lo avalan como factor de riesgo de la no adherencia (Lacro et al., 2002; Coldham, Addington y Addington, 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Fleischhacker et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rittmannsberger et al., 2004; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Ascher-svanum et al., 2006a; 2006b; Perkins et al., 2008; Novick et al., 2010; Higashi et al., 2013; García et al., 2016; Gabriel et al., 2017; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017) si bien en otros estudios en los que se evaluó la adherencia mediante MEMS no se halló tal asociación (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009). Un estudio que combina datos de CATIE y de EUFEST encuentra asociado a disminución de adherencia el escaso insight, hostilidad y el consumo de sustancias (Czobor et al., 2015). El consumo perjudicial o la dependencia actual de cannabis fue una de las variables con asociación independiente a la no adherencia. Este hallazgo es consistente con estudios prospectivos en primeros episodios. Así, el consumo de cannabis implicó 2,4 veces mayor riesgo de no adherencia (Miller et al., 2009), y el uso continuado de cantidades elevadas se asoció a no adherencia (Schoeler et al., 2017). En la misma línea, un reciente metaanálisis encuentra que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de no adherencia y que el abandono de cannabis puede disminuir el riesgo de no adherencia a la medicación antipsicótica en pacientes con psicosis (Foglia et al., 2017).

La no adherencia como motivo de recaída y reingreso fue otra de las variables independientes asociadas a la no adherencia. Aunque es un dato

basado en la opinión del clínico, es consistente con el hecho de que la no adherencia previa es un factor de riesgo establecido de no adherencia (Lacro et al., 2002; Perkins et al., 2008; Novick et al., 2010; Velligan et al., 2009; 2017). Un estudio prospectivo, naturalístico de esquizofrenia que incluye 1579 pacientes encuentra que la no adherencia en los 6 meses previos a la participación en el estudio es el mejor predictor independiente de futura no adherencia (Ascher-Svanum et al., 2006a).

El nivel socioeconómico bajo se asoció de forma independiente a la no adherencia. Las barreras económicas, como la falta de transporte público para llegar al centro de salud o las dificultades de acceso a los nuevos antipsicóticos, merman la capacidad del paciente para ser adherente al tratamiento (Velligan et al., 2009). Sin embargo, el nivel socioeconómico ha deparado resultados heterogéneos. Mientras que una revisión sistemática lo considera factor de riesgo (García et al., 2016), otras revisiones sistemáticas y metaanálisis no lo hicieron (Higashi et al., 2013; Sendt et al., 2015; Yaegashi et al., 2020).

El peor insight se halló asociado la no adherencia tanto al ingreso como a los seis meses. Esta asociación se ha hallado previamente en numerosos estudios (Olfson et al., 2000; Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Coldham, Addington y Addington, 2002; Rittmannsberger et al., 2004; Byerly et al., 2005b; Kamali et al., 2006; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Goff, Hill y Freudenreich, 2010; Novick et al., 2010; Baloush-Kleinman et al., 2011; Staring et al., 2011; Higashi et al., 2013; Staring et al., 2013; Vanderwaal et al., 2015; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017), siendo escasos los que no hallan tal asociación (Linden et al., 2001; Remington et al., 2007). De hecho, en el consenso de expertos se considera el deficiente insight como uno de los factores de riesgo que más contribuye a la falta de adherencia (Velligan et al., 2009). Por su parte, los factores más consistentes asociados a buena adherencia serían el insight y la actitud positiva al tratamiento (Velligan et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Barnes et al., 2020). En este estudio, si bien el deficiente insight se asoció a la no adherencia, no se mantuvo en el modelo predictivo del análisis multivariante. Es probable que en esto haya influido la naturaleza de la muestra de este estudio, ya que al tratarse de pacientes hospitalizados, el nivel de insight en la muestra globalmente considerada fue bajo, lo que dificulta el hallazgo de diferencias entre los grupos.

La mayor sintomatología psicótica y la mayor gravedad de los síntomas a los seis meses de seguimiento se asociaron a no adherencia. Estos hallazgos, junto con el hecho de que ninguno de ellos se asoció a la no adherencia al ingreso, sugieren que ambos pueden ser consecuencia de la no adherencia. La adherencia parcial puede favorecer una espiral de acontecimientos como un control inadecuado de los síntomas, recaídas y hospitalizaciones (Keith & Kane, 2003; Leucht & Heres, 2006; Llorca, 2008; Masand et al., 2009).

La asociación de la no adherencia con la mayor sintomatología psicótica y mayor gravedad global coincide con lo habitualmente hallado en la literatura. Así, múltiples autores han hallado asociación con aumento de sintomatología o con su gravedad (Hudson et al., 2004; Rittmannsberger et al., 2004; Yang et al., 2012; Tessier et al., 2017), no presente en otros estudios (Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002). Otros autores han hallado asociación con las ideas delirantes (Coldham, Addington y Addington, 2002; Fleischhacker et al., 2003; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Remington et al., 2007; Velligan et al., 2009; García et al., 2016). La relación de la no adherencia con otras variables clínicas como la sintomatología negativa, depresiva y cognitiva no está claramente establecida aún. En este estudio no se halló asociación con la sintomatología negativa, mientras que otros autores la han hallado (Janssen et al., 2006; Rodríguez Chamorro et al., 2008), y otros consideran la sintomatología negativa como un factor protector (Rettembacher et al., 2004). Tampoco se halló asociación con los síntomas depresivos, a diferencia de otros estudios, aún escasos (Perkins et al., 2008; García et al., 2016). Por último, no se halló asociación con los síntomas cognitivos, en la línea de lo señalado previamente (Lacro et al., 2002), si bien otros autores sí hallan asociación (Cuffel et al., 1996; Jeste et al., 2003; Robinson et al., 2002; García et al., 2016; Velligan et al., 2017).

La ausencia de asociación de la mayor parte de las variables sociodemográficas estuvo en consonancia con lo señalado en la literatura (Lacro et al., 2002; Acosta et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015). Sin embargo, el vivir solo se asoció con la no adherencia. En los pacientes que conviven con familiares se ha hallado mejor adherencia que en aquellos que viven solos (Fenton et al., 1997; Gilmer et al., 2004; Novick et al., 2010). Sin embargo, no todos los autores hallan esta asociación (Verdoux et al., 2000; Rittmannsberger et al., 2014). Es posible que en esta heterogeneidad de ha-

hallazgos influya el hecho de que la mera convivencia no garantiza un efecto positivo, ya que este dependerá de la calidad de esta. De hecho, se ha hallado que la convivencia es factor de riesgo si las relaciones son estresantes o existe percepción negativa de la enfermedad por parte del entorno (Fleischhacker et al., 2003). Conforme con una revisión sistemática, la evidencia sobre el papel positivo de la familia y el soporte social, solo ha sido parcialmente confirmado (Sendt et al., 2015).

Otras variables clínicas que se asociaron a la no adherencia fueron la mayor duración de la enfermedad, mayor número de ingresos previos, menor tiempo desde el último ingreso. Los estudios han demostrado de forma consistente la asociación entre no adherencia y alto riesgo de hospitalización (Weiden, 1995,2004; Díaz et al., 2001; Raynor et al., 2001; Valenstein et al., 2002; Rittmannsberger et al., 2004; Knapp et al., 2004; Gilmer et al., 2004; Ascher-Svanum et al., 2006a;2006b; Novick et al., 2010; Caseiro et al., 2012; Masand et al., 2009; Roberto et al., 2017). En la misma línea, tanto el alto número de ingresos previos en psiquiatría como el menor tiempo entre las recaídas y rehospitalizaciones, se han hallado de forma reiterada asociadas a la no adherencia (Velligan et al., 2009). La duración de la enfermedad ha deparado hallazgos heterogéneos. La asociación de un mayor tiempo de evolución con la no adherencia hallada en este estudio coincide con lo hallado por otros autores (Remington et al., 2007), mientras que otros hallan menor adherencia en las primeras fases de la enfermedad (Lacro et al., 2002; Hui et al., 2006b; García et al., 2016).

Los pacientes no adherentes mostraron una mayor prevalencia de motivos de descompensación relacionado con la no adherencia previa y con el consumo de tóxicos. Son muy escasos los estudios que contemplen el análisis de esta variable. Nuestros hallazgos coinciden con otro estudio, en el que se halló que más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ingresados en Unidades de Agudos (58,6 %) tenían como razón principal del ingreso la no adherencia al tratamiento (San et al., 2013).

Los motivos de no adherencia han sido ignorados en la literatura (Wade et al., 2017). Sin embargo, la identificación de los motivos de discontinuación puede ser crucial en el proceso de desarrollar estrategias encaminadas a mejorar la adherencia (Weiden y Ross, 2002). En este estudio, los pacientes no adherentes respecto a los adherentes mostraron diferencias o tendencia

a la diferencias estadística en los siguientes motivos de no adherencia: “No cree necesitarla”, “Estigma” y “Motivos económicos”. Estos motivos aludidos están en consonancia con la literatura disponible. Los motivos económicos se han señalado como una barrera para la adherencia (García et al., 2016). El motivo “no cree necesitar el tratamiento” probablemente tenga relación con el deficiente insight, consistentemente identificado como un factor de riesgo (Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; García et al., 2016; Tham et al., 2016; Velligan et al., 2017). Por último, el estigma se ha señalado como un factor relevante para la no adherencia (Hudson et al., 2004; Hui et al., 2006a; Brain et al., 2014). Las creencias de que la medicación es innecesaria fue el motivo de mayor frecuencia (en la valoración de motivos totales en pacientes no adherentes) tanto al ingreso como a los seis meses de seguimiento; y minimizar o evitar posibles efectos adversos fue el segundo motivo referido a los seis meses de seguimiento. Ambos motivos coinciden con dos de los seis motivos identificados en una reciente revisión sistemática (escasa eficacia del tratamiento, creencias personales de que la medicación no es necesaria o que genera dependencia no deseada, la influencia de la relación con otras personas, incluyendo una deficiente relación terapéutica, y otras creencias sobre los antipsicóticos, como efectos adversos, estigma o limitación económica para el acceso al tratamiento) (Wade et al., 2017). La marcada predominancia de la creencia de que la medicación es innecesaria (81,2 % a los seis meses) puede estar relacionada con las características de nuestra muestra, de pacientes hospitalizados, con escaso insight, como se ha señalado previamente. Los pacientes no adherentes mostraron una peor actitud hacia la medicación, identificada mediante la escala Drug Attitude Inventory (DAI). Estos hallazgos resultan consistentes con los de otros estudios, ya que la no adherencia se ha hallado asociada a las creencias erróneas en relación con la enfermedad y necesidad de tratamiento (Adams y Scott, 2000; Rettenbacher et al., 2004; Perkins et al., 2006; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Higashi et al., 2013), y a la actitud negativa hacia el tratamiento (Adams y Scott, 2000; Lacro et al., 2002; Hui, et al., 2006b; Yang et al., 2012; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016; Velligan et al., 2017).

Otro motivo de no adherencia aludido con frecuencia fue “minimizar o evitar posibles efectos adversos” era uno de los motivos más frecuentes re-

feridos por los pacientes. Este hallazgo coincide con el de múltiples estudios, que hallan una asociación entre los efectos adversos y la no adherencia (Buchanan et al., 1992; Adams y Howe., 1993; Linden et al., 2001; Löffler et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rettenbacher et al., 2004; Karow et al., 2007; Perkins et al., 2008; Velligan et al., 2009; Dibonaventura et al., 2012; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017).

Los pacientes no adherentes mostraron peor percepción sobre las decisiones compartidas a los seis meses de seguimiento. El hecho de si esta percepción se corresponde con la realidad; o si esta resulta una causa de la no adherencia, o una consecuencia de diferentes factores, como las características de personalidad, son interrogantes que no pueden ser respondidos con la metodología de este estudio. Si bien la toma de decisiones compartidas sobre el tratamiento ha sido recomendada para la mejora de la adherencia (Haddad et al., 2014), el aumento de las decisiones compartidas solo ha producido una pequeña mejora en el empoderamiento en cuestiones relacionadas con el tratamiento (Stovell et al., 2016), y se precisan más estudios para valorar cómo se puede implementar en el abordaje terapéutico habitual (Beitinger et al., 2014). En el otro extremo de la relación terapéutica, la mala relación terapéutica y/o las experiencias de coerción durante el ingreso se han asociado a no adherencia (Day et al., 2005).

En relación con la vía de administración del antipsicótico no existe diferencia en relación con el tratamiento oral vs intramuscular/combinado, aunque muchos estudios avalan la mayor adherencia y/o evolución con depot/ILD (Tiihonen et al., 2011; Sajatovic et al., 2013; 2017; Anderson et al., 2017; Greene et al., 2018). En relación con el tratamiento antipsicótico, un hallazgo notable fue la ausencia de cambio en el uso de inyectables de liberación diferida (ILD) durante el seguimiento al alta (65,6% tanto al ingreso como a los seis meses) a pesar del perfil consistente en ingreso, gran número de rehospitalizaciones, no adherencia previa, y no adherencia durante el período de seguimiento. Pese a la mejoría en la adherencia con ILD respecto al tratamiento oral ya comentada (Tiihonen et al., 2011; Kaplan et al., 2013), los ILD son infrautilizados (Velligan et al., 2009). Las recaídas crónicas de pacientes con tratamiento oral han sido uno de los criterios para el uso de ILD (Velligan et al., 2009). Se precisa fomentar el uso de ILD, especialmente entre aquellos pacientes con no adherencia al tratamiento oral (Kaplan et al., 2013).

Los pacientes adherentes, respecto a los no adherentes, mostraron mayor prevalencia de tratamiento antidepresivo al ingreso y a los seis meses. Este hallazgo no ha resultado coincidente con la literatura al respecto, aún escasa. Algunos autores han relacionado la no adherencia con la presencia de síntomas afectivos (Perkins et al., 2008; García et al., 2016) y otros, con el uso de antidepresivos (Velligan et al., 2017). Como hipótesis alternativa explicativa del hallazgo en este estudio, es posible que el padecimiento de síntomas de la esfera afectiva, ansiosa y somática sea más fácilmente admitido por los pacientes, y que tengan una tendencia natural a la adherencia al tratamiento para su mejora. Sin embargo, la metodología del presente estudio no permite sustentar esta hipótesis mediante resultados.

En cuanto a los posibles subtipos, los hallazgos muestran dos subtipos diferenciados de no adherencia en relación con la intencionalidad, lo cual apoya la hipótesis de que existen subtipos de no adherencia en pacientes con trastornos psicóticos. Esto podría explicar, al menos en parte, la heterogeneidad de hallazgos en la literatura y el hecho de que hayan sido identificados pocos factores consistentes (Sendt et al., 2015; Wade et al., 2017). Esta área, por su complejidad e importancia, se aborda en un apartado específico en esta discusión.

Los hallazgos obtenidos sobre las diferencias entre los pacientes adherentes y no adherentes pueden tener implicaciones para la práctica clínica, tanto desde una perspectiva preventiva como terapéutica. Por una parte, el perfil identificado puede favorecer una mejor identificación de aquellos pacientes en riesgo de no adherencia. Las variables más importantes en esta caracterización serían el bajo nivel socioeconómico, el consumo o dependencia a tóxicos, la no adherencia como motivo de recaída e ingreso, y la mayor gravedad de los síntomas. Desde una perspectiva terapéutica global, las intervenciones son más efectivas si se focalizan en la adherencia, incluyen individualización del abordaje de los factores de riesgo y se mantienen en el tiempo (Barkhof et al., 2011).

6.2. CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y SEGUIMIENTO

En este estudio no se han hallado diferencias en la adherencia frente a la no adherencia al comparar entre pacientes con y sin conocimiento del tratamiento antipsicótico y del seguimiento. Existen pocos estudios que evalúen la influencia del conocimiento en pacientes con psicosis (Linden et al., 1981; Kennedy et al., 2009; Lau et al., 2015;2018; Nagai et al., 2017). Algunos autores han hallado asociación entre la dificultad para conocer algunos aspectos del tratamiento (objetivo del tratamiento) y la no adherencia (Lau et al., 2015), mientras que otros autores no han hallado ninguna asociación (Nagai et al., 2017).

Al analizar los diferentes aspectos relevantes que conforman el conocimiento del tratamiento y seguimiento, hemos hallado una mayor prevalencia de desconocimiento en lo relativo a nombre del fármaco (conocimiento a la hora: 56,6 %, a los 20 días: 46,2 % y a los seis meses: 66 %), dosis del medicamento (conocimiento a la hora: 37,7 %, a los 20 días: 29,2 % y a los seis meses: 38,7 %) y diagnóstico (conocimiento a la hora: 60,4 %, a los 20 días: 58,5 % y a los seis meses: 59,4 %). Estos hallazgos coinciden con los de otros autores, que hallan una mayor prevalencia de desconocimiento en los aspectos de “nombre del fármaco”, “dosis del medicamento” (Lau et al., 2015) y “diagnóstico” (Makaryus et al., 2005). Sin embargo, la ausencia de una escala de evaluación hace difícil la adecuada comparación entre los estudios (Lau et al., 2015).

El análisis de los factores asociados al peor conocimiento del tratamiento y seguimiento puede ser útil para el clínico, tanto para facilitar la detección de aquellos pacientes con mayor riesgo de desconocimiento del tratamiento, como para la intervención más adecuada (explicaciones más sencillas y frecuentes sobre el tratamiento, evaluación periódica, etc). Si bien en este estudio el peor conocimiento del tratamiento y seguimiento no se asoció a la no adherencia, también es cierto que el estado de la cuestión dista de estar claro aún, dada la escasez de estudios, los hallazgos heterogéneos en los estudios disponibles, y la ausencia de un método de evaluación de referencia. Además, la ausencia de asociación podría estar relacionada con una heterogeneidad en la naturaleza de los pacientes no adherentes. En esta línea, hay autores que hipotetizan una relación del déficit cognitivo con la no adherencia de subtipo intencional (Acosta et al., 2009; Maeda et al.,

2006). Por todo ello se exponen a continuación los hallazgos relativos a las asociaciones con el peor conocimiento, la concordancia o no con otros estudios, y su posible significación clínica.

El motivo de no adherencia previa por olvidos fue la única variable que se variable asoció de manera independiente con el déficit en el conocimiento del tratamiento y seguimiento. Resulta plausible que los olvidos sean más frecuentes en los pacientes con déficit cognitivos y que este favorezca la menor comprensión y recuerdo del tratamiento (Keith y Kane, 2003; Sharma y Antonova, 2003; Maeda et al., 2006).

Los pacientes con peor conocimiento del tratamiento mostraron mayor edad y menor nivel educativo, hallazgos congruentes con los de otros estudios de psicosis (Lau et al. 2015). Por su parte, existen estudios en patología médica que relacionan el desconocimiento con el nivel cultural (Linsquids et al. 2012).

Entre los motivos de no adherencia con diferencias entre los pacientes con o sin conocimiento del tratamiento y seguimiento a los seis meses, los motivos olvidos, confusión y complejidad son más frecuentes entre los que no tienen conocimiento adecuado del tratamiento y seguimiento, siendo varios de los motivos característicos de no adherencia no intencional (Furniss et al., 2014).

Los pacientes con peor conocimiento del tratamiento y seguimiento mostraron mayor prevalencia de tratamiento no psiquiátrico e hipnótico. La mayor complejidad del tratamiento se ha asociado a la no adherencia (Parkin et al., 1976; King et al., 1998; Makaryus y Friedman, 2005; Yaegashi et al., 2020), y el tratamiento hipnótico a afectación en la función cognitiva (Liu et al., 2020).

Los pacientes con menor conocimiento del tratamiento y seguimiento mostraron una mayor supervisión externa del tratamiento. Es probable que este hallazgo se deba a la detección por parte de un equipo terapéutico estable en la USM de dicho déficit e intento de paliarlo. A su vez, este factor puede favorecer la ausencia de asociación del deficiente conocimiento con la no adherencia.

Hemos hallado que el peor conocimiento está asociado a un perfil de pacientes con mayor estancia media de ingreso, sintomatología más grave en general (medida con ICG) y peor función cognitiva (medida con SCIP). Se ha señalado la influencia negativa que puede tener el déficit de la función cognitiva en el conocimiento del tratamiento (Bowie y Harvey, 2006; Keefe y Fenton, 2007).

El peor conocimiento se halló asociado a la mayor percepción de “daño” evaluado a través del BMQ. Las creencias negativas sobre el tratamiento pueden favorecer la no adherencia, y se ha recomendado su detección para posterior intervención cognitiva (Samalin et al., 2016).

Si bien los estudios aún son escasos en la literatura, otros autores han hallado asociación entre el deficiente conocimiento del tratamiento y la mayor edad, una inadecuada comunicación e información por parte del profesional, bajo nivel cultural, bajo nivel educativo, déficit cognitivo, relaciones familiares negativas, duración corta del tratamiento (≤ 4 años), o los cambios y su complejidad en momento del alta hospitalaria (Parkin et al., 1976; King et al., 1998; Makaryus y Friedman, 2005; Lau et al., 2018). En este estudio el peor conocimiento se halló asociado a la mayor edad, peor nivel educativo y peor función cognitiva, entre otras variables, así como al “olvido” como motivo de no adherencia previa.

En el ámbito clínico resulta recomendable la evaluación rutinaria y periódica del grado de conocimiento que el paciente tiene de su tratamiento, así como de la función cognitiva, para la cual existen escalas específicas para esta población (Pino et al., 2006, 2008; Rojo et al., 2010). Además, el grupo caracterizado por el perfil identificado, se beneficiaría de estrategias de mejora del conocimiento del tratamiento, así como de otras intervenciones para la mejora de la adherencia, como la simplificación del tratamiento farmacológico (Burton et al., 2005; Kane et al., 2007; NICE, 2009; Acosta, Hernández y Pereira, 2009; García et al., 2010; Phan et al., 2016), el uso de ILD (Osterberg y Blaschke, 2005; Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Kaplan, Casoy y Zummo, 2013), el uso de dispositivos tecnológicos (Beebe, Smith y Phillips., 2016; Kauppi et al., 2014; Velligan et al., 2008; 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014), un mayor contacto con el equipo terapéutico, o terapias motivacionales o cognitivas (Keith et al., 2003).

6.3. SUBTIPOS DE NO ADHERENCIA

Uno de los principales hallazgos de este estudio ha sido la identificación de diferentes perfiles entre los pacientes no adherentes según la intencionalidad. Los hallazgos del presente estudio coinciden con estudios previos que sugerían la existencia de subtipos en función de la intencionalidad (Acosta et al., 2009; Clifford, Barber y Horne et al., 2008; Gibson et al., 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014; NICE, 2009; Velligan et al., 2006) y dan mayor sustento a tal hipótesis. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio en la literatura diseñado específicamente para poner a prueba la hipótesis de los subtipos.

En cuanto a la prevalencia de ambos subtipos hallamos una tasa del 50% para cada subtipo. Otros autores han hallado una prevalencia mayor de la NANI frente a la NAI (Hui et al., 2006a). Por su parte, hay que considerar que hallamos motivos mixtos (pertenecientes tanto a la NANI como a la NAI) en un 42,2% de los pacientes no adherentes.

La posible existencia de subtipos de no adherencia en pacientes con trastornos psicóticos es un área aún muy poco estudiada. De hecho, solo se encuentra en una fase inicial, con hipótesis sobre su existencia. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio diseñado específicamente para poner a prueba esta hipótesis. Por todo ello, resulta un área en la que se carece de directrices y tendencias metodológicas definidas, en aspectos tan esenciales como el método de evaluación y el modo de clasificación de los subtipos. El hecho de que se admite que puede existir solapamiento entre ambos subtipos resulta en una complejidad aún mayor. En este trabajo optamos por una clasificación de los subtipos en función de la naturaleza de los motivos de no adherencia identificados. Con este enfoque, mientras que pudo definirse un grupo de pacientes NAI puro, hallamos un grupo de pacientes con NANI puro minoritario, y otro grupo de pacientes con motivos mixtos. Para poder realizar una comparación entre los grupos que tuviera la suficiente potencia estadística, agrupamos los pacientes con motivos mixtos con el grupo NANI. Por lo tanto, los resultados de este enfoque deben interpretarse desde la perspectiva de que el grupo de pacientes NAI fue puro, mientras que en el grupo de pacientes NANI tiene un componente considerable de motivaciones mixtas. El avance en el estudio de esta área irá proporcionando las directrices más recomendadas en cada uno de los aspectos que puedan ser objeto de controversia.

Los pacientes NANI, respecto a los NAI, mostraron un perfil caracterizado por una mayor edad, menor nivel educativo, mayor gravedad clínica, peor nivel cognitivo, mayor sintomatología negativa, peor conocimiento del tratamiento, menos ingresos previos, mayor supervisión del tratamiento, mayor toma de anticolinérgicos, hipnóticos y de tratamientos no psiquiátricos. Por su parte, las variables que se asociaron de manera independiente con este subtipo fueron el nivel educativo bajo, el peor conocimiento del tratamiento a los seis meses y la existencia de tratamientos no psiquiátricos.

El perfil identificado de NANI sugiere una limitación de la capacidad cognitiva. Este hallazgo coincide con hallazgos previos. Los déficit cognitivos pueden dificultar la comprensión del régimen de tratamiento, su conocimiento, así como la capacidad organizativa necesaria para su dosificación, en particular con regímenes complejos (Robinson et al., 2002; Velligan et al., 2017). Otros autores han señalado la asociación entre los déficit cognitivos (Jeste et al., 2003; Velligan et al., 2009; 2017) y la persistencia de sintomatología negativa (Janssen et al., 2006; Rodríguez Chamorro et al., 2008; Robinson et al., 2002; Velligan et al., 2009) con una afectación de las habilidades necesarias para la toma adecuada del tratamiento.

Cuando se considera la asociación de los déficit cognitivos, no con la merma en determinadas capacidades necesarias para la toma del tratamiento, sino con la adherencia en sí misma, los resultados han sido heterogéneos, y por tanto la relación entre cognición y no adherencia es aún controvertida (Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015). Así, algunos que algunos estudios han hallado asociación entre peor nivel cognitivo y no adherencia (Cuffel et al., 1996; Donohoe et al., 2001; Robinson et al., 2002; Jeste et al., 2002; Vauth et al., 2004; Bowie et al., 2006; El-Missiry et al., 2012), mientras que otros no han hallado tal asociación (Kemp y David, 1996; Lacro et al., 2002; Maeda et al., 2006; Lepage et al., 2010) e incluso otros hallan una asociación inversa (Perkins et al., 2008; Jónsdóttir et al., 2013). Esta heterogeneidad de resultados puede haber sido favorecida por las dificultades metodológicas, y porque es probable que dependa de otras circunstancias como la presencia o ausencia de un apoyo familiar involucrado en la planificación y monitorización de la toma de tratamiento (Velligan et al., 2017). Sin embargo, otro factor que puede haber sido clave en la heterogeneidad de hallazgos es la probable heterogeneidad real entre los pacientes no adherentes, de tal forma que los aspectos cognitivos tuvieran especial relevancia solo en el

subgrupo no intencional. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa específicamente la posible asociación de aspectos cognitivos con diferentes subtipos de no adherencia.

Por su parte, el grado de conocimiento del tratamiento antipsicótico fue peor en los pacientes NANI en los tres momentos temporales evaluados. Este peor conocimiento se halló en relación con aspectos tan básicos como el nombre del fármaco, la dosis o el número de tomas al día, entre otros. Además, esta variable se asocia de forma independiente a este subtipo de no adherencia. Este aspecto ha sido aún poco estudiado. Como se desarrolla en el apartado específico de la discusión muchos estudios han hallado un conocimiento subóptimo del tratamiento (Makaryus y Friedman, 2005; Lau et al. 2015; Nagai et al., 2017). Los médicos sobreestiman la comprensión del tratamiento por parte de los pacientes (Calkins et al., 1997). Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa específicamente la posible asociación del conocimiento del tratamiento con diferentes subtipos de no adherencia. Por lo tanto, no podemos ofrecer comparaciones con estudios similares. Entre los escasos estudios disponibles sobre conocimiento del tratamiento en psicosis, algunos autores han hallado asociación entre escaso conocimiento del motivo de la toma de tratamiento y adherencia, pero no con otros aspectos (Lau et al., 2015), y otros autores no han hallado asociación (Nagai et al., 2017). En esta disparidad de hallazgos han podido influir aspectos metodológicos, como el hecho de que no existe una descripción uniforme de lo que significa adecuado conocimiento del tratamiento (Lau et al., 2015), o bien la heterogeneidad entre los pacientes no adherentes, según se hipotetiza.

El peor nivel educativo y la mayor edad se asociaron al subtipo de pacientes NANI. El nivel educativo, además, mostró una asociación independiente con este subtipo. La mayoría de los estudios no ha hallado asociación entre el nivel educativo con adherencia (Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015), aunque es apoyado por varios estudios (Cuffel et al., 1996; Robinson et al., 2002; Hudson et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Bodén, Brandt et al., 2011; García et al., 2016). Sin embargo, al considerar los posibles subtipos de no adherencia, parece plausible que un bajo nivel educativo pueda ser relevante para una peor comprensión del tratamiento, y que una comprensión deficiente favorezca la no adhe-

rencia no intencional. En este sentido, un estudio ambulatorio con población geriátrica ingresada en servicios de urgencias hospitalarios, encuentra mayor nivel educativo asociado a no adherencia intencional y peor nivel educativo en relación con no adherencia no intencional (Lindquist et al., 2012). Futuros estudios que evalúen la posible asociación del bajo nivel educativo con la no adherencia no intencional en pacientes con esquizofrenia arrojarían luz sobre este tema. Por su parte, la edad también ha deparado resultados contradictorios, no encontrando diferencias en este estudio de adherencia, pero sí en los subtipos de no adherencia. Algunos estudios han hallado una edad más joven asociada a problemas de adherencia (Coldham, Addington y Addington, 2002; Hui et al., 2006b; Barkhof et al., 2012; Velligan et al., 2009; García et al., 2016), pero en otros no se ha hallado asociación (Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002; Valenstein et al., 2004; Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009).

Por su parte, los pacientes NANI mostraron mayor gravedad global, más síntomas negativos y mayor prevalencia de tratamiento no psiquiátrico, tratamiento hipnótico y anticolinérgico. Dada la ausencia de estudios similares, no podemos ofrecer comparaciones al respecto. Sin embargo, en términos de adherencia globalmente considerada, estos hallazgos pueden encuadrarse con lo señalado previamente en la literatura. La gravedad (Nakonezny, Byerly y Rush, 2008; Velligan et al., 2009) y los síntomas negativos se han hallado asociados a no adherencia (Janssen et al., 2006; Rodríguez Chamorro et al., 2008; Velligan et al., 2009). Por su parte, el tratamiento anticolinérgico se ha asociado a un peor rendimiento cognitivo y peor adherencia (Verdoux et al., 2020).

Por último, ni el insight global ni ninguna de sus tres áreas se asoció a los diferentes subtipos de no adherencia. Este hallazgo contrasta con el hecho de que el deficiente insight se ha señalado como una razón importante para no adherencia intencional (Velligan et al., 2017) o específicamente como un factor de riesgo para una menor disposición a tomar el tratamiento (Velligan et al., 2009; Cañas et al., 2013). Como se ha señalado previamente, es probable que esta ausencia de asociación esté influida por el hecho de tratarse de una muestra hospitalaria, en la cual el nivel de insight era deficiente. Otro factor que puede haber influido es que en el 42,2% de los pacientes los motivos de no adherencia fueron mixtos, lo cual es consistente con la noción de solapamiento existente entre ambos grupos, se-

ñalada previamente (Clifford et al., 2008; Gadkari y McHorney, 2012; Gibson et al., 2013; Hui et al., 2006a). En todo caso, aunque el deficiente insight es un factor de riesgo incuestionable para la no adherencia (Lacro et al., 2002; Higashi et al., 2013; García et al., 2016; Acosta et al., 2009; Velligan et al., 2009), el papel del insight en la no adherencia intencional y no intencional aún está por dilucidar.

Aunque para algunos estudios las diferencias entre NAI y NANI se basan en las creencias de los primeros hacia la enfermedad, el tratamiento y la actitud al mismo (NCCSDO, 2005; Lehane et al., 2007; Clifford, Barber y Horne, 2008; NCC-PC., 2009; Wilke et al., 2011; Hugtenburg et al., 2013; Chapman et al., 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014; Molloy et al., 2014; Müller et al., 2015; Fan et al., 2016), no se encontraron diferencias en este sentido en el presente estudio. Tampoco se han encontrado diferencias respecto a la vía de tratamiento ni su complejidad, como sugerían algunos estudios, apoyando mayor complejidad de tratamiento en la NANI (WHO, 2003; NCCSDO, 2005; Clifford, Barber y Horne, 2008; Gadkari y McHorney, 2012; Lindquist et al., 2012; Furniss et al., 2014; Fan et al., 2016).

Como conclusiones, hemos hallado un perfil diferencial de los pacientes no adherentes en función de la intencionalidad. Los pacientes NANI, respecto a los pacientes NAI, se caracterizaron por un mayor déficit cognitivo, peor sintomatología negativa, peor nivel educativo, peor conocimiento sobre su tratamiento, mayor uso de tratamientos no psiquiátricos, mayor edad y menos ingresos previos, como aspectos más destacables. Estos hallazgos dan sustento a la hipótesis de los subtipos de no adherencia en pacientes con trastornos psicóticos, y orienta a la necesidad de un abordaje diferenciado, tanto del fenómeno en futuros estudios como en la práctica clínica. Es fundamental la evaluación de los motivos subyacentes de la no adherencia, así como de los factores de riesgo concurrentes en cada paciente. El perfil identificado puede orientar al clínico sobre los motivos subyacentes más probables de no adherencia. En cuanto a la intervención, mientras que los pacientes con no adherencia no intencional probablemente se beneficien más de intervenciones de mejora de aspectos cognitivos y contextuales, el abordaje los pacientes con no adherencia intencional probablemente deba centrarse más en la mejora de las creencias sobre el tratamiento y la enfermedad, así como la mejora del insight a través de intervenciones psicoeducativas y de fomento de la adherencia específicas. Sin embargo, deben

tenerse en consideración dos aspectos importantes. Por una parte, puede existir solapamiento entre ambos subtipos, ya que la no adherencia puede tener un carácter mixto, con componentes no intencionales e intencionales. Por otra parte, si bien el conocimiento de la posible existencia de subtipos de no adherencia puede proporcionar al clínico un mayor conocimiento sobre el fenómeno y un marco general de actuación, la individualización es indispensable, tanto en la evaluación como en la intervención, de forma acorde a las características de cada paciente.

6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio tiene una serie de limitaciones y fortalezas. Una limitación es que el método de evaluación de la adherencia no ha sido el estándar de referencia, la monitorización electrónica (Farmer, 1999; Byerly, Nakonezny y Lescouffair, 2007), aunque este método también tiene desventajas (Velligan et al., 2017). Sin embargo, hemos combinado métodos objetivos y subjetivos de diferente naturaleza para la evaluación de la adherencia, tal como se ha recomendado (Sajatovic et al., 2010; Velligan et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Xu et al., 2018), en el contexto de criterios operativos de no adherencia basados en un consenso internacional (Velligan et al., 2009). Además, una de las escalas utilizadas ha mostrado buena validez en comparación con la monitorización electrónica (Byerly et al., 2008). Otra limitación ha sido la arbitrariedad en la distinción de los subtipos de no adherencia, tanto en el modo de evaluación como en el establecimiento de los subgrupos. De hecho, un porcentaje considerable de los pacientes mostró motivaciones propias de ambos subtipos, lo que coincide con lo señalado por otros autores sobre el solapamiento entre ambos subgrupos (Clifford, Barber y Horne, 2008; Gibson et al., 2013; Gadkari y McHorney, 2012). Sin embargo, esta limitación se justifica por el hecho de que en la literatura no existe aún consenso sobre la definición de ambos tipos de no adherencia, sobre el modo operativo en el establecimiento de los subgrupos, y no existen instrumentos psicométricos específicos. Como fortalezas, el estudio contó con un diseño prospectivo, que es el que permite una mayor solidez en las relaciones causa-efecto que se establezcan. Por su parte, el uso de dos tipos de instrumentos de evaluación de la no adherencia, objetivos y subjetivos, tal como se ha recomendado (Sajatovic et al., 2010) y el establecimiento de una definición operativa de la adherencia que incluía la consideración de ambos tipos de medición, además del seguimiento ambulatorio, resultan aspectos que proporcionan mayor robustez metodológica. Además, la evaluación incluyó un amplio rango de variables de diversa naturaleza, incluyendo variables habitualmente ignoradas, como los aspectos subjetivos, las relacionados con el tratamiento y el conocimiento sobre el tratamiento. Por último, todos los pacientes fueron evaluados por la misma psiquiatra, lo que elimina el potencial problema de la fiabilidad inter-observador.

7.

CONCLUSIONES

1. Una alta proporción de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (58,2 %) no muestra adherencia al tratamiento en el periodo de seis meses posteriores al alta hospitalaria.
2. Estos pacientes no adherentes mostraron un perfil identificable, que puede ser útil tanto para el desarrollo de estrategias preventivas como terapéuticas.
3. El bajo nivel educativo, el consumo perjudicial o dependencia a cannabis, la gravedad de los síntomas a los seis meses del alta hospitalaria y la no adherencia como motivo del ingreso, se asociaron de manera independiente con la no adherencia.
4. Los pacientes no adherentes mostraron un perfil diferenciado en función de la intencionalidad. Los pacientes no adherentes no intencionales, comparados con los intencionales, mostraron peor nivel educativo, peor conocimiento del tratamiento, peor sintomatología cognitiva y negativa, mayor edad, mayor uso de tratamiento no psiquiátrico, y menos hospitalizaciones previas, como características más destacables.
5. El hallazgo de un perfil diferenciado en los pacientes no adherentes según la intencionalidad apoya la hipótesis de que existen subtipos de no adherencia en los pacientes con trastornos psicóticos, y sugiere la necesidad de un abordaje diferenciado, tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico.
6. El conocimiento del tratamiento fue deficiente en un porcentaje considerable de pacientes. Si bien no se halló asociado a la no adherencia, la asociación hallada con la no adherencia no intencional sugiere su relevancia en este subgrupo de pacientes. Parece recomendable que en la

práctica clínica se explore el grado de conocimiento del tratamiento y se desarrollen estrategias para su mejora.

7. Los perfiles identificados en los pacientes no adherentes y en cada uno de los subtipos de no adherentes, amplían el conocimiento disponible sobre tales grupos. Esto favorece la mejor identificación de los pacientes en riesgo de no adherencia, su naturaleza subyacente, y el establecimiento de intervenciones dirigidas a su mejora. Sin embargo, en el contexto de este marco de conocimiento, la evaluación de los factores implicados, los motivos de no adherencia, y las intervenciones deberían ser individualizadas según las características de cada caso.

8.

TABLAS Y FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabla 1. | Estrategia de intervención de primera línea según factores de riesgo individualizados | 54 |
| Tabla 2. | Prevalencia de adherencia y no adherencia global y de sus diferentes componentes | 80 |
| Tabla 3. | Variables demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento al ingreso. Muestra global y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 81 |
| Tabla 4. | Consumo de tóxicos. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 83 |
| Tabla 5. | Motivos de no adherencia. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 84 |
| Tabla 6. | Variables relacionadas con el tratamiento. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 87 |
| Tabla 7. | Variables relacionadas con las escalas. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 88 |
| Tabla 8. | Conocimiento del tratamiento y seguimiento. Muestra total y diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes | 90 |
| Tabla 9. | Regresión logística multivariante para la no adherencia | 91 |
| Tabla 10. | Diferencias en la adherencia según el conocimiento del tratamiento y seguimiento | 94 |

| | |
|-----------|---|
| Tabla 11. | Diferencias en variables demográficas y clínicas según el conocimiento del tratamiento y seguimiento95 |
| Tabla 12. | Diferencias en adherencia entre pacientes con conocimiento y sin conocimiento del tratamiento sin supervisión del tratamiento96 |
| Tabla 13. | Motivos de no adherencia en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento97 |
| Tabla 14. | Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento98 |
| Tabla 15. | Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento99 |
| Tabla 16. | Conocimiento del tratamiento y seguimiento101 |
| Tabla 17. | Regresión Logística para el conocimiento del tratamiento y seguimiento102 |
| Tabla 18. | Prevalencia de los diferentes componentes de la no adherencia en los subtipos de no adherencia según intencionalidad105 |
| Tabla 19. | Diferencias en las variables demográficas y clínicas entre los subtipos de no adherencia106 |
| Tabla 20. | Motivos de no adherencia en pacientes no adherentes y en subtipos de no adherencia107 |
| Tabla 21. | Diferencias en las variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con y sin conocimiento del tratamiento y seguimiento109 |
| Tabla 22. | Diferencias en las variables relacionadas con las escalas entre los subtipos de no adherencia110 |
| Tabla 23. | Diferencias en el conocimiento del tratamiento y seguimiento entre los subtipos de no adherencia112 |
| Tabla 24. | Regresión logística multivariante para los subtipos no adherencia113 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 1. | Motivos de no adherencia en pacientes no adherentes a los 6 meses | 85 |
| Figura 2. | Motivo principal de no adherencia en pacientes no adherentes a los 6 meses | 86 |
| Figura 3. | Subtipos de no adherencia a los 6 meses | 91 |
| Figura 4. | Motivo Principal de no adherencia en NANI y NAI a los 6 meses | 108 |

9.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, F.J., Bosch, E., Sarmiento, G., Juanes, N., Caballero-Hidalgo, A. y Mayans, T. (2009). "Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS®) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables". *Schizophrenia Research*, 107(2-3), pp. 213-217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.007> (Consultado 03-03-2018).
- Acosta Artiles, F.J., Fleta, J.L. y Miragaia, J. (2009). "La Adherencia en la Esquizofrenia y otras psicosis". *Cuadernos de Psiquiatría comunitaria*, 9(1), pp. 29-46.
- Acosta, F.J., Hernández, J.L., Pereira, J., Herrera y Rodríguez, C.J. (2012). "Medication adherence in schizophrenia". *World J. Psychiatry* 2 (5), pp. 74-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v2.i5.74> (Consultado 05-04-2019).
- Acosta, F.J., Ramallo-Fariña, Y. y Siris, S.G. (2014). "Should full adherence be a necessary goal in schizophrenia? Full versus non-full adherence to antipsychotic treatment". *Comprehensive Psychiatry*, 55(1), pp. 33-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.005> (Consultado 10-05-2018).
- Adams, S.G., y Howe, J.T. (1993). "Predicting Medication Compliance in a Psychotic Population". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(9), pp. 558-560. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-199309000-00005> (Consultado 15-01-2020).
- Adams, J., y Scott, J. (2000.) "Predicting medication adherence in severe mental disorders". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(2), pp. 119-124. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.90061.x> (Consultado 12-09-2018).

- Ahmad, I., Khalily, M.T. y Hallahan, B. (2017). "Reasons associated with treatment non-adherence in schizophrenia in a Pakistan cohort". *Asian Journal of Psychiatry*, 30, pp. 39-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.07.024> (Consultado 07-11-2018).
- Allen, C.G., Sugarman, M.A., y Wennerstrom, A. (2017). "Community Health Workers: a Resource to Support Antipsychotic Medication Adherence". *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 44(2), pp. 341-346. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11414-016-9515-x> (Consultado 02-06-2020).
- Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., Flaum, M.M., Endicott, J., y Gorman, J.M. (1993). "Assessment of insight in psychosis". *American journal of Psychiatry*, 150, pp. 873-873. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.873> (Consultado 22-01-2019).
- Anderson, J.P., Icten, Z., Alas, V., Benson y Joshi, K. (2017). "Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations". *BMC Psychiatry*, 17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-017-1507-8> (Consultado 18-02-2020).
- Andrews, C.E., Baker, K., Howell, C.J., Cuerdo, A., Roberts, J.A., Chaudhary, A., Lechich, S., Nucifora, L.G., Vaidya, D., Mojtabai, Margolis R.L., Sawa, A., y Nucifora, F.C. (2017). "Risk of Hospitalization Due to Medication Nonadherence Identified Through EMRs of Patients With Psychosis". *Psychiatric Services*, 68(8), pp. 847-850. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201600334> (Consultado 22-02-2018).
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., Lacro, J.P. y Dolde, C.R. (2006a). "A Prospective Study of Risk Factors for Nonadherence With Antipsychotic Medication in the Treatment of Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(07), pp. 1114-1123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n0715> (Consultado 23-04-2018).
- Ascher-Svanum, H., Faries, D.E., Zhu, B., Ernst, F.R., Swartz, M.S. y Swanson, J.W. (2006b). "Medication Adherence and Long-Term Functional Outcomes in the Treatment of Schizophrenia in Usual Care". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(03), pp. 453-460. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n0317> (Consultado 14-03-2020).

- Awad, A.G. (2004). "Antipsychotic medications: compliance and attitudes towards treatment". *Current Opinion in Psychiatry*, 17(2), pp. 75-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00001504-200403000-00002> (Consultado 08-03-2019).
- Baloush-Kleinman, V., Levine, Z.S., Roe, D., Shnitt, D., Weizman, A., y Poyurovsky, M. (2011). "Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: A six-month naturalistic follow-up study". *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 379. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.021> (Consultado 17-10-2019).
- Barkhof, E., Meijer, C.J., de Sonnevile, L.M.J., Linszen, D.H., y de Haan, L. (2012). "Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—A review of the past decade". *European Psychiatry*, 27(1), pp. 9-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.005> (Consultado 21-05-2019).
- Barnes, T.R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S.J., Deakin, B., Ferrier, I.N., Gregory, C.J., Haddad, P.M., Howes, O.D., Jones, E.M., Joyce, E.M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J.H., Cunningham Owens, D., Patel, M., Sinclair, J.M., Stone, J.M., Talbot, P.S., Upthegrove, R., Wieck, A., y Yung, A.R. (2020). "Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology". *Journal of Psychopharmacology*, 34(1), pp. 3-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881119889296> (Consultado 05-06-2019).
- Bäumli, J., Pitschel-Walz, G., Volz, A., Lüscher, S., Rentrop, M., Kissling, W., y Jahn, T. (2016). "Psychoeducation Improves Compliance and Outcome in Schizophrenia Without an Increase of Adverse Side Effects: A 7-Year Follow-up of the Munich PIP-Study". *Schizophrenia Bulletin*, 42 (suppl 1), pp. S62-S70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbw008> (Consultado 09-06-2018).
- Beck, E.M., Cavelti, M., Kvrjic, S., Kleim, B. y Vauth, R. (2011). "Are we addressing the "right stuff" to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication". *Schizophrenia Research*, 132(1), pp. 42-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.019> (Consultado 12-03-2020).
- Beebe, L.H., Smith, K. y Phillips, C. (2016). "Effect of a Telephone Intervention Upon Self-Reported Medication Adherence and Self-Efficacy in Outpa-

- tients With Schizophrenia Spectrum Disorders (SSDs)". *Issues in Mental Health Nursing*, 37(10), pp. 708-714. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01612840.2016.1214855> (Consultado 20-07-2019).
- Beitinger, R., Kissling, W. y Hamann, J. (2014). "Trends and perspectives of shared decision-making in schizophrenia and related disorders". *Current opinion in psychiatry*, 27(3), pp. 222-229. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000057> (Consultado 07-04-2018).
- Beléndez, M., Hernández Mijares, A., Horne, R. y Weinman, J. (2007). "Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire". *International Journal of Clinical and Health Psychology*. Vol. 7, Nº 3, pp. 767-779. Disponible en: http://www.aepc.es/ijchp/articulos_pdf/ijchp-251.pdf (Consultado 14-02-2018).
- Bodén, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M. y Reutfors, J. (2011). "Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder". *Schizophrenia Research*, 133 (1-3), pp. 36-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.024> (Consultado 17-09-2019).
- Bowie, C.R. y Harvey, P.D. (2006). "Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia". *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), pp. 531-536. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.2006.2.4.531> (Consultado 23-01-2018).
- Brain, C., Sameby, B., Allerby, K., Quinlan, P., Joas, E., Lindström, E., Burns T., y Waern, M. (2014). "Stigma, discrimination and medication adherence in schizophrenia: Results from the Swedish COAST study". *Psychiatry Research*, 220(3), pp. 811-817. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.016> (Consultado 10-10-2018).
- Bright, C.E. (2017). "Measuring Medication Adherence in Patients with Schizophrenia: An Integrative Review". *Archives of Psychiatric Nursing*, 31(1), pp. 99-110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2016.09.003> (Consultado 22-01-2018).
- Buchanan, A. (1992). "A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia". *Psychological Medicine*, 22(3), pp. 787-797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291700038228> (Consultado 15-07-2019).

- Bull, S.A., Hunkeler, E.M., Lee, J.Y., Rowland, C.R., Williamson, T.E., Schwab, J.R., y Hurt, S. W. (2002). "Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors". *Annals of Pharmacotherapy*, 36(4), pp. 578-584. Disponible en: <https://doi.org/10.1345/aph.1A254> (Consultado 16-04-2020).
- Bulut, H., Tanrikulu, G., Dal, Ü., y Kapucu, S. (2013). "How Much Do ED Patients Know About Medication Prescribed for Them on Discharge? A Pilot Study in Turkey". *Journal of Emergency Nursing*, 39(3), pp. e27-e32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2008.12.017> (Consultado 22-01-2018).
- Bultman, D.C. y Svarstad, B.L. (2000). "Effects of physician communication style on client medication beliefs and adherence with antidepressant treatment". *Patient Education and Counseling*, 40(2), pp. 173-185. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991\(99\)00083-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991(99)00083-x) (Consultado 10-09-2019).
- Burton, S.C. (2005). "Strategies for Improving Adherence to Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia by Increasing Ease of Use". *Journal of Psychiatric Practice*, 11(6), pp. 369-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00131746-200511000-00003> (Consultado 24-11-2019).
- Byerly, M.J., Fisher, R., Carmody, T. y Rush, A.J. (2005a). "A Trial of Compliance Therapy in Outpatients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(08), pp. 997-1001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v66n0806> (Consultado 18-11-2018).
- Byerly, M., Fisher, R., Whatley, K., Holland, R., Varghese, F., Carmody, T., Magouirk B. y Rush, A.J. (2005b). "A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia". *Psychiatry Research*, 133(2-3), pp. 129-133. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.002> (Consultado 04-04-2020).
- Byerly, M.J., Nakonezny, P.A. y Lescouflair, E. (2007). "Antipsychotic Medication Adherence in Schizophrenia". *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), pp. 437-452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.002> (Consultado 03-10-2018).
- Byerly, M.J., Thompson, A., Carmody, T., Bugno, R., Erwin, T., Kashner, M. y Rush, A.J. (2007). "Validity of Electronically Monitored Medication Adherence and Conventional Adherence Measures in Schizophrenia". *Psychiatric*

- Services*, 58(6), pp. 844-847. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.58.6.844> (Consultado 23-03-2018).
- Byerly, M.J., Nakonezny, P.A. y Rush, A.J. (2008). "The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder". *Schizophrenia Research*, 100(1-3), pp. 60-69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.470> (Consultado 16-02-2020).
- Calkins, D.R., Davis, R.B., Reiley, P., Phillips, R.S., Pineo, K.L., Delbanco, T.L. y Iezzoni, L.I. (1997). "Patient-physician communication at hospital discharge and patients' understanding of the postdischarge treatment plan". *Archives of internal medicine*, 157(9), pp. 1026-1030. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/623303> (Consultado 17-03-2020).
- Cañas, F., Alptekin, K., Azorin, J.M., Dubois, V., Emsley, R., García, A.G., Gorwood, P., Haddad, P.M., Naber, D., Olivales, J.M., Papageorgiou, G. y Roca, M. (2013). "Improving Treatment Adherence in Your Patients with Schizophrenia". *Clinical Drug Investigation*, 33(2), pp. 97-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-012-0047-8> (Consultado 08-04-2019).
- Caseiro, O., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Pelayo-Terán, J.M., Tabares-Seisdedos, R., Ortiz-García de la Foz, V., Vázquez-Barquero, J.L. y Crespo-Facorro, B. (2012). "Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study". *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), pp. 1099-1105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.05.001> (Consultado 01-06-2018).
- Chapman, S.C.E. y Horne, R. (2013). "Medication nonadherence and psychiatry". *Current Opinion in Psychiatry*, 26(5), pp. 446-452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ycp.0b013e3283642da4> (Consultado 12-12-2018).
- Czobor, P., Van Dorn, R.A., Citrome, L., Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W. y Volavka, J. (2015). "Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies". *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), pp. 1158-1166. Disponibilidad en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.003> (Consultado 11-03-2019).
- Clayton, C.D., Veach, J., Macfadden, W., Haskins, J., Docherty, J.P. y Lindenmayer, J.P. (2010). "Assessment of Clinician Awareness of Nonadherence Using a New Structured Rating Scale". *Journal of Psychiatric Practice*,

- 16(3), pp. 164-169. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000375712.85454.c6> (Consultado 11-07-2020).
- Clifford, S., Barber, N. y Horne, R. (2008). "Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity–Concerns Framework". *Journal of Psychosomatic Research*, 64(1), pp. 41-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.004> (Consultado 13-05-2018).
- Corcóstegui Santiago, B., Prieto Peraíta, M. y Lertxundi Etxebarria, U. (2017). "Adherencia en Salud Mental". En: Ibarra Barrueta, O. y Morillo Verdugo, R. (Coord.) *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), pp. 139-166. Disponible en https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf (Consultado 12-03-2020).
- Cruz, L.P.D., Miranda, P.M., Vedana, K.G.G. y Miaso, A.I. (2011). "Medication therapy: adherence, knowledge and difficulties of elderly people from bipolar disorder". *Revista latino-americana de enfermagem*, 19(4), pp. 944-952. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000400013> (Consultado 18-04-2018).
- Coldham, E.L., Addington, J. y Addington, D. (2002). "Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4), pp. 286-290. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02437.x> (Consultado 18-07-2019).
- Cuffel, B.J., Alford, J., Fischer, E.P. y Owen, R.R. (1996). "Awareness of Illness in Schizophrenia and Outpatient Treatment Adherence". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(11), pp. 653-659. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-199611000-00001> (Consultado 14-02-2019).
- Dahan, S., Behrbalk, P., Stolovy, T. y Greenberger, C. (2016). "Improving Adherence in Hospitalized Patients Diagnosed With Schizophrenia: An Integrative One-on-One Intervention". *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(6), pp. 660-665. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2016.03.002> (Consultado 23-01-2019).
- Day, J.C., Bentall, R.P., Roberts, C., Randall, F., Rogers, A., Cattell, D., Healy, D., Rae, P. y Power, C. (2005). "Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals". *Archives of general psychiatry*, 62(7), pp. 717-724. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.717> (Consultado 22-02-2018).

- Deegan, P.E. y Drake, R.E. (2006). "Shared Decision Making and Medication Management in the Recovery Process". *Psychiatric Services*, 57(11), pp. 1636-1639. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.57.11.1636> (Consultado 15-04-2020).
- De las Cuevas, C., Rivero-Santana, A., Perestelo-Perez, L., Gonzalez-Lorenzo, M., Perez-Ramos, J. y Sanz, E.J. (2011a). "Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting". *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 26(2), pp. 140-146. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1185> (Consultado 08-06-2019).
- De las Cuevas, C., Rivero, A., Perestelo-Perez, L., Gonzalez, M., Perez, J. y Peñate, W. (2011b). "Psychiatric patients' attitudes towards concordance and shared decision making". *Patient Education and Counseling*, 85(3), pp. e245-e250. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2011.02.015> (Consultado 02-06-2020).
- De las Cuevas, C., Rivero-Santana, A., Perestelo-Perez, L., Perez-Ramos, J., Gonzalez-Lorenzo, M., Serrano-Aguilar, P. y Sanz, E.J. (2012). "Mental health professionals' attitudes to partnership in medicine taking: a validation study of the Leeds Attitude to Concordance Scale II". *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(2), pp. 123-129. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pds.2240> (Consultado 10-05-2018).
- De las Cuevas, C., Peñate, Perestelo-Pérez, L. y Serrano-Aguilar, P. (2013). "Shared decision making in psychiatric practice and the primary care setting is unique, as measured using a 9-item Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9)". *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, p. 1045. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/NDT.S49021> (Consultado 09-07-2020).
- De las Cuevas, C., Perestelo-Perez, L., Rivero-Santana, A., Cebolla-Martí, A., Scholl, I. y Härter, M. (2015). "Validation of the Spanish version of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire". *Health Expectations*, 18(6), pp. 2143-2153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hex.12183> (Consultado 21-05-2019).
- De las Cuevas, C. y Sanz, E. J. (2016). "Métodos de valoración de la adherencia al tratamiento psiquiátrico en la práctica clínica". *Revista Iberoamericana de psicología y salud*, 7(1), 25-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rips.2015.10.001> (Consultado 25-05-2019).

- Desai, R. y Nayak, R. (2019). "Effects of Medication Nonadherence and Comorbidity on Health Resource Utilization in Schizophrenia". *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(1), pp. 37-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.1.037> (Consultado 14-05-2018).
- Diaz, E., Levine, H.B., Sullivan, M.C., Sernyak, M.J., Hawkins, K.A., Cramer, J.A. y Woods, S. W. (2001). "Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia". *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(4), 325 (Consultado 07-12-2019).
- DiBonaventura, M., Gabriel, S., Dupclay, L., Gupta, S., y Kim, E. (2012). "A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia". *BMC Psychiatry*, 12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-12-20> (Consultado 12-07-2018).
- Dilla, T., Ciudad, A. y Alvarez, M. (2013). "Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia". *Patient preference and adherence*, 7, pp. 275-284. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/PPA.S41609> (Consultado 11-10-2018).
- Donohoe, G., Owens, N., O'Donnell, C., Burke, T., Moore, L., Tobin, A. y O'Callaghan, E. (2001). "Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis". *European Psychiatry*, 16(5), pp. 293-298. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(01\)00581-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(01)00581-8) (Consultado 08-11-2019).
- El-Missiry, A., Elbatrawy, A., El Missiry, M., Moneim, D.A., Ali, R. y Essawy, H. (2015). "Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia". *Journal of Psychiatric Research*, 70, pp. 106-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.006> (Consultado 14-05-2019).
- Emond, B., Joshi, K., Khoury, A.C.E., Lafeuille, M.H., Pilon, D., Tandon, N., Romdhani H. y Lefebvre, P. (2018). "Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia Transitioning from Once-Monthly to Once-Every-3-Months Paliperidone Palmitate". *Pharmacoeconomics - Open*, 3(2), pp. 177-188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s41669-018-0089-9> (Consultado 13-05-2020).
- Fan, J.H., Lyons, S.A., Goodman, M.S., Blanchard, M.S. y Kaphingst, K.A. (2016). "Relationship Between Health Literacy and Unintentional and Inten-

- tional Medication Nonadherence in Medically Underserved Patients With Type 2 Diabetes”. *The Diabetes Educator*, 42(2), pp. 199-208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0145721715624969> (Consultado 15-02-2019).
- Farmer, K.C. (1999). “Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice”. *Clinical Therapeutics*, 21(6), pp. 1074-1090. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(99\)80026-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(99)80026-5) (Consultado 17-09-2020).
- Farooq, S. y Choudry, A. (2017). “Adherence to medication in the community: Audit cycle of interventions to improve the assessment of adherence”. *BJPsych Bulletin*, 41(1), pp. 41-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/pb.bp.115.053520> (Consultado 07-09-2018).
- Feldhaus, T., Falke, S., Von Gruchalla, L., Maisch, B., Uhlmann, C., Bock, E. y Lencer, R. (2018). “The impact of self-stigmatization on medication attitude in schizophrenia patients”. *Psychiatry Research*, 261, pp. 391-399. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.012> (Consultado 22-02-2018).
- Fenton, W.S., Blyler, C.R. y Heinssen, R.K. (1997). “Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings”. *Schizophrenia bulletin*, 23(4), pp. 637-651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/23.4.637> (Consultado 26-03-2019).
- Finnerty, M.T., Layman, D.M., Chen, Q., Leckman-Westin, E., Bermeo, N., Ng-Mak, D.S., Rajagopalan K. y Hoagwood, K.E. (2018). “Use of a Web-Based Shared Decision-Making Program: Impact on Ongoing Treatment Engagement and Antipsychotic Adherence”. *Psychiatric Services*, 69(12), pp. 1215-1221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201800130> (Consultado 27-04-2019).
- Fleischhacker, W.W., Oehl, M.A. y Hummer, M. (2003). “Factors influencing compliance in schizophrenia patients”. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Foglia, E., Schoeler, T., Klamerus, E., Morgan, K. y Bhattacharyya, S. (2017). “Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis”. *Psychological Medicine*, 47(10), pp. 1691-1705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291717000046> (Consultado 20-07-2020).
- Furniss, D., Barber, N., Lyons, I., Eliasson, L., y Blandford, A. (2014). “Unintentional non-adherence: can a spoon full of resilience help the medicine go

- down?: Table 1". *BMJ Quality & Safety*, 23(2), pp. 95-98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002276> (Consultado 18-05-2018).
- Gabriel, D., Jakubovski, E., Taylor, J.H., Artukoglu, B.B. y Bloch, M.H. (2017). "Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study". *Psychiatry Research*, 255, pp. 248-255. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.038> (Consultado 24-04-2018).
- Gadkari, A.S. y McHorney, C.A. (2012). "Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really?" *BMC Health Services Research*, 12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-12-98> (Consultado 15-05-2018).
- García, M.C.P. (2010). "Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia". *Revista de enfermería y salud mental*, (1), pp. 16-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5538/2385-703x.2015.1.16> (Consultado 08-01-2018).
- García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E. y González-Pinto, A. (2016). "Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(4), pp. 355-371. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000523> (Consultado 23-09-2020).
- Garfield, S., Clifford, S., Eliasson, L., Barber, N. y Willson, A. (2011). "Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: A systematic review". *BMC Medical Research Methodology*, 11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-11-149> (Consultado 22-03-2019).
- Gearing, R.E., Alonzo, D., Smolak, A., McHugh, K., Harmon, S. y Baldwin, S. (2011). "Association of religion with delusions and hallucinations in the context of schizophrenia: Implications for engagement and adherence". *Schizophrenia Research*, 126(1-3), pp. 150-163. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.005> (Consultado 15-11-2018).
- Geretsegger, C., Pichler, E., Gimpl, K., Aichhorn, W., Stelzig, R., Grabher-Stoeffler, G., Hiempke C. y Zernig, G., 2019. "Non-adherence to psychotropic medication assessed by plasma level in newly admitted psychiatric patients: Prevalence before acute admission". *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(4), pp. 175-178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12809> (Consultado 12-07-2019).

- Gibson, S., Brand, S.L., Burt, S., Boden, Z.V.R. y Benson, O. (2013). "Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: a survey of what service users do and why". *BMC Psychiatry*, 13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-13-153> (Consultado 11-09-2019).
- Gilmer, T.P., Dolder, C.R., Lacro, J.P., Folsom, D.P., Lindamer, L., García, P. y Jeste, D.V. (2004). "Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 161(4), pp. 692-699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.692> (Consultado 01-03-2020).
- Giner, J., Cañas, F., Olivares, J.M., Rodríguez, A. y Roca, M. (2006). "Adherencia terapéutica en la esquizofrenia: una comparación entre las opiniones de pacientes, familiares y psiquiatras". *Actas Esp Psiquiatr*, 34(6), pp. 386-92. Disponible en: https://sid.usal.es/idocs/f8/art12900/adherencia_terapeutica.pdf (Consultado 10-10-2020).
- Goff, D.C., Hill, M. y Freudenreich, O. (2010). "Strategies for Improving Treatment Adherence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(suppl 2), pp. 20-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.9096su1cc.04> (Consultado 15-11-2018).
- Gray, R., Leese, M., Bindman, J., Becker, T., Burti, L., David, A., Gournay, K., Kikkert, M., Koeter, M., Puschner, B., Schene, A., Thornicroft, G. y Tansella, M. (2006). "Adherence therapy for people with schizophrenia: European multicentre randomised controlled trial". *The British journal of psychiatry*, 189(6), pp. 508-514. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.105.019489> (Consultado 12-03-2020).
- Gray, R., Bressington, D., Ivanecka, A., Hardy, S., Jones, M., Schulz, M., Bormann S.V., White J., Anderson K.H. y Chien, W.T. (2016). "Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis". *BMC Psychiatry*, 16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-0801-1> (Consultado 16-03-2018).
- Greene, M., Yan, T., Chang, E., Hartry, A., Touya, M. y Broder, M.S. (2017). "Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder". *Journal of Medical Economics*, 21(2), pp. 127-134. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2017.1379412> (Consultado 22-04-2019).

- Haddad, P., Brain, C. y Scott, J. (2014). "Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies". *Patient Related Outcome Measures*, p. 43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/prom.s42735> (Consultado 01-03-2019).
- Hardeman, S.M., Harding, R.K. y Narasimhan, M. (2017). "Shared decision making PLUS – a cluster-randomized trial with inpatients suffering from schizophrenia (SDM-PLUS)". *BMC Psychiatry*, 17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-017-1240-3> (Consultado 25-06-2019).
- Haro, J.M., Kamath, S.A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., Rodríguez M.J., Rele R., Orta J., Gervin M., Alonso J., Mavreas V., Lavrentzou E., Lontos N., Gragor K. y Jones P.B. (2003). "The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(s416), pp. 16-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.107.s416.5.x> (Consultado 22-02-2019).
- Hatch, A., Docherty, J.P., Carpenter, D., Ross, R. y Weiden, P.J. (2017). "Expert Consensus Survey on Medication Adherence in Psychiatric Patients and Use of a Digital Medicine System". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), pp. e803-e812. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.16m11252> (Consultado 04-02-2020).
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J. y Deeks, J.J. (2005). "Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors". *British Journal of Psychiatry*, 187(1), pp. 9-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.187.1.9> (Consultado 12-01-2020).
- Hayhurst, K.P., Drake, R.J., Massie, J.A., Dunn, G., Barnes, T.R.E., Jones, P.B. y Lewis, S.W. (2014). "Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia". *European Psychiatry*, 29(3), pp. 191-196. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.03.002> (Consultado 18-07-2019).
- Haynes, R.B. (1979). "Introduction." En: Haynes R.B., Taylor D.W. y Sackett D.L., eds. *Compliance in health care*. Baltimore: John Hopkins University Press, pp. 1-7.
- Hegedüs, A. y Kozel, B. (2014). "Does adherence therapy improve medication adherence among patients with schizophrenia? A systematic review". *International Journal of Mental Health Nursing*, 23(6), pp. 490-497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/inm.12089> (Consultado 07-07-2018).

- Henderson, C., Knapp, M., Yeeles, K., Bremner, S., Eldridge, S., David, A.S., O'Connell N., Burns T. y Priebe, S. (2015). "Cost-Effectiveness of Financial Incentives to Promote Adherence to Depot Antipsychotic Medication: Economic Evaluation of a Cluster-Randomised Controlled Trial K". *Domschke, ed. PLOS ONE*, 10(10), p. e0138816. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138816> (Consultado 27-10-2018).
- Hess L.M., Raebel M.A., Conner D.A. y Malone D.C. (2006). "Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures". *Ann Pharmacother*, 40, pp. 1280-1288 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1h018> (Consultado 08-05-2018).
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K.J., Diez, T., Granström, O. y De Hert, M. (2013). "Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review". *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(4), pp. 200-218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125312474019> (Consultado 03-03-2019).
- Hogan, T.P., Awad, A.G. y Eastwood, R. (1983). "A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity". *Psychological Medicine*, 13(1), pp. 177-183. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291700050182> (Consultado 11-01-2020).
- Horne, R. y Weinman, J. (1999). "Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness". *Journal of psychosomatic research*, 47(6), pp. 555-567.
- Hudson, T.J., Owen, R.R., Thrush, C.R., Han, X., Pyne, J.M., Thapa, P. y Sullivan, G. (2004). "A Pilot Study of Barriers to Medication Adherence in Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(2), pp. 211-216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0211> (Consultado 23-02-2018).
- Hugtenburg, J., Vervloet, M., Van Dijk, L., Timmers, L. y Elders P. (2013). "Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions". *Patient Preference and Adherence*, p. 675. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s29549> (Consultado 01-04-2018).
- Hui, C.L.M., Chen, E.Y.H., Kan, C.S., Yip, K.C., Law, C.W. y Chiu, C.P.Y. (2006a). "Detection of non-adherent behaviour in early psychosis". *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(5), pp. 446-451. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01821.x> (Consultado 10-05-2020).
- Hui, C.L., Chen, E.Y., Kan, C., Yip, K., Law, C. y Chiu, C.P. (2006b). "Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong". *The Keio Journal of Medicine*, 55(1), pp. 9-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2302/kjm.55.9> (Consultado 18-02-2020).
- Iihara, N., Kurosaki, Y., Miyoshi, C., Takabatake, K., Morita, S. y Hori, K. (2008). "Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients". *Patient Education and Counseling*, 70(2), pp. 292-299. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2007.10.016> (Consultado 16-04-2018).
- Iihara, N., Nishio, T., Okura, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H. y Kirino, Y. (2014). "Comparing patient dissatisfaction and rational judgment in intentional medication non-adherence versus unintentional non-adherence". *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), pp. 45-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12100> (Consultado 20-09-2019).
- Insel, K., Morrow, D., Brewer, B. y Figueredo, A. (2006). "Executive Function, Working Memory, and Medication Adherence Among Older Adults". *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 61(2), pp. P102-P107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/61.2.p102> (Consultado 12-10-2019).
- Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B. y Weinmann, S. (2006). "Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders". *Psychopharmacology*, 187(2), pp. 229-236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0413-4> (Consultado 13-10-2019).
- Jeste, S.D., Patterson, T.L., Palmer, B.W., Dolder, C.R., Goldman, S. y Jeste, D.V. (2003). "Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 63(1-2), pp. 49-58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00314-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00314-6) (Consultado 15-05-2020).
- Jónsdóttir, H., Opjordsmoen, S., Birkenaes, A.B., Simonsen, C., Engh, J.A., Ringen, P.A., Vaskinn A., Friis S., Sundet K. y Andreassen, O.A. (2012). "Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar

- disorder". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(1), pp. 23-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01911.x> (Consultado 20-11-2019).
- Julius, R.J., Novitsky, M.A. y Dubin, W.R. (2009). "Medication Adherence: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice". *Journal of Psychiatric Practice*, 15(1), pp. 34-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000344917.43780.77> (Consultado 17-12-2018).
- Kamali, M., Kelly, B.D., Clarke, M., Browne, S., Gervin, M., Kinsella, A., Lane A., Larkin C. y O'Callaghan, E. (2006). "A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia". *European Psychiatry*, 21(1), pp. 29-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.015> (Consultado 18-02-2018).
- Kane, J.M. (1985). "Compliance Issues in Outpatient Treatment". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5(Supplement), p. 22S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-198506001-00005> (Consultado 14-05-2020).
- Kane, J.M., Leucht, S., Carpenter, D. y Docherty, J.P. (2003). "The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary". *The Journal of clinical psychiatry*, 64, pp. 5-19.
- Kane, J.M. (2007). "Treatment Adherence and Long-Term Outcomes". *CNS Spectrums*, 12(S17), pp. 21-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852900026304> (Consultado 20-06-2020).
- Kane, J.M., Perlis, R.H., DiCarlo, L.A., Au-Yeung, K., Duong, J. y Petrides, G. (2013). "First Experience With a Wireless System Incorporating Physiologic Assessments and Direct Confirmation of Digital Tablet Ingestions in Ambulatory Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(06), pp. e533-e540. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.12m08222> (Consultado 10-11-2018).
- Kane, J.M., Kishimoto, T. y Correll, C.U. (2013a). "Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies". *World psychiatry*, 12(3), pp. 216-226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20060> (Consultado 23-10-2019).
- Kane, J.M., Kishimoto, T. y Correll, C.U. (2013b). "Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications

- in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry". *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(8), pp. S37-S41. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.01.012> (Consultado 17-02-2019).
- Knapp, M., King, D., Pugner, K. y Lapuerta, P. (2004). "Non-adherence to antipsychotic medication regimens: Associations with resource use and costs". *British Journal of Psychiatry*, 184(6), pp. 509-516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.184.6.509> (Consultado 22-03-2018).
- Kardas, P., Lewek, P. y Matyjaszczyk, M. (2013). "Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews". *Frontiers in Pharmacology*, 4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00091> (Consultado 14-03-2018).
- Karow, A., Czekalla, J., Dittmann, R.W., Schacht, A., Wagner, T., Lambert, M., Schimmelmann, B.G. y Naber, D. (2007). "Association of Subjective Well-Being, Symptoms, and Side Effects With Compliance After 12 Months of Treatment in Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(01), pp. 75-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0110> (Consultado 11-004-2019).
- Karve, S., Cleves, M.A., Helm, M., Hudson, T.J., West, D.S. y Martin, B.C. (2009). "Prospective Validation of Eight Different Adherence Measures for Use with Administrative Claims Data among Patients with Schizophrenia". *Value in Health*, 12(6), pp. 989-995. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00543.x> (Consultado 03-04-2018).
- Kauppi, K., Välimäki, M., Hätönen, H.M., Kuosmanen, L.M., Warwick-Smith, K. y Adams, C.E. (2014). "Information and communication technology based prompting for treatment compliance for people with serious mental illness". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009960> (Consultado 17-03-2020).
- Kay, S.R., Fiszbein, A. y Opler, L.A. (1987). "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), pp. 261-276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/13.2.261> (Consultado 26-10-2018).
- Keefe, R.S.E. y Fenton, W.S. (2007). "How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment?" *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), pp. 912-920. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm046> (Consultado 09-05-2020).

- Keith, S.J. y Kane, J.M. (2003). "Partial Compliance and Patient Consequences in Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(11), pp. 1308-1315. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v64n1105> (Consultado 22-02-2018).
- Kemp, R. y David, A. (1996). "Psychological Predictors of Insight and Compliance in Psychotic Patients". *British Journal of Psychiatry*, 169(4), pp. 444-450. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.169.4.444> (Consultado 12-02-2020).
- Kennedy, M., Dornan, J., Rutledge, E., O'Neill, H. y Kennedy, H.G. (2009). "Extra information about treatment is too much for the patient with psychosis". *International Journal of Law and Psychiatry*, 32(6), pp. 369-376. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijlp.2009.09.006> (Consultado 09-03-2019).
- Kikkert, M.J., Barbui, C., Koeter, M.W.J., David, A.S., Leese, M., Tansella, M., Gieler A., Puschner B. y Schene, A.H. (2008). "Assessment of Medication Adherence in Patients With Schizophrenia". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(4), pp. 274-281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/nmd.0b013e31816a4346> (Consultado 07-05-2019).
- King, J.L., Schommer, J.C. y Wirsching, R.G. (1998). "Patients' knowledge of medication care plans after hospital discharge". *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55(13), pp. 1389-1393. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/55.13.1389> (Consultado 10-10-2019).
- King, D., Knapp, M., Patel, A., Amaddeo, F., Tansella, M., Schene, A., Koeter M., Angermeyer M. y Becker, T. (2014). "The impact of non-adherence to medication in patients with schizophrenia on health, social care and societal costs. Analysis of the QUATRO study". *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 23(1), pp. 61-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s2045796013000097> (Consultado 17-05-2018).
- Kim, E.Y., Han, H.R., Jeong, S., Kim, K.B., Park, H., Kang, E., Shin H.S. y Kim, M.T. (2007). "Does Knowledge Matter?" *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 22(5), pp. 397-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcn.0000287038.23186.bd> (Consultado 01-07-2020).
- Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J.M. y Correll, C.U. (2013). "Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), pp. 957-965. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.13r08440> (Consultado 14-01-2019).

- Kishimoto, T., Sanghani, S., Russ, M.J., Marsh, A.N., Morris, J., Basu, S., Majnu John y Kane, J.M. (2017). "Indications for and use of long-acting injectable antipsychotics". *International Clinical Psychopharmacology*, 32(3), pp. 161-168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/yic.0000000000000165> (Consultado 19-09-2018).
- Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Leucht, S., Olfson, M., Kane, J.M. y Correll, C.U. (2018). "Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies". *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), pp. 603-619. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbx090> (Consultado 11-11-2018).
- Kopelowicz, A., Zarate, R., Wallace, C.J., Liberman, R.P., Lopez, S.R. y Mintz, J. (2015). "Using the theory of planned behavior to improve treatment adherence in Mexican Americans with schizophrenia". *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(5), pp. 985-993. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/a0039346> (Consultado 13-06-2019).
- Kripalani, S., Yao, X. y Haynes, R.B. (2007). "Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions". *Archives of Internal Medicine*, 167(6), p. 540. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.6.540> (Consultado 14-01-2020).
- Lacro, J.P., Dunn, L.B., Dolder, C.R., Leckband, S.G. y Jeste, D.V. (2002). "Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), pp. 892-909. Disponible: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v63n1007> (Consultado 27-09-2019).
- Lau, K.C.K., Lee, E.H.M., Hui, C.L.M., Chang, W.C., Chan, S.K.W. y Chen, E.Y.H. (2015). "Psychosis patients' knowledge, adherence and attitudes towards the naming of antipsychotic medication in Hong Kong". *Early intervention in psychiatry*, 9(5), pp. 422-427.
- Lau, K.C.K., Lee, E.H.M., Hui, C.L.M., Chang, W.C., Chan, S.K.W. y Chen, E.Y.H. (2018). "Demographic correlates of medication knowledge in Hong Kong early psychosis patients". *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), pp. 107-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eip.12351> (Consultado 17-01-2018).
- Lee, S.Y., Kim, K.H., Kim, T., Kim, S.M., Kim, J.W., Han, C., Song J.Y. y Paik, J.W. (2015). "Outpatient Follow-Up Visit after Hospital Discharge Lowers Risk of Rehospitalization in Patients with Schizophrenia: A Nationwide Popu-

- lation-Based Study". *Psychiatry Investigation*, 12(4), p. 425. Available at: <http://dx.doi.org/10.4306/pi.2015.12.4.425> (Consultado 09-11-2019).
- Lehane, E. y McCarthy, G. (2007). "Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper". *International Journal of Nursing Studies*, 44(8), pp. 1468-1477. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010> (Consultado 02-12-2019).
- Lehman, A. F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B., McGlashan, T.H., Miller, A.L., Perkins, D.O., Kreyenbuhl, J., McIntyre, J.S., Charles, S.C., Altshuler, K., Cook, I., Cross, C.D., Mellman, L., Moench, L.A., Norquist, G., Twemlow, S. W., Woods, S., Yager, J., Gray, S.H. y Askland, K. (2004). "Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia". *American Journal of psychiatry*, 161(2 SUPPL.).
- Lertxundi, U., Hernandez, R., Corcóstegui, B., Ibarra, O., Mentxaka, G., y Medrano, J. (2018). "Influence of an inconsistent appearance of antipsychotics on drug adherence in patients with schizophrenia". *Medicine*, 97(44), p. e12990. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012990> (Consultado 10-12-2018).
- Leucht, S. y Heres, S. (2006). "Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia". *The Journal of clinical psychiatry*, 67, pp. 3-8.
- Lepage, M., Bodnar, M., Joober, R. y Malla, A. (2010). "Is there an association between neurocognitive performance and medication adherence in first episode psychosis?" *Early Intervention in Psychiatry*, 4(2), pp. 189-195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00174.x> (Consultado 12-03-2019).
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., PhD, Severe, J. y Hsiao, J.K. (2005). "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia". *New England Journal of Medicine*, 353(12), pp. 1209-1223. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa051688> (Consultado 22-04-2018).
- Linden, M. y Chaskel, R. (1981). "Information and Consent in Schizophrenic Patients in Long-term Treatment". *Schizophrenia Bulletin*, 7(3), pp. 372-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/7.3.372> (Consultado 17-05-2018).

- Linden, M., Godemann, F., Gaebel, W., Kopke, W., Muller, P., Muller-Spahn, F., Pietzcker A. y Tegeler, J. (2001). "A Prospective Study of Factors Influencing Adherence to a Continuous Neuroleptic Treatment Program in Schizophrenia Patients During 2 Years". *Schizophrenia Bulletin*, 27(4), pp. 585-596. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006898> (Consultado 14-02-2019).
- Lindquist, L.A., Go, L., Fleisher, J., Jain, N., Friesema, E. y Baker, D.W. (2011). "Relationship of Health Literacy to Intentional and Unintentional Non-Adherence of Hospital Discharge Medications". *Journal of General Internal Medicine*, 27(2), pp. 173-178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-011-1886-3> (Consultado 23-01-2020).
- Liu, L., Jia, L., Jian, P., Zhou, Y., Zhou, J., Wu, F., y Tang, Y. (2020). "The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies". *Frontiers in psychiatry*, 11, 00755. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00755> (Consultado 20-03-2019).
- Llorca, P.M. (2008). "Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes". *Psychiatry Research*, 161(2), pp. 235-247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2007.07.012> (Consultado 02-10-2019).
- Llorca, P.M., Abbar, M., Courtet, P., Guillaume, S., Lancrenon, S. y Samalin, L. (2013). "Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness". *BMC Psychiatry*. 13:340.
- Löffler, W., Kilian, R., Toumi, M. y Angermeyer, M.C. (2003). "Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment". *Pharmacopsychiatry*, 36(03), pp. 105-112.
- López, L.V., Shaikh, A., Merson, J., Greenberg, J., Suckow, R.F. y Kane, J.M. (2017). "Accuracy of Clinician Assessments of Medication Status in the Emergency Setting". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(3), pp. 310-314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000697> (Consultado 21-01-2019).
- Kaplan, G., Casoy, J. y Zummo, J. (2013). "Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia". *Patient Preference and Adherence*, p. 1171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s53795> (Consultado 12-05-2019).

- Maeda, K., Kasai, K., Watanabe, A., Henomatsu, K., Rogers, M.A. y Kato, N. (2006). "Effect of Subjective Reasoning and Neurocognition on Medication Adherence for Persons with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 57(8), pp. 1203-1205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ps.2006.57.8.1203> (Consultado 23-02-2018).
- Maestri, T.J., Mican, L.M., Rozea, H. y Barner, J.C. (2018). "Do Long-Acting Injectable Antipsychotics Reduce Readmission Rates to Acute Inpatient Psychiatric Hospitals?" *Biological Psychiatry*, 83(9), p. S442. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1134> (Consultado 01-09-2018).
- Makaryus, A.N. y Friedman, E.A. (2005). "Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge". *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 80, No. 8, pp. 991-994.
- Mansur, N., Weiss, A., Hoffman, A., Gruenewald, T. y Beloosesky, Y. (2008). "Continuity and Adherence to Long-Term Drug Treatment by Geriatric Patients after Hospital Discharge". *Drugs y Aging*, 25(10), pp. 861-870. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200825100-00005> (Consultado 10-06-2018).
- Masand, P.S., Roca, M., Turner, M.S. y Kane, J.M. (2009). "Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review". *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 11(4), pp. 147-154. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/PCC.08r00612> (Consultado 22-02-2020).
- McCutcheon, R., Beck, K., D'Ambrosio, E., Donocik, J., Gobjila, C., Jauhar, S., Kaar, S., Pillinger T., Reis Marques, T., Rodgaki, M. y Howes, O.D. (2017). "Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), pp. 39-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12825> (Consultado 17-06-2019).
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S. y Robinson, D. 2009. "A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 113(2-3), pp. 138-144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.018>.
- Misdrahi, D., Tessier, A., Husky, M., Lange, A.C., Vrijens, B., Llorca, P.M. y Baylé, F.J. (2018). "Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective

- study". *Schizophrenia Research*, 193, pp. 114-118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.026> (Consultado 17-10-2018).
- Mitchell, A.J. y Selmes, T. (2007). "Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry". *Advances in Psychiatric Treatment*, 13(5), pp. 336-346.
- Mitchell, B., Chong, C. y Lim, W.K. (2016). "Medication adherence 1 month after hospital discharge in medical inpatients". *Internal Medicine Journal*, 46(2), pp. 185-192. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12965> (Consultado 24-01-2018).
- Molloy, G.J., Messerli-Bürgy, N., Hutton, G., Wikman, A., Perkins-Porras, L. y Steptoe, A. (2014). "Intentional and unintentional non-adherence to medications following an acute coronary syndrome: A longitudinal study". *Journal of Psychosomatic Research*, 76(5), pp. 430-432. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.02.007> (Consultado 10-09-2019).
- Montes, J.M., Maurino, J., de Dios, C., y Medina, E. (2013). "Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: impact on clinical outcomes and functioning". *Patient Preference and Adherence*, p. 89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s39290> (Consultado 12-02-2020).
- Morisky, D.E., Green, L.W. y Levine, D.M. (1986). "Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence". *Medical Care*, 24(1), pp. 67-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007> (Consultado 20-01-2018).
- Morken, G., Grawe, R.W. y Widen, J.H. (2007). "Effects of Integrated Treatment on Antipsychotic Medication Adherence in a Randomized Trial in Recent-Onset Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(04), pp. 566-571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0409> (Consultado 20-03-2020).
- Müller, S., Kohlmann, T. y Wilke, T. (2015). "Validation of the Adherence Barriers Questionnaire – an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence". *BMC Health Services Research*, 15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-015-0809-0> (Consultado 02-05-2020).
- Mullins, C.D., Obeidat, N.A., Cuffel, B.J., Naradzay, J. y Loebel, A.D. (2008). "Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia". *Schizophrenia research*, 98(1-3), pp. 8-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.035> (Consultado 04-11-2019).

- Nagai, N., Tani, H., Suzuki, T., Ikai, S., Gerretsen, P., Mimura, M. y Uchida, H. (2017). "Patients' Knowledge about Prescribed Antipsychotics and Medication Adherence in Schizophrenia: A Cross-Sectional Survey". *Pharmacopsychiatry*, 50(06), pp. 264-269. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-113828> (Consultado 02-12-2018).
- Nakonezny PA, Byerly MJ. y Rush AJ. (2008) "Electronic monitoring of antipsychotic medication adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of its reliability and predictive validity". *Psychiatry Res*, 157:259-263. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.05.001>. (Consultado 27-11-2020).
- National Collaborating Centre for Primary Care (NCC-PC) (UK) 2009. "Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence". Royal College of General Practitioners (UK). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834197/> (Consultado 05-09-2019).
- NCCSDO. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). December 2005.
- NICE. Medicines adherence Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE Clinical Guideline 76; January 2009.
- Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., Agoritsas, T., Mistry, N., Iorio, A., Jack, S., Sivaramalingam, B., Iserman, E., Mustafa, R.A., Jedraszewski, D., Cotoi, C. y Haynes, R.B. (2014). "Interventions for enhancing medication adherence". *Cochrane database of systematic reviews*, (11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000011.pub4> (Consultado 12-10-2018).
- Noordraven, E.L., Schermer, M.H.N., Blanken, P., Mulder, C.L. y Wierdsma, A.I. (2017). "Ethical acceptability of offering financial incentives for taking antipsychotic depot medication: patients' and clinicians' perspectives after a 12-month randomized controlled trial". *BMC Psychiatry*, 17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-017-1485-x> (Consultado 22-07-2019).
- Nosé, M., Barbui C. y Tansella, M. (2003). "How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review". *Psychological Medicine*, 33(7), pp. 1149-1160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291703008328> (Consultado 03-09-2019).

- Novak-Grubic, V. y Tavcar, R. (2002). "Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder". *European Psychiatry*, 17(3), pp. 148-154. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(02\)00645-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(02)00645-4) (Consultado 17-04-2019).
- Novick, D., Haro, J.M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R.W. y Haddad, P.M. (2010). "Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia". *Psychiatry Research*, 176(2-3), pp. 109-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004> (Consultado 10-12-2019).
- Olfson, M., Mechanic, D., Hansell, S., Boyer, C.A., Walkup, J. y Weiden, P.J. (2000). "Predicting Medication Noncompliance After Hospital Discharge Among Patients with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 51(2), pp. 216-222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.51.2.216> (Consultado 20-02-2018).
- Olfson, M., Marcus, S. y Wan, G. (2009). "Treatment Patterns for Schizoaffective Disorder and Schizophrenia Among Medicaid Patients". *Psychiatric Services*, 60(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.60.2.210> (Consultado 01-03-2019).
- Olivares, J.M., Thirunavukarasu, Kulkarni, J., Yan, Zhang y Zhang (2013). "Psychiatrists' awareness of partial and nonadherence to antipsychotic medication in schizophrenia: results from an Asia-Pacific survey". *Neuropsychiatric disease and treatment*, p. 1163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s49080> (Consultado 16-05-2019).
- Osterberg, L. y Blaschke, T. (2005). "Adherence to Medication". *New England Journal of Medicine*, 353(5), pp. 487-497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra050100> (Consultado 14-02-2020).
- Parellada, E., Velligan, D.I., Emsley, R. y Kissling, W. (2012). "Long-Acting Injectable Antipsychotics in First-Episode Schizophrenia". *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, pp. 1-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/318535> (Consultado 18-01-2018).
- Parkin, D.M., Henney, C.R., Quirk, J. y Crooks, J. (1976). "Deviation from prescribed drug treatment after discharge from hospital". *BMJ*, 2(6037), pp. 686-688. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6037.686> (Consultado 04-06-2019).
- Patel, R., Bakken, S. y Ruland, C. (2008). "Recent advances in shared decision making for mental health". *Current Opinion in Psychiatry*, 21(6), pp. 606-

612. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/yc0.0b013e32830eb6b4> (Consultado 22-03-2018).
- Pennington, M y McCrone, P 2018. "Does Non-Adherence Increase Treatment Costs in Schizophrenia?" *Pharmacoeconomics*, 36(8), pp. 941-955. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0652-3> (Consultado 10-10-2019).
- Perkins, D.O. (2002). "Predictors of Noncompliance in Patients with Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(12), pp. 1121-1128. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v63n1206> (Consultado 20-10-2019).
- Perkins, D.O., Johnson, J.L., Hamer, R.M., Zipursky, R.B., Keefe, R.S., Centor-rhino, F., Green I., Glick I.B., Kahn R.S., Sharma T., Tohen M., McEvoy J.P., Weiden P.J. y Lieberman J. (2006). "Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode". *Schizophrenia Research*, 83(1), pp. 53-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.016> (Consultado 01-09-2018).
- Perkins, D.O., Gu, H., Weiden, P.J., McEvoy, J.P., Hamer, R.M. y Lieberman, J.A. (2008). "Predictors of Treatment Discontinuation and Medication Non-adherence in Patients Recovering From a First Episode of Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, or Schizoaffective Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), pp. 106-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v69n0114> (Consultado 10-05-2018).
- Perpiñá Tordera, M., Martínez Moragón, E., Belloch Fuster, A., Lloris Bayo, A., y Pellicer Císcar, C. (2009). "Creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Validación de 2 instrumentos para su medida". *Archivos de Bronconeumología*, 45(5), pp. 218-223. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2008.06.006> (Consultado 06-07-2019).
- Phan, S.V. (2016). "Medication adherence in patients with schizophrenia". *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 51(2), pp. 211-219. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0091217416636601> (Consultado 10-06-2019).
- Pino, Ó., Guilera, G., Gómez, J., Rojo, J.E., Vallejo, J. y Purdon, S.E. (2006). "Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos". *Psicothema*, 18(3).
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J.E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Cuesta M.F., Martínez-Aran, A., Segarra, N., Tabarés-Seisdedos R., Vieta,

- E., Purdon S.E., Diez, T. y Rejas, J. (2008). "Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): Psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 99(1-3), pp. 139-148. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.012> (Consultado 15-06-2018).
- Pomykacz, B., Mao, M., Roger, R.D. y Teter, C.J. (2007). "A Review of Brief Medication-Adherence Instruments Used in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder". *Harvard Review of Psychiatry*, 15(5), pp. 259-263. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10673220701650383> (Consultado 20-03-2020).
- Potempa, C. y Rychlik, R. (2018). "Hospitalization rates and resource utilization of schizophrenic patients switched from oral antipsychotics to aripiprazole-depot in Germany". *Health Economics Review*, 8(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13561-018-0215-5> (Consultado 27-01-2019).
- Potchoo, Y., Tchamdja, K., Balogou, A., Pitche, V.P., Guissou, I.P. y Kassang, E.K. (2010). "Knowledge and adherence to antiretroviral therapy among adult people living with HIV/AIDS treated in the health care centers of the association "Espoir Vie Togo" in Togo, West Africa". *BMC Clinical Pharmacology*, 10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-10-11> (Consultado 22-04-2018).
- Pound, P., Britten, N., Morgan, M., Yardley, L., Pope, C., Daker-White, G., y Campbell, R. (2005). "Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking". *Social Science & Medicine*, 61(1), pp. 133-155. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.11.063> (Consultado 11-09-2019).
- Priebe, S., Bremner, S.A., Lauber, C., Henderson, C. y Burns, T. (2016). "Financial incentives to improve adherence to antipsychotic maintenance medication in non-adherent patients: a cluster randomised controlled trial". *Health Technology Assessment*, 20(70), pp. 1-122. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3310/hta20700> (Consultado 02-11-2019).
- Profit, D., Rohatagi, S., Zhao, C., Hatch, A., Docherty, J.P. y Peters-Strickland, T.S. (2016). Developing a Digital Medicine System in Psychiatry. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(09), pp. e1095-e1100. Available at: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.16m10643> (Consultado 12-10-2018).
- Pullar, T., Roach, P., Mellor, E.J., McNeece, J., Judd, A., Feely, M. y Cooke, J. (1989). "Patient's Knowledge concerning their medications on discharge

- from hospital". *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 14(1), pp. 57-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.1989.tb00222.x> (Consultado 22-02-2019).
- Rabinovitch, M., Bécharde-Evans, L., Schmitz, N., Joobor, R. y Malla, A. (2009). "Early Predictors of Nonadherence to Antipsychotic Therapy in First-Episode Psychosis". *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1), pp. 28-35. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/070674370905400106> (Consultado 20-01-2020).
- Randall, J., Chateau, D., Bolton, J.M., Smith, M., Katz, L., Burland, E., Taylor, C., Nickel, N.C., Enns, J., Katz, A. y Brownell, M. (2017). "Increasing medication adherence and income assistance access for first-episode psychosis patients T. van Amelsvoort", ed. *PLOS ONE*, 12(6), p. e0179089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179089> (Consultado 15-11-2018).
- Raynor, D.K., Thistlethwaite, J.E., Hart, K. y Knapp, P. (2001). "Are health professionals ready for the new philosophy of concordance in medicine taking?" *International Journal of Pharmacy Practice*, 9(2), pp. 81-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7174.2001.tb01034.x> (Consultado 02-12-2019).
- Remington, G., Kwon, J., Collins, A., Laporte, D., Mann, S. y Christensen, B. (2007). "The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 90(1-3), pp. 229-237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.015> (Consultado 16-07-2019).
- Rettenbacher, M.A., Hofer, A., Eder, U., Hummer, M., Kemmler, G., Weiss, E.M., y Fleischhacker, W.W. (2004). "Compliance in Schizophrenia: Psychopathology, Side Effects, and Patients' Attitudes Toward the Illness and Medication". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(9), pp. 1211-1218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0908> (Consultado 10-05-2020).
- Rittmannsberger, H., Pachinger, T., Keppelmüller, P. y Wancata, J. (2004). "Medication Adherence Among Psychotic Patients Before Admission to Inpatient Treatment". *Psychiatric Services*, 55(2), pp. 174-179. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.55.2.174> (Consultado 18-01-2019).
- Roberto, P., Brandt, N., Onukwugha, E., Perfetto, E., Powers, C. y Stuart, B. (2017). "Adherence to Antipsychotic Therapy: Association with Hospitalization and Medicare Spending Among Part D Enrollees with Schizophre-

- nia". *Psychiatric Services*, 68(11), pp. 1185-1188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201600434> (Consultado 12-16-2018).
- Roberts, H. (1985). "Neurotic Patients who Terminate their own Treatment". *British Journal of Psychiatry*, 146(4), pp. 442-445. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.146.4.442> (Consultado 15-02-2019).
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Hinrichsen, G.A. y Lieberman, J.A. (2002). "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder". *Schizophrenia Research*, 57(2-3), pp. 209-219. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00312-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00312-7) (Consultado 02-03-2018).
- Robles García, R., Salazar Alvarado, V., Páez Agraz, F. y Ramírez Barreto, F. (2004). "Evaluación de actitudes al medicamento en pacientes con esquizofrenia: propiedades psicométricas de la versión en español del DAI". *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32(3), pp. 138-142.
- Roca, M., Cañas, F., Olivares, J.M., Rodríguez, A. y Giner, J. (2007). "Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español". *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35.
- Rodríguez Chamorro, M.Á., García-Jiménez, E., Amariles, P., Rodríguez Chamorro, A. y José Faus, M. (2008). "Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica". *Atención Primaria*, 40(8), pp. 413-417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13125407> (Consultado 14-02-2020).
- Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S.E., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M., Franco, M., Martínez-Aran, A., Segarra, N., Tabaés-Seisdedos, R., Vieta, E., Miguel Bernardo, F. y Rejas, J. (2010). "Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S)". *Schizophrenia Research*, 116(2-3), pp. 243-251. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.005> (Consultado 15-12-2019).
- Rosenheck, R.A., Krystal, J.H., Lew, R., Barnett, P.G., Fiore, L., Valley, D., Thwin S.S., Vertrees, J.E. y Liang, M.H. (2011). "Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia". *New England Journal of Medicine*, 364(9), pp. 842-851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1005987> (Consultado 12-10-2018).
- Ruiz, A.I., Pousa, E., Duñó, R., Crosas, J.M., Cuppa, S. y García-Ribera, C. (2008). "Adaptación al español de la escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (SUMD)". *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(2).

- Shafrin, J., May, S.G., Shrestha, A., Ruetsch, C., Gerlanc, N.M., Forma, F., Hatch, A., Lakdawalla, D.N. y Lindenmayer, J.P. (2017). "Access to credible information on schizophrenia patients' medication adherence by prescribers can change their treatment strategies: evidence from an online survey of providers". *Patient Preference and Adherence*, Volume 11, pp. 1071-1081. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s135957>.
- Sağlam Aykut, D (2019). "Comparison of Paliperidone Palmitate and Second-Generation Oral Antipsychotics in Terms of Medication Adherence, Side Effects, and Quality of Life". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(1), pp.57–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000993> (Consultado 02-05-2020).
- Sajatovic, M., Velligan, D.I., Weiden, P.J., Valenstein, M.A. y Ogedegbe, G. (2010). "Measurement of psychiatric treatment adherence". *Journal of Psychosomatic Research*, 69(6), pp. 591-599. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.007> (Consultado 13-04-2019).
- Sajatovic, M., Levin, J., Ramirez, L. F., Hahn, D. Y., Tatsuoka, C., Bialko, C. S., Kristin AC., Fuentes-Casiano E y Williams, T. D. (2013). "A prospective trial of customized adherence enhancement plus long-acting injectable antipsychotic medication in homeless or recently homeless individuals with schizophrenia or schizoaffective disorder". *The Journal of clinical psychiatry*, 74(12), 1249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12m08331>. (Consultado 13-05-2019).
- Sajatovic, M., Ramirez, L.F., Fuentes-Casiano, E., Cage, J., Tatsuoka, C., Aebi, M.E., Bukach, A., Cassidy K.A. y Levin, J.B. (2017). "A 6-Month Prospective Trial of a Personalized Behavioral Intervention + Long-Acting Injectable Antipsychotic in Individuals with Schizophrenia at Risk of Treatment Nonadherence and Homelessness". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), pp. 702-707. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000778> (Consultado 05-07-2019).
- Sajatovic, M., Ross, R., Legacy, S.N., Correll, C.U., Kane, J.M., DiBiasi, F., Fitzgerald, H. y Byerly, M. (2018). "Identifying patients and clinical scenarios for use of long-acting injectable antipsychotics - expert consensus survey part 1". *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, pp. 1463-1474. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s167394> (Consultado 10-10-2018).
- Salzmann-Erikson, M. y Sjödin, M. (2018). "A narrative meta-synthesis of how people with schizophrenia experience facilitators and barriers in using

- antipsychotic medication: Implications for healthcare professionals". *International Journal of Nursing Studies*, 85, pp. 7-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.05.003> (Consultado 15-02-2018).
- Samalin, L., de Chazeron, I., Blanc, O., Brunel, L., Fond, G. y Llorca, P.M. (2016). "Attitudes toward antipsychotic medications as a useful feature in exploring medication non-adherence in schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 178(1-3), pp. 1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.015> (Consultado 09-10-2019).
- San, L., Bernardo, M., Gómez, A., Martínez, P., González, B. y Peña, M. (2013). "Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients". *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(1), pp. 22-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2012.667150> (Consultado 15-05-2018).
- Send, A.F.J., Peters-Klimm, F., Bruckner, T., Haefeli, W.E. y Seidling, H.M. (2016). "A randomized controlled trial to assess the effect of a medication plan containing drug administration recommendations on patients' drug knowledge after 2 months". *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(1), pp. 69-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12476> (Consultado 04-06-2019).
- Sendt, K.V., Tracy, D.K. y Bhattacharyya, S. (2015). "A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders". *Psychiatry Research*, 225(1-2), pp. 14-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.002> (Consultado 18-03-2018).
- Sharma, T. y Antonova, L. (2003). "Cognitive function in schizophrenia". *Psychiatric Clinics of North America*, 26(1), pp. 25-40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00084-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00084-9) (Consultado 17-07-2019).
- She, S., Deng, Y., Chen, Y., Wu, C., Yi, W., Lu, X., Chen, X., Li, J., Li, R.K., Zhang, J., Xiao, D., Wu, H., Ning, Y. y Zheng, Y. (2017). "Two-stage integrated care versus antipsychotic medication alone on outcomes of schizophrenia: One-year randomized controlled trial and follow-up". *Psychiatry Research*, 254, pp. 164-172. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.054> (Consultado 18-02-2019).
- Schennach-Wolff, R., Jäger, M., Seemüller, F., Obermeier, M., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, G., Gaebel, J., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Rüther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Möller, H.J.

- y Riedel, M. (2009). "Attitude towards adherence in patients with schizophrenia at discharge". *Journal of Psychiatric Research*, 43(16), pp. 1294-1301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.05.003> (Consultado 16-09-2019).
- Schoeler, T., Petros, N., Di Forti, M., Klamerus, E., Foglia, E., Murray, R. y Bhat-tacharyya, S. (2017). "Effect of continued cannabis use on medication adherence in the first two years following onset of psychosis". *Psychiatry research*, 255, pp. 36-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.009> (Consultado 10-02-2020).
- Spaniel, F., Novak, T., Bankovska Motlova, L., Capkova, J., Slovakova, A., Trancik, P., Matejka, M. y Höschl, C. (2015). "Psychiatrist's adherence: a new factor in relapse prevention of schizophrenia. A randomized controlled study on relapse control through telemedicine system". *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 22(10), pp. 811-820.
- Staring, A.B.P., Van der Gaag, M., Van den Berge, M., Duivenvoorden, H.J. y Mulder, C.L. (2009). "Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders". *Schizophrenia research*, 115(2-3), pp. 363-369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.015> (Consultado 15-05-2020).
- Staring, A.B., van der Gaag, M., Duivenvoorden, H.J., Weiden, P.J. y Mulder, C.L. (2011). "Why Do Patients with Schizophrenia Who Have Poor Insight Still Take Antipsychotics? Memory Deficits as Moderators Between Adherence Belief and Behavior". *Journal of Psychiatric Practice*, 17(5), pp. 320-329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000405362.95881.48> (Consultado 20-04-2018).
- Staring, A.B., Van der Gaag, M., y Mulder, C.L. (2013). "Schizophrenia and anti-psychotic medication — Better adherence, better outcomes?" *Schizophrenia Research*, 151(1-3), pp. 296-297. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.035> (Consultado 08-09-2019).
- Stentzel, U., van den Berg, N., Schulze, L.N., Schwaneberg, T., Radicke, F., Langosch, J.M., Freyberger, H.J., Hoffmann, W. y Grabe, H.J. (2018). "Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: findings from the baseline assessment of a randomized controlled trial (Tecla)". *BMC Psychiatry*, 18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1737-4> (Consultado 23-01-2020).

- Stovell, D., Morrison, A.P., Panayiotou, M. y Hutton, P. (2016). "Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis". *Br J Psychiatry*. 209(1), pp. 23-28. Disponible en: doi:10.1192/bjp.bp.114.158931 (Consultado 23-10-2018).
- Sun, Y., Wang, M., Zhou, Y., Wang, L., Zhang, H., Lv, Y. y Li, G. (2018). "The mediating effect of family function and medication adherence between symptoms and mental disability among Chinese patients with schizophrenia: a cross-sectional study". *Psychology, Health & Medicine*, 24(5), pp. 559-569. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2018.1533248> (Consultado 20-04-2019).
- Tan, C., Abidin, E., Liang, W., Poon, L.Y., Poon, N.Y. y Verma, S. (2018). "Medication adherence in first-episode psychosis patients in Singapore". *Early Intervention in Psychiatry*, 13(4), pp. 780-788. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eip.12559> (Consultado 17-07-2020).
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R.B., Foussias, G. y Agid, O. (2019). "Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia". *Neuropsychopharmacology*, 44(6), pp. 1036-1042. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3> (Consultado 10-03-2020).
- Tessier, A., Boyer, L., Husky, M., Baylé, F., Llorca, P.M. y Misdrahi, D. (2017). "Medication adherence in schizophrenia: The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care". *Psychiatry Research*, 257, pp. 315-321. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.063> (Consultado 09-09-2018).
- Tham, X.C., Xie, H., Chng, C.M.L., Seah, X.Y., Lopez, V. y Klainin-Yobas, P. (2016). "Factors Affecting Medication Adherence Among Adults with Schizophrenia: A Literature Review". *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(6), pp. 797-809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2016.07.007> (Consultado 10-11-2019).
- Thieda, P., Beard, S., Richter, A. y Kane, J. (2003). "An Economic Review of Compliance with Medication Therapy in the Treatment of Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 54(4), pp. 508-516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.54.4.508> (Consultado 20-05-2019).
- Thompson, K., Kulkarni, J. y Sergejew, A. (2000). "Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses". *Schi-*

- zophrenia Research*, 42(3), pp. 241-247. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00130-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00130-9) (Consultado 10-02-2019).
- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P.M., Patel, M.X. y Korhonen, P. (2011). "A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 168(6), pp. 603-609. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224> (Consultado 23-07-2018).
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C.U. y Tanskanen, A. (2019). "Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization Among Adults with Schizophrenia". *JAMA Psychiatry*, 76(5), p. 499. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320> (Consultado 04-05-2019).
- Usherwood, T. (2017). "Encouraging adherence to long-term medication". *Australian Prescriber*, 40(4), pp. 147-150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.050> (Consultado 18-02-2019).
- Val Jiménez, A., Amorós, G., Martínez, P., Fernández, M.L. y León, M. (1992). "Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green". *Aten Primaria*, 10(5), pp. 767-70.
- Valenstein, M., Copeland, L.A., Blow, F.C., McCarthy, J.F., Zeber, J.E., Gillon, L., Bingham, C.R. y Stavenger, T. (2002). "Pharmacy Data Identify Poorly Adherent Patients with Schizophrenia at Increased Risk for Admission". *Medical Care*, 40(8), pp. 630-639. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-200208000-00002> (22-06-2020).
- Valenstein, M., Blow, F.C., Copeland, L.A., McCarthy, J.F., Zeber, J.E., Gillon, L., Bingham, C.R. y Stavenger, T. (2004). "Poor Antipsychotic Adherence Among Patients with Schizophrenia: Medication and Patient Factors". *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), pp. 255-264. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007076> (Consultado 14-03-2018).
- Valenstein, M., Ganoczy, D., McCarthy, J.F., Kim, H.M., Lee, T.A. y Blow, F.C. (2006). "Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review". *The Journal of clinical psychiatry*. 67:10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n1008> (Consultado 11-06-2019).
- Vanderwaal, F.M. (2015). "Impact of Motivational Interviewing on Medication Adherence in Schizophrenia". *Issues in Mental Health Nursing*, 36(11),

- pp. 900-904. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/01612840.2015.1058445> (Consultado 21-01-2019).
- Vassileva, I., Milanova, V. y Asan, T. (2014). "Predictors of medication non-adherence in bulgarian outpatients with schizophrenia". *Community mental health journal*, 50(7), pp. 854-861.
- Vauth, R., Löschmann, C., Rüsche, N. y Corrigan, P.W. (2004). "Understanding adherence to neuroleptic treatment in schizophrenia". *Psychiatry Research*, 126(1), pp. 43-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2003.07.004> (Consultado 02-04-2018).
- Velligan, D.I., Lam, Y.W.F., Glahn, D.C., Barrett, J.A., Maples, N.J., Ereshefsky, L. y Miller, A.L. (2006). "Defining and Assessing Adherence to Oral Antipsychotics: A Review of the Literature". *Schizophrenia Bulletin*, 32(4), pp. 724-742. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbj075> (Consultado 27-01-2018).
- Velligan, D.I., Diamond, P.M., Mintz, J., Maples, N., Li, X., Zeber, J., Ereshefsky, L., Yui-Wing, F.L., Castillo, D. y Miller, A.L. (2008). "The Use of Individually Tailored Environmental Supports to Improve Medication Adherence and Outcomes in Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), pp. 483-493. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm111> (Consultado 17-05-2018).
- Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J.P. (2009). "Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness". *J Clin Psychiatry*, 70(suppl 4):1-46, quiz 47-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.7090su1cj> (Consultado 20-04-2019).
- Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R. y Docherty, J.P. (2010a). "Assessment of Adherence Problems in Patients with Serious and Persistent Mental Illness: Recommendations from the Expert Consensus Guidelines". *Journal of Psychiatric Practice*, 16(1), pp. 34-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000367776.96012.ca> (Consultado 18-05-2019).
- Velligan, D., Sajatovic, M., Valenstein, M., Riley, W., Safren, S., Lewis-Fernandez, R., Weiden, P. y Jamison, J. (2010b). "Methodological Challenges in Psychiatric Treatment Adherence Research". *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 4(1), pp. 74-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3371/csrp.4.1.6> (Consultado 17-09-2018).

- Velligan, D., Mintz, J., Maples, N., Xueying, L., Gajewski, S., Carr, H. y Sierra, C. (2013). "A Randomized Trial Comparing In Person and Electronic Interventions for Improving Adherence to Oral Medications in Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), pp. 999-1007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs116> (Consultado 14-03-2019).
- Velligan, D.I., Sajatovic, M., Hatch, A., Kramata, P. y Docherty, J.P. (2017). "Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness". *Patient preference and adherence*, 11, p. 449.
- Verdoux, H., Lengronne, J., Liraud, F., Gonzales, B., Assens, F., Abalan, F. y Van Os, J. (2000). "Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects". *Acta psychiatrica Scandinavica*, 102(3), pp. 203-210. Disponible en: <https://doi.org/10.1034> (Consultado 03-03-2020).
- Verdoux H, Quiles C, Bon L, Chéreau-Boudet I, Dubreucq J, Fiegi L, Guillard-Bouhet N, Massoubre C, Plasse J. y Franck N. (2020) "Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers". *Psychol Med*. 22:1-9. Disponible en: doi: 10.1017/S0033291720001403. (Consultado 27-11-2020).
- Villagrán, J.M., Lara Ruiz-Granados, I. y González-Saiz, F. (2014). "El proceso de decisión compartida en el tratamiento del paciente psiquiátrico: estudios empíricos y evaluación de la capacidad". *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 34(123), pp. 491-506. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s0211-57352014000300004> (Consultado 12-07-2018).
- Villagrán, J.M., Lara Ruiz-Granados, I. y González-Saiz, F. (2015). "Aspectos conceptuales sobre el proceso de decisión compartida en salud mental". *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(127), pp. 455-472. Available at: <http://dx.doi.org/10.4321/s0211-57352015000300002> (Consultado 17-02-2019).
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D.A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjas Zczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J.K. y Urquhart, J. (2012). "A new taxonomy for describing and defining adherence to medications". *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), pp. 691-705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x> (Consultado 16-10-2019).

- Wade, M., Tai, S., Awenat, Y. y Haddock, G. (2017). "A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis". *Clinical Psychology Review*, 51, pp. 75-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2016.10.009> (Consultado 10-02-2018).
- Wang, X., Zhang, W., Ma, N., Guan, L., Law, S.F., Yu, X. y Ma, H. (2016). "Adherence to Antipsychotic Medication by Community-Based Patients with Schizophrenia in China: A Cross-Sectional Study". *Psychiatric Services*, 67(4), pp. 431-437. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.2015.00056> (Consultado 21-07-2018).
- Weiden, P., Rapkin, B., Mott, T., Zygmunt, A., Goldman, D., Horvitz-Lennon, M. y Frances, A. (1994). "Rating of Medication Influences (ROMI) Scale in Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 20(2), pp. 297-310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/20.2.297> (Consultado 11-05-2020).
- Weiden, P.J. y Olfson, M. (1995). "Cost of Relapse in Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), pp. 419-429. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/21.3.419> (Consultado 19-02-2020).
- Weiden, P. y Zygmunt, A. (1997). "Medication noncompliance in schizophrenia. Part I". *Assessment. J Pract Psychiatry Behav Health*, 3, pp. 106-110.
- Weiden, P.J. y Ross, R. (2002). "Why do patients stop their antipsychotic medications? A guide for families and friends". *Journal of psychiatric practice*, 8(6), pp. 413-416. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00131746-200211000-00014> (Consultado 16-11-2019).
- Weiden, P.J., Kozma, C., Grogg, A. y Locklear, J. (2004). "Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 55(8), pp. 886-891. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886> (Consultado 17-07-2019).
- Weiden, P.J. (2016). "Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia". *Psychiatric Clinics of North America*, 39(2), pp.199-216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.004> (Consultado 12-05-2019).
- Wickström, G. y Bendix, T. (2000). "The "Hawthorne effect" - what did the original Hawthorne studies actually show?" *Scandinavian Journal of Work, Environment y Health*, 26(4), pp. 363-367. Available at: <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.555> (Consultado 26-01-2020).

- Wilke, T., Müller, S. y Morisky, D.E. (2011). "Toward Identifying the Causes and Combinations of Causes Increasing the Risks of Nonadherence to Medical Regimens: Combined Results of Two German Self-Report Surveys". *Value in Health*, 14(8), pp. 1092-1100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.06.002> (Consultado 11-04-2019).
- Woltmann, E.M., Valenstein, M., Welsh, D.E., Lee, T.A., Wolschon, P.A., Grabowski, J. y Reilly, P.A. (2007). "Using Pharmacy Data on Partial Adherence to Inform Clinical Care of Patients with Serious Mental Illness". *Psychiatric Services*, 58(6), pp. 864-867. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ps.2007.58.6.864> (Consultado 22-01-2020).
- WHO Report. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18356/a9a8a806-en>.
- Xu, D. (Roman), Gong, W., Gloyd, S., Caine, E.D., Simoni, J., Hughes, J.P., Xiao, S., He, W., Dai, B., Lin, M., Nie, J. y He, H. (2018). "Measuring adherence to antipsychotic medications for schizophrenia: Concordance and validity among a community sample in rural China". *Schizophrenia Research*, 201, pp. 307-314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.014> (Consultado 18-03-2018).
- Yaegashi, H., Kirino, S., Remington, G., Misawa, F. y Takeuchi, H. (2020). "Adherence to oral antipsychotics measured by electronic adherence monitoring in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis". *CNS Drugs*, in press.
- Yanagida, N., Uchino, T. y Uchimura, N. (2016). "The Effects of Psychoeducation on Long-term Inpatients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder". *The Kurume Medical Journal*, 63(3.4), pp. 61-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2739/kurumemedj.ms00011> (Consultado 23-05-2019).
- Yang, J., Ko, Y.H., Paik, J.W., Lee, M.S., Han, C., Joe, S.H., Jung, I.K., Jung, H.G. y Kim, S.H. (2012). "Symptom severity and attitudes toward medication: Impacts on adherence in outpatients with schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 134(2-3), pp. 226-231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.008> (Consultado 21-07-2018).

10.

PUBLICACIÓN DERIVADA DE LA TESIS

Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study

Revista: *World Journal of Psychiatry*

JCR Impact Factor: IF 2019: 3,545

Referencia: Vega, D., Acosta, F. J., & Saavedra, P. (2020). Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study. *World Journal of Psychiatry*, 10(11), 260-271.

Enlaces a la publicación:

<https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v10/i11/260.htm>

<https://f6publishing.blob.core.windows.net/9d81e5eb-d230-4428-b3dd-ddc8eac0ea95/WJP-10-260.pdf>



Observational Study

Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study

Dulcinea Vega, Francisco J Acosta, Pedro Saavedra

ORCID number: Dulcinea Vega 0000-0002-7360-3967; Francisco J Acosta 0000-0001-5835-2795; Pedro Saavedra 0000-0003-1681-7165.

Author contributions: Acosta FJ designed the study and wrote the protocol, wrote the first draft of the manuscript, and coordinated the project; Vega D managed the literature searches and was in charge of the recruitment and assessments of all patients; Saavedra P was in charge of data management and undertook the statistical analysis; and all authors contributed to and have approved the final manuscript.

Supported by College of Physicians of Las Palmas, No. 103/19.

Institutional review board statement: The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Insular University Hospital of Gran Canaria, Approval No. CEIm-CHUIMI-2016/893.

Informed consent statement: All study participants, or their legal guardian, provided informed written consent prior to study enrollment.

Conflict-of-interest statement: There are no conflicts of interest to report.

Dulcinea Vega, Department of Psychiatry, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria 35016, Las Palmas, The Canary Islands, Spain

Dulcinea Vega, Francisco J Acosta, Department of Psychiatry, Insular University Hospital of Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria 35016, Las Palmas, The Canary Islands, Spain

Francisco J Acosta, Department of Mental Health General Management of Healthcare Programs, Canary Islands Health Service, Las Palmas de Gran Canaria 35004, Las Palmas, The Canary Islands, Spain

Francisco J Acosta, Research Network on Health Services for Chronic Conditions (REDISSEC), Carlos III Health Institute, Madrid 28029, Spain

Pedro Saavedra, Department of Mathematics, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria 35016, Las Palmas, The Canary Islands, Spain

Corresponding author: Francisco J Acosta, MD, PhD, Doctor, Department of Mental Health General Management of Healthcare Programs, Canary Islands Health Service, Las Palmas de Gran Canaria 35004, Las Palmas, The Canary Islands, Spain. fjacostaartiles@hotmail.com

Abstract

BACKGROUND

Nonadherence is a major problem in the treatment of psychotic disorders. It has been hypothesized that nonadherent patients with schizophrenia are not a homogeneous population and subtypes of nonadherence might exist, but this hypothesis has not been specifically tested.

AIM

To test the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder.

METHODS

This prospective study included 110 consecutively admitted patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Assessments were performed at baseline and at 6 mo follow-up after discharge. Sociodemographic, clinical, psychopathological and treatment-related variables were evaluated. Adherence was defined as the concurrence of adherence to antipsychotic treatment and outpatient follow-up during the six-month period. Adherence to antipsychotic

Data sharing statement: No additional data are available.

STROBE statement: The authors have read the STROBE Statement—checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement—checklist of items.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Unsolicited manuscript

Specialty type: Psychiatry

Country/Territory of origin: Spain

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): A
Grade B (Very good): B
Grade C (Good): 0
Grade D (Fair): 0
Grade E (Poor): 0

Received: August 4, 2020

Peer-review started: August 4, 2020

First decision: September 21, 2020

Revised: October 2, 2020

Accepted: October 20, 2020

Article in press: October 20, 2020

Published online: November 19, 2020

P-Reviewer: Seeman MV

S-Editor: Huang P

L-Editor: A

P-Editor: Li JH



treatment was defined as the concurrence of objective and subjective adherence. Sixty-four patients (58%) fulfilled nonadherence criteria at the end of the follow-up period and were categorized according to their subtype of nonadherence.

RESULTS

In nonadherent patients ($n = 64$), 32 (50%) fulfilled criteria of intentional nonadherence, and 32 (50%) of unintentional nonadherence (UNA). Unintentional nonadherent patients, as compared to intentional nonadherent patients, are characterized by older age, lower educational level, worse cognitive and negative symptoms, greater severity, worse knowledge of their treatment regimen, greater prevalence of supervision of the treatment, lower number of prior hospitalizations and greater use of nonpsychiatric treatment, anticholinergics and hypnotics. Low educational level (OR = 26.1; 95%CI: 2.819-241), worse treatment knowledge at six months (OR per unit = 0.904; 95%CI: 0.853-0.957) and nonpsychiatric treatment at six months (OR = 15.8; 95%CI: 1.790-139) were independently associated to UNA.

CONCLUSION

Differentiated subtypes of nonadherence according to intentionality seem to exist in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Our findings suggest the need for differentiated approach, both in future research and in clinical practice.

Key Words: Adherence; Hospitalization; Psychosis; Hypothesis; Unintentional nonadherence; Intentional nonadherence

©The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Nonadherence is a major problem in the treatment of psychotic disorders. The scarcity of consistently identified variables associated with nonadherence could be due, at least in part, to real heterogeneity among nonadherent patients. Although in recent years the existence of two main subtypes according to intentionality has been hypothesized, no previous studies have specifically tested this hypothesis. This research aimed to fill this gap. We found differentiated profiles in nonadherent patients according to intentionality. Our results support the nonadherence subtypes hypothesis in psychotic disorders.

Citation: Vega D, Acosta FJ, Saavedra P. Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study. *World J Psychiatr* 2020; 10(11): 260-271

URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v10/i11/260.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5498/wjp.v10.i11.260>

INTRODUCTION

Despite important advances in the management of schizophrenia in recent decades, nonadherence is still a frequent phenomenon, around 40% to 50%^[1-3]. Unfortunately, there are still few predictive factors of note and the current state of the evidence may be somewhat disheartening for the practicing clinician^[4]. To date, the most consistent risk factors for nonadherence include previous nonadherence, poor insight, negative attitude towards treatment and substance abuse^[1,4-7].

The heterogeneity of findings related to several risk factors for nonadherence^[4] has been regarded as a consequence of the methodologic limitations of most available studies, especially the absence of a valid assessment method^[4,8]. Moreover, only recently has there been expert consensus providing a conceptual and operative definition of adherence^[3,8,9]. Finally, although prospective studies provide robust findings regarding cause-effect relationships, most studies are cross-sectional^[1,4].

Nevertheless, the scarcity of consistently identified correlates^[4] could also be due to real heterogeneity among nonadherent patients. Thus, in recent years the existence of two main subtypes has been hypothesized: Intentional and unintentional^[8-14].

Intentional nonadherence (INA) has been defined as a conscious patient decision to stop taking medication or to take less medication than prescribed, whereas unintentional nonadherence (UNA) occurs when practical problems or impairments related to having an illness interfere with taking medication^[7], thus involving patient-related, environment and treatment-related factors^[9], such as forgetfulness^[11], suboptimal awareness of their treatment^[16], inadequate health literacy^[17], mistakes^[18] or barriers to access mental health care^[19]. However, there are no clear limits between both subtypes, and overlaps and comorbidities exist^[12,15,20,21]. Despite its importance, few specific studies on patients with psychoses have been performed^[12,13,21]. Identification of subtypes as well as specific reasons for nonadherence would guide towards different types of interventions^[13,18,22].

In this context, we performed this prospective study in hospitalized patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Hospitalizations are an important event in the course of illness. For its part, nonadherence has been found to be the main reason for admission in 58.6% of patients^[23], it is frequent in the months after discharge^[24-26] and discharge can be a good time to introduce strategies aimed at improving adherence^[27].

Therefore, this study had the following objectives: (1) To evaluate the prevalence of nonadherence at six-months post discharge; and (2) To evaluate the possible subtypes of nonadherence according to intentionality and to determine whether identified subtypes have a differential profile. We hypothesized that two different subtypes according to intentionality would be identified, and these would have a different profile.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This naturalistic, observational and 6-mo follow-up prospective study included 110 patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder according to ICD-10 criteria; patients were consecutively admitted to the Acute Patients' Unit of the Insular University Hospital of Gran Canaria, The Canary Islands, Spain, over an 18-mo period since recruitment commenced (February 2017), and whose follow-up was due to take place at the Community Mental Health Unit (CMHU) of Vecindario, which covers a population of 195410 people. As additional inclusion criteria, patients had to be aged over 18 years, understand the information concerning the study and agree to participate. Exclusion criteria were suffering intellectual disability or dementia. Out of 115 eligible patients, 5 (4.35%) refused to participate. This study was carried out in compliance with the latest version of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Insular University Hospital of Gran Canaria. All patients were informed about the characteristics of the study and gave their written consent.

Procedure

Baseline evaluation was performed during any of the 7 d prior to discharge. Follow-up assessment was performed 6 mo from discharge. All patients were evaluated by the same psychiatrist. Baseline evaluation included sociodemographic, clinical, psychopathologic and treatment-related variables, which are shown in Tables 1 and 2. Psychopathology was evaluated by the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH), severity subscale, validated in Spanish^[28], at baseline and follow-up. Insight was evaluated by the first three items of the Amador Insight Scale, which assess general disorder awareness^[29], validated in Spanish^[30]. Cognitive performance was assessed by means of the SCIP-S scale (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry), validated in Spanish^[31].

Treatment-related variables included several objective and subjective measures. Regarding the latter, attitude towards medication was evaluated by the Drug Attitude Inventory (DAI)^[32], Spanish validated version^[33]. Beliefs about treatment were assessed through the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)^[34] in its Spanish validated version^[35]. Perceptions about shared decisions were evaluated by the 9-item Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9) in its Spanish validated version^[36].

Knowledge was evaluated by means of an ad hoc questionnaire (Supplementary Material). Treatment knowledge was restricted to that of the main antipsychotic, as considered by the psychiatrist. To avoid potential bias due to the "Hawthorne effect"^[37] patients were not informed that their knowledge of treatment, diagnosis and follow-up was to be assessed at 1 h, 2 wk and 6 mo from the time of instruction.

Table 1 Sociodemographic, clinical, and treatment-related characteristics of the sample at admission and differences between unintentional and intentional nonadherent patients

| | Total non-adherence (<i>n</i> = 64) | Unintentional (<i>n</i> = 32) | Intentional (<i>n</i> = 32) | <i>P</i> value |
|---|---|--------------------------------|------------------------------|----------------|
| Age (yr) | 40.6 ± 9.6 | 44.4 ± 10.1 | 36.8 ± 7.4 | 0.001 |
| Sex (male) | 39 (60.9) | 23 (71.9) | 16 (50.0) | 0.073 |
| Marital status | | | | 0.522 |
| Married or stable relationship | 12 (18.8) | 5 (15.6) | 7 (21.9) | |
| Single, separated, divorced, or widowed | 52 (81.2) | 27 (84.4) | 25 (78.1) | |
| Educational level | | | | < 0.001 |
| Primary or lower | 34 (53.1) | 25 (78.1) | 9 (28.1) | |
| Secondary or higher | 30 (46.9) | 7 (21.9) | 23 (71.9) | |
| Socio-economic level | | | | 0.376 |
| Low | 49 (76.6) | 26 (81.2) | 23 (71.9) | |
| Medium-High | 15 (23.4) | 6 (18.8) | 9 (28.1) | |
| Employment situation | | | | 0.162 |
| Active | 5 (7.8) | 1 (3.1) | 4 (12.5) | |
| No active | 59 (92.2) | 31 (96.9) | 28 (87.5) | |
| Cohabitation | | | | 0.794 |
| Living with family | 41 (64.1) | 20 (62.5) | 21 (65.6) | |
| Living alone | 23 (35.9) | 12 (37.5) | 11 (34.4) | |
| Length of admission (d) | 23 (14-32) | 25 (14-35) | 21 (14-26) | 0.179 |
| Length of the disorder (yr) | 11 (5-19) | 11 (5-20) | 10 (6-17) | 0.577 |
| Number of previous psychiatric admissions | 2.0 (1.0-5.0) | 1.0 (1.0-4.0) | 3.0 (1.0-5.2) | 0.036 |
| Time since last hospitalization (yr) | 2.0 (1.1-5.0) | 2.0 (1.0-7.3) | 2.0 (1.3-3.0) | 0.435 |
| ICD diagnosis | | | | 0.079 |
| Schizophrenia | 35 (54.7) | 21 (65.6) | 14 (43.8) | |
| Schizoaffective disorder | 29 (45.3) | 11 (34.4) | 18 (56.2) | |
| Current substance use or abuse | 36 (56.2) | 18 (56.2) | 18 (56.2) | 1 |
| History of substance use or abuse | 44 (68.8) | 22 (68.8) | 22 (68.8) | 1 |
| Daily doses (oral antipsychotic) | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 0.243 |
| Psychotropic pills per day | 6 (4-8) | 6 (4-8) | 5 (3-9) | 0.479 |
| Attitude towards treatment | | | | 0.664 |
| Negative | 41 (64.1) | 19 (59.4) | 22 (68.8) | |
| Neutral | 15 (23.4) | 9 (28.1) | 6 (18.8) | |
| Positive | 8 (12.5) | 4 (12.5) | 4 (12.5) | |

Data are means ± SD, frequencies (%) and medians (IQR).

Adherence

Adherence was defined as the concurrence of adherence to antipsychotic treatment and outpatient follow-up during the six-month period. Adherence to antipsychotic treatment was defined as the concurrence of objective and subjective adherence.

Objective adherence was defined as taking more than 80% of prescribed medication, as recommended by expert consensus^[3]. Medication possession ratio (MPR) was used to assess adherence to oral antipsychotics, and clinical records to assess adherence to

Table 2 Psychopathological, treatment-related, and other characteristics of nonadherent patients during hospitalization and at 6 mo post discharge, and differences between unintentional and intentional nonadherence

| | Hospitalization | | | | 6 mo | | | |
|--|-----------------------------|------------------------|----------------------|---------|-----------------------------|------------------------|----------------------|---------|
| | Total Nonadherence (n = 64) | Unintentional (n = 32) | Intentional (n = 32) | P value | Total nonadherence (n = 64) | Unintentional (n = 32) | Intentional (n = 32) | P value |
| Amador insight scale, general disorder awareness | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 11 (9-15) | 0.634 | 9 (9-11) | 9 (6-11) | 9 (9-13) | 0.467 |
| Mental disorder | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 5 (3-5) | 0.750 | 3.0 (3.0-5.0) | 3.0 (2.0-4.5) | 3.0 (3.0-5.0) | 0.177 |
| Effects of the medication | 3.0 (3.0-5.0) | 3.0 (3.0-5.0) | 3.0 (3.0-5.0) | 0.638 | 3.0 (2.0-3.0) | 3.0 (2.2-3.0) | 3.0 (2.5-4.0) | 0.907 |
| Social consequences | 3.0 (3.0-5.0) | 3.0 (3.0-5.0) | 4.0 (3.0- 5.0) | 0.441 | 3.0 (2.0-5.0) | 3.0 (2.2-4.8) | 3.0 (2.5-5.0) | 0.861 |
| CGI-SCH severity. Total score | 11 (10-13) | 11 (10-13) | 10 (9-12) | 0.086 | 10 (9-12) | 12 (10-13) | 9 (8-10) | 0.003 |
| Psychotic symptoms | 3.0 (3.0-3.0) | 3.0 (3.0-3.0) | 3.0 (3.0- 3.0) | 0.645 | 2.0 (2.0- 3.0) | 3.0 (2.0-3.0) | 2.0 (2.0-3.0) | 0.118 |
| Negative symptoms | 2.0 (1.0-2.2) | 2.0 (1.0-2.2) | 2.0 (1.0-2.2) | 0.186 | 2.0 (1.0-2.0) | 2.0 (2.0-3.0) | 2.0 (1.0-2.0) | < 0.001 |
| Depressive symptoms | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 0.413 | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | 0.346 |
| Cognitive symptoms | 2.0 (1.0-2.0) | 2.0 (2.0-2.0) | 1.0 (1.0-2.0) | < 0.001 | 2.0 (1.0-2.0) | 2.0 (2.0-2.8) | 1.0 (1.0-2.0) | < 0.001 |
| Global severity | 3.0 (3.0-3.0) | 3.0 (3.0- 3.0) | 3.0 (2.8-3.0) | 0.679 | 3.0 (2.0-3.0) | 3.0 (2.0-3.0) | 2.0 (2.0-3.0) | 0.210 |
| SCIP. Total score | 49 (40-55) | 42 (32-52) | 52 (46-59) | 0.002 | 48 (41-59) | 42 (33-49) | 56 (48-62) | < 0.001 |
| Verbal learning-immediate | 13 (10-15) | 12 (9-15) | 13 (11-15) | 0.073 | 15 (11-17) | 13 (10-16) | 15 (12-18) | 0.032 |
| Working memory | 16 (13-20) | 14 (11-18) | 18 (16-21) | 0.004 | 17 (14-20) | 14 (12-17) | 19 (17-20) | 0.001 |
| Verbal fluency | 10 (8-13) | 10 (7-11) | 12 (9-14) | 0.022 | 11 (8-12) | 10 (7-11) | 11 (8-13) | 0.045 |
| Verbal learning-delayed | 4.0 (2.0-5.0) | 3.0 (2.0-4.0) | 4.0 (3.0-5.0) | 0.003 | 4.0 (3.0-5.0) | 3.0 (1.2-4.0) | 5.0 (4.0-6.0) | < 0.001 |
| Processing speed | 4.0 (3.0-6.0) | 3.0 (2.0-5.0) | 5.0 (3.0-7.0) | 0.004 | 4.0 (3.0-5.0) | 3.0 (2.0-4.0) | 5.0 (4.0-6.0) | < 0.001 |
| Type of antipsychotic treatment | | | | 0.114 | | | | 0.114 |
| Oral | 22 (34.4) | 8 (25.0) | 14 (43.8) | | 22 (34.4) | 8 (25.0) | 14 (43.8) | |
| Injectable or injectable + oral | 42 (65.6) | 24 (75) | 18 (56.2) | | 42 (65.6) | 24 (75) | 18 (56.2) | |
| Supervision of the treatment | 40 (65.6) | 21 (67.7) | 19 (63.3) | 0.717 | 51 (79.7) | 29 (90.6) | 22 (68.8) | 0.03 |
| SDM-Q-9. total score | 17 (9-23) | 10 (8-19) | 20 (11-30) | 0.010 | 18 (11-21) | 17 (10-21) | 18 (14-22) | 0.235 |
| BMQ. beliefs about medicines, general | 22 (18-27) | 22 (20-27) | 22 (17-25) | 0.509 | 22 (18-26) | 22 (18-26) | 22 (16-25) | 0.623 |
| BMQ. beliefs about medicines, specific | 6 (5-7) | 6 (6-7) | 6 (5-7) | 0.142 | 31 (26-34) | 31 (27-35) | 30 (26-34) | 0.479 |
| DAI | 3.0 (-3.0-7.0) | 3.0 (-1.0-5.0) | 1.0 (-3.0-7.0) | 0.914 | 1.0 (-3.0-3.0) | 1.0 (-3.0-6.5) | 1.0 (-3.0-3.0) | 0.374 |
| Morisky-Green test | 2.0 (2.0-3.0) | 2.0 (1.8-2.2) | 2.0 (2.0-3.0) | 0.302 | 2.0 (2.0-3.0) | 2.0 (2.0-3.0) | 2.5 (2.0-3.0) | 0.084 |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|--------|------------|------------|-------------|---------|
| BARS | 100 (100-100) | 100 (100-100) | 100 (100-100) | 0.329 | 55 (30-74) | 60 (20-78) | 50 (40-70) | 0.586 |
| Knowledge of the treatment at 1 h [†] | 75 (58-92) | 67 (58-75) | 83 (75-92) | < .001 | | | | |
| Knowledge of the treatment at 20 d [†] | 79 (62-92) | 65 (42-77) | 83 (81-92) | < .001 | | | | |
| Knowledge of the treatment at 6 mo [†] | | | | | 80 (60-90) | 60 (40-70) | 90 (80-100) | < 0.001 |

Data are means \pm SD, frequencies (%) and medians (IQR).

[†]There were 3 lost cases regarding knowledge of the treatment ($n = 61$; unintentional, $n = 30$; intentional, $n = 31$). Knowledge of the treatment: Knowledge of the treatment, diagnosis, and follow-up from the time of instruction. The values represent means of percentages. BMQ: Beliefs about medicines questionnaire; CGI-SCH: Clinical Global Impression-Schizophrenia; IQR: Inter-quartile range; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SDM-Q-9: Shared Decision Making Questionnaire; SD: Standard deviation; DAI: Drug attitude inventory; BARS: Brief adherence rating scale.

long-acting injectables (LAI). The MPR is a ratio of total days' supply to number of days of study participation per participant^[39], and were calculated by each patient by dividing the number of outpatient days' supply of medication the patient received during the study period by the number of days' supply they needed to receive if they were taking their outpatient medication continuously, as previously done^[39]. When there were two or more oral antipsychotics, the mean of the respective MPR was obtained. Regarding LAI, correct administration was considered as a dose administered within three days of the scheduled dose, as performed previously^[10].

Subjective adherence was defined as a score of 3 or 4 in the Morisky-Green test, as performed previously^[40,41] and a score higher than 80% on the BARS scale at six months. The BARS is a 4-item scale specifically developed to measure adherence to antipsychotics in schizophrenia^[42].

Adherence to outpatient follow-up was defined as the concurrence of attendance at scheduled visits greater than 80% (after excluding justified absences) and the absence of dropout, defined as nonattendance at scheduled visits for at least six months.

Therefore, nonadherence was defined as the occurrence of nonadherence to antipsychotic treatment, nonadherence to outpatient follow-up, or both. For its part, nonadherence to antipsychotic treatment was defined as the occurrence of objective nonadherence, subjective nonadherence or both.

Subtypes of nonadherence

Subtypes were assigned at 6 mo follow-up, after clinical assessment, information from the CMHU therapeutic team, details of medical record, and interview of family members when needed. Based on extensive literature reviews^[14,43], we established a set of reasons for nonadherence. Patients were assigned to UNA if the main reason was any of items 2, 4, 7 or 8, and to INA for the remaining reasons. When there were two or more reasons for nonadherence, these were also recorded for descriptive purposes. The reasons included: (1) The patient does not believe in the need for treatment; (2) Forgetfulness; (3) To minimize or to avoid possible adverse effects; (4) Misunderstanding; (5) To minimize or to avoid possible risk of addiction; (6) To make the regimen more acceptable in order to fit with their daily schedule; (7) Regimen complexity; (8) Financial reasons and/or accessibility problems; (9) To see what happens without treatment; (10) Replacing medicines with non-pharmacological treatments; (11) Poor therapeutic alliance; and (12) To avoid stigma associated to antipsychotics.

Statistical analysis

Categoric and continuous variables were expressed respectively as frequencies and percentages and as mean and standard deviation (SD) when data followed a normal distribution, or as median and interquartile range (IQR = 25th-75th percentile) when distribution departed from normality. Percentages were compared, as appropriate, using Chi-square (χ^2) test or exact Fisher tests; means and medians were compared by the student *t*-test and Wilcoxon test for independent data, respectively. In order to identify factors that maintain independent association with each outcome (nonadherence; unintentional subgroup), a multivariate logistic regression analysis was performed. Variables that revealed statistically significant association with the corresponding outcome in univariate analysis were entered into the multivariate analysis. Variables based on the best subset regression and Akaike information

criterion were then selected. Models were summarized as coefficients (SE), *P* values (likelihood ratio test) and odds-ratio, which were estimated by means of 95% confidence intervals. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Data were analyzed using the R package, version 3.3.1.^[44] The statistical review of the study was performed by a biomedical statistician.

RESULTS

Nonadherence and characteristics of the sample

We recruited 110 patients, of whom 64 (58%) fulfilled nonadherence criteria; 56.4% nonadherence to antipsychotic treatment, and 20.9% nonadherence to outpatient follow-up. Since this study is focused on evaluation of possible subtypes of nonadherence, the total sample was comprised of nonadherent patients ($n = 64$). The percentage of men (60.9%) was higher than that of women, and mean age was 37.4 years. The most common diagnosis was schizophrenia (54.7%), the length of the psychiatric disorder showed a median of 11 years, the length of admission was 23 d, and prevalence of current substance use or abuse was high (56.2%). Sociodemographic, clinical, psychopathologic and treatment-related variables are shown in Tables 1 and 2.

Subtypes and subgroups of nonadherence

In nonadherent patients ($n = 64$), 32 (50%) fulfilled criteria of INA, and 32 (50%) of UNA. The prevalence of the main reasons identified in INA patients was: The patient does not believe in the need for treatment (75%), to minimize or to avoid possible adverse effects (18.8%), to make the regimen more acceptable in order to fit with their daily schedule (3.1%), to see what happens without treatment (3.1%). The prevalence of the main reasons identified in UNA patients was: Forgetfulness (65.6%), financial reasons and/or accessibility problems (15.6%), misunderstanding (12.5%), regimen complexity (6.3%). Mixed reasons (*i.e.*, concurrence of two or more reasons, belonging to both INA and UNA) were found in 42.2% of the patients.

Variables associated with nonadherence subgroups

UNA patients, as compared to INA patients, showed older age (44.4 *vs* 36.8 respectively, $P < 0.001$), higher prevalence of low educational level (78.1% *vs* 28.1%, $P < 0.001$), lower number of prior hospitalizations (1.0 *vs* 3.0, $P = 0.036$), greater severity at six months (12 *vs* 9, $P = 0.003$), worse negative symptoms at 6 mo (2 *vs* 2, $P < 0.001$), worse cognitive symptoms at admission and at 6 mo, as assessed both by the CGI (2 *vs* 1 respectively, $P < 0.001$) and the SCIP (42 *vs* 56, $P < 0.001$), worse knowledge of the treatment regimen at 1 h (67 *vs* 83, $P < 0.001$), at 20 d (65 *vs* 83, $P < 0.001$), and at 6 mo (60 *vs* 90, $P < 0.001$), greater prevalence of supervision of the treatment (90.6% *vs* 68.8%, $P = 0.03$), greater use of anticholinergics at admission (35.5% *vs* 12.5%, $P = 0.032$) and at six-month follow-up (35.5% *vs* 12.5%, $P = 0.032$), hypnotics at admission (90% *vs* 71.9%, $P = 0.055$), and nonpsychiatric treatment at admission (60% *vs* 25%, $P = 0.005$) and at 6 mo (60% *vs* 25%, $P = 0.005$).

Tables 1 and 2 summarize the sociodemographic, clinical, psychopathologic and treatment-related differences between unintentional and intentional nonadherent patients. The multivariate logistic regression model for nonadherence according to subgroups is shown in Table 3. Factors that revealed an independent association with UNA were nonpsychiatric treatment at six months (OR = 15.8; 95%CI: 1.790-139), low educational level (OR = 26.1; 95%CI: 2.819-241), and treatment knowledge at six months (average) (OR per unit = 0.904; 95%CI: 0.853-0.957).

DISCUSSION

Nonadherence in the post discharge period was high. Up to 58% of patients did not fulfil adherence criteria at six-month follow-up. This high rate is consistent with that found in other prospective studies using electronic monitoring devices. Thus, nonadherence rates were 48% at 3 mo^[45] and 62.7% at six months from discharge^[24]. In addition to the alarming high rate of nonadherence, identification of distinguishable profiles of nonadherent patients according to their intentionality was the main finding of this study. Our findings are consistent with the hypothesis regarding the existence of nonadherence subtypes according to intentionality^[9-14] and, therefore, support this hypothesis.

Table 3 Variables associated with nonadherence according to intentionality after multivariate logistic regression (reference: Unintentional nonadherence)

| | P value[†] | AIC[‡] | Odds ratio (95%CI) |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|
| Low educational level | < 0.001 | 52.1 | 26.1 (2.819; 241) |
| Non-psychiatric treatment at 6 mo | 0.003 | 47.7 | 15.8 (1.790; 139) |
| Treatment knowledge at 6 mo, mean | < 0.001 | 64.9 | 0.904 (0.853; 0.957) |

[†]Likelihood ratio test.

[‡]If the variable is removed. AIC for the full model = 41.1; AIC is a measure of lack of fit. The removal of any variable leads to a model with more lack of fit.

AIC: Akaike information criterion.

Worse negative symptoms and cognitive deficits were associated with UNA patients. Persistent negative symptoms^[3,46] and cognitive symptoms^[7,47] can affect the ability to manage medications. Cognitive deficits may hinder understanding the treatment regimen, its awareness as well as the organizational capacity needed for adherence, particularly with complex regimens^[7,48]. In this regard, nonpsychiatric treatment at six months was strongly and independently associated with UNA patients in this study. However, the relationship between cognition and nonadherence is still inconclusive^[4]. This heterogeneity of findings may have been influenced by methodologic difficulties and by the fact that the impact of cognitive deficits likely depends on other conditions and circumstances, such as whether or not there is good family support involved in planning and monitoring medication intake^[7]. Nevertheless, an additional factor may be the hypothesized heterogeneity of nonadherent patients. According to this hypothesis, cognitive deficits could be relevant only or especially for UNA. To the best of our knowledge, this is the first study that specifically assesses the association between cognitive features and different nonadherence subtypes.

For its part, knowledge of treatment, diagnosis and follow-up was lower in UNA at the three time points assessed. In addition, worse knowledge of the treatment regimen at six months was independently associated with this subtype. This area remains little studied. Most studies have found suboptimal knowledge of the treatment^[16,49,50]. Moreover, physicians have been found to overestimate understanding the treatment by their patients^[51]. Some authors have found an association between knowledge of the purpose for taking medication and adherence, but not with other aspects^[49], while others have not found such an association^[50]. This disparity of findings may have been influenced by methodologic issues, such as the absence of a uniform description of what adequate knowledge of treatment is and absence of operational definitions; or again, by a real heterogeneity within nonadherent patients, as we hypothesize. To the best of our knowledge, this is the first study that specifically assesses the association between knowledge of the treatment and different nonadherence subtypes.

Lower educational level and older age were found to be associated with UNA patients. In addition, educational level was independently associated with this subtype. Most studies have not found an association between educational level and adherence^[1,3,4]. Nevertheless, when considering the possible subtypes of nonadherence, it seems plausible that a lower educational level may contribute to inadequate understanding of treatment regimen, and this in turn may lead to UNA. In this context, in a study on community-dwelling seniors admitted to acute medicine services, inadequate and marginal health literacy patients were likely to have UNA, whereas those with adequate health literacy were more likely to have INA^[17]. Future studies that assess the possible association between educational level and UNA in schizophrenia may shed light on this issue. With regard to age, this variable has also yielded contradictory results. Whereas some studies have found younger age associated with adherence problems^[3,52], others have failed to find such an association^[1,10].

Finally, neither insight nor any of its three basic components were associated with different subtypes of nonadherence. This finding contrasts with the notion that poor insight is an important reason for INA^[7], or specifically a risk factor likely to affect willingness to take medication^[3,53]. It is likely that this absence of differences has been influenced by the fact that the global sample of nonadherent patients showed poor insight. This finding was to be expected, since our sample consisted of admitted patients evaluated both during hospitalization and at follow-up. Another factor may

be that we found mixed reasons in 42.2% of the patients, which is consistent with the notion that overlapping between both subgroups seems to exist^[11,12,20,21]. In any case, although poor insight is an unquestionable risk factor for nonadherence^[1,3,5,10,54], the role of insight in intentional *vs* unintentional adherence has not been sufficiently studied.

This study has certain limitations and strengths. The assessment method of adherence was not the reference standard, *i.e.*, electronic monitoring^[55-57]. However, this method is an indirect measure of treatment adherence and also has drawbacks^[7,58], and we have combined objective and subjective methods from multiple sources to assess adherence, as recommended^[3,4,7,59]. Moreover, we worked in accordance with the operational criteria for nonadherence recommended in the expert consensus^[3]. Furthermore, one of the scales used to assess adherence has revealed similar estimates of adherence to those produced by electronic monitoring^[6]. Unfortunately, intentional and unintentional dimensions of patient medication taking are poorly categorized within adherence literature^[60]. Thus, there is neither consensus regarding the differentiation of these subtypes nor standardized instruments to assess them. Finally, the modest sample size and the nature of the sample may affect both the statistical power and the generalizability of our findings. The main strengths of this study are its prospective design - which confers strength in the establishment of cause-effect relationships - and a wide evaluation of variables including subjective aspects, treatment-related variables and knowledge of the treatment, usually neglected in the literature.

CONCLUSION

In conclusion, we have found differentiated profiles among nonadherent patients according to intentionality. UNA patients, as compared to INA patients, are characterized by lower educational level, worse knowledge of their treatment regimen, worse cognitive and negative symptoms, older age, greater use of nonpsychiatric treatment, and fewer prior hospitalizations, as most prominent features. These findings support the hypothesis that there are nonadherence subtypes in patients with psychotic disorders, and suggest the need for a differentiated approach, both in future research and clinical practice.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

Despite important advances in the management of schizophrenia in recent decades, nonadherence remains a common phenomenon, with prevalence rates of approximately 40%-50%. The heterogeneity of findings regarding several risk factors for nonadherence could also be due to real heterogeneity among nonadherent patients.

Research motivation

The existence of two main subtypes according to intentionality has been hypothesized: Intentional and unintentional. Identification of subtypes as well as specific reasons for nonadherence would provide guidance in terms of different types of interventions.

Research objectives

To evaluate possible subtypes of nonadherence according to intentionality and to determine whether identified subtypes show a differential profile.

Research methods

This naturalistic, observational, and 6-mo follow-up prospective study included 110 admitted patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Baseline evaluation included sociodemographic, clinical, psychopathologic and treatment-related variables. Adherence was defined as the concurrence of adherence to antipsychotic treatment and outpatient follow-up during the six-month period. Adherence to antipsychotic treatment was defined as the concurrence of objective and subjective adherence. Subtypes were assigned at 6 mo follow-up based on a set of reasons for nonadherence.

Research results

Sixty-four patients (58%; $n = 64$) fulfilled nonadherence criteria at the end of the follow-up period and were categorized according to subtype of nonadherence: 32 (50%) fulfilled criteria of intentional nonadherence, and 32 (50%) unintentional nonadherence (UNA). Several variables were independently associated with UNA: Low educational level (OR = 26.1; 95%CI: 2.819-241), worse treatment knowledge at six months (OR per unit = 0.904; 95%CI: 0.853-0.957) and nonpsychiatric treatment at six months (OR = 15.8; 95%CI: 1.790-139).

Research conclusions

This study specifically tests the subtypes hypothesis in psychotic disorders. We found two subtypes of nonadherence according to intentionality, as well as differentiated profiles. Our results support the nonadherence subtypes hypothesis in psychotic disorders.

Research perspectives

We propose some directions for future research: (1) Replication studies to confirm the existence of differentiated subtypes of nonadherence in psychotic disorders; and (2) If confirmed, adoption of a differentiated approach, both in future research and clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the patients for their participation.

REFERENCES

- 1 Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**: 892-909 [PMID: 12416599 DOI: 10.4088/jcp.v63n1007]
- 2 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353**: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMr050100]
- 3 Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; **70** Suppl 4: 1-46; quiz 47 [PMID: 19686636 DOI: 10.4088/jcp.7090su1e]
- 4 Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2015; **225**: 14-30 [PMID: 25466227 DOI: 10.1016/j.psychres.2014.11.002]
- 5 García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol* 2016; **36**: 355-371 [PMID: 27307187 DOI: 10.1097/JCP.0000000000000523]
- 6 Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; **176**: 109-113 [PMID: 20185182 DOI: 10.1016/j.psychres.2009.05.004]
- 7 Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? *Patient Prefer Adherence* 2017; **11**: 449-468 [PMID: 28424542 DOI: 10.2147/PPA.S124658]
- 8 Kikkert MJ, Barbui C, Koeter MW, David AS, Leese M, Tansella M, Gieler A, Puschner B, Schene AH. Assessment of medication adherence in patients with schizophrenia: the Achilles heel of adherence research. *J Nerv Ment Dis* 2008; **196**: 274-281 [PMID: 18414121 DOI: 10.1097/NMD.0b013e31816a4346]
- 9 Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, Miller AL. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006; **32**: 724-742 [PMID: 16707778 DOI: 10.1093/schbul/sbj075]
- 10 Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res* 2009; **107**: 213-217 [PMID: 18849150 DOI: 10.1016/j.schres.2008.09.007]
- 11 Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008; **64**: 41-46 [PMID: 18157998 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.05.004]
- 12 Gibson S, Brand SL, Burt S, Boden ZV, Benson O. Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: a survey of what service users do and why. *BMC Psychiatry* 2013; **13**: 153 [PMID: 23714262 DOI: 10.1186/1471-244X-13-153]
- 13 Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014; **5**: 43-62 [PMID: 25061342 DOI: 10.1007/s12266-014-9777-7]

- 10.2147/PROM.S42735]
- 14 **National Collaborating Centre for Mental Health (UK)**. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update) [Internet] 2009 [PMID: 20704054]
 - 15 **Horne R**, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, Kellar I. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO); In: London; 2005 Available from: http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf
 - 16 **Makaryus AN**, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 991-994 [PMID: 16092576 DOI: 10.4065/80.8.991]
 - 17 **Lindquist LA**, Go L, Fleisher J, Jain N, Friesema E, Baker DW. Relationship of health literacy to intentional and unintentional non-adherence of hospital discharge medications. *J Gen Intern Med* 2012; **27**: 173-178 [PMID: 21971600 DOI: 10.1007/s11606-011-1886-3]
 - 18 **Furniss D**, Barber N, Lyons I, Eliasson L, Blandford A. Unintentional non-adherence: can a spoon full of resilience help the medicine go down? *BMJ Qual Saf* 2014; **23**: 95-98 [PMID: 24043844 DOI: 10.1136/bmjqs-2013-002276]
 - 19 **Velligan DI**, Diamond PM, Mintz J, Maples N, Li X, Zeber J, Ereshefsky L, Lam YW, Castillo D, Miller AL. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; **34**: 483-493 [PMID: 17932089 DOI: 10.1093/schbul/sbm111]
 - 20 **Gadkari AS**, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res* 2012; **12**: 98 [PMID: 22510235 DOI: 10.1186/1472-6963-12-98]
 - 21 **Hui CL**, Chen EY, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CP. Detection of non-adherent behaviour in early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; **40**: 446-451 [PMID: 16683971 DOI: 10.1080/j.1440-1614.2006.01821.x]
 - 22 **Hugtenburg JG**, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence* 2013; **7**: 675-682 [PMID: 23874088 DOI: 10.2147/PPA.S29549]
 - 23 **San L**, Bernardo M, Gómez A, Martínez P, González B, Peña M. Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients. *Nord J Psychiatry* 2013; **67**: 22-29 [PMID: 22429047 DOI: 10.3109/08039488.2012.667150]
 - 24 **Kamali M**, Kelly BD, Clarke M, Browne S, Gervin M, Kinsella A, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006; **21**: 29-33 [PMID: 16460918 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2005.05.015]
 - 25 **Kane JM**. Compliance issues in outpatient treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1985; **5**: 22S-27S [PMID: 2860139 DOI: 10.1097/00004714-198506001-00005]
 - 26 **Misdráhi D**, Tessier A, Husky M, Lange AC, Vrijens B, Llorca PM, Baylé FJ. Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study. *Schizophr Res* 2018; **193**: 114-118 [PMID: 28663027 DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.026]
 - 27 **Mitchell B**, Chong C, Lim WK. Medication adherence 1 month after hospital discharge in medical inpatients. *Intern Med J* 2016; **46**: 185-192 [PMID: 26602319 DOI: 10.1111/imj.12965]
 - 28 **Haro JM**, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodríguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB; SOHO Study Group. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 16-23 [PMID: 12755850 DOI: 10.1034/j.1600-0447.107.s416.5.x]
 - 29 **Amador XF**, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993; **150**: 873-879 [PMID: 8494061 DOI: 10.1176/ajp.150.6.873]
 - 30 **Ruiz A**, Pousa E, Duño R, Crosas J, Cuppa S, García C. [Spanish adaptation of the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD)]. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; **36**: 111-119 [PMID: 18365791]
 - 31 **Pino O**, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martínez-Aran A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Purdon SE, Díez T, Rojas J; Spanish Working Group in Cognitive Function. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; **99**: 139-148 [PMID: 17959358 DOI: 10.1016/j.schres.2007.09.012]
 - 32 **Hogan TP**, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; **13**: 177-183 [PMID: 6133297 DOI: 10.1017/s0033291700050182]
 - 33 **Robles García R**, Salazar Alvarado V, Páez Agraz F, Ramírez Barreto F. [Assessment of drug attitudes in patients with schizophrenia: psychometric properties of the DAI Spanish version]. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; **32**: 138-142 [PMID: 15168263]
 - 34 **Horne R**, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999; **14**: 1-24 [DOI: 10.1080/08870449908407311]
 - 35 **De las Cuevas C**, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Gonzalez-Lorenzo M, Perez-Ramos J, Sanz EJ. Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting. *Hum Psychopharmacol* 2011; **26**: 140-146 [PMID: 21455972 DOI: 10.1002/hup.1185]
 - 36 **De las Cuevas C**, Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Cebolla-Martí A, Scholl I, Härter M. Validation of the Spanish version of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire. *Health Expect* 2015; **18**: 2143-2153 [PMID: 24593044 DOI: 10.1111/hex.12183]
 - 37 **Wickström G**, Bendix T. The "Hawthorne effect"---what did the original Hawthorne studies actually show? *Scand J Work Environ Health* 2000; **26**: 363-367 [PMID: 10994804]

- 38 Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006; **40**: 1280-1288 [PMID: 16868217 DOI: 10.1345/aph.1H018]
- 39 Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002; **40**: 630-639 [PMID: 12187177 DOI: 10.1097/00005650-200208000-00002]
- 40 Cruz LP, Miranda PM, Vedana KG, Miaso AI. Medication therapy: adherence, knowledge and difficulties of elderly people from bipolar disorder. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; **19**: 944-952 [PMID: 21876947 DOI: 10.1590/s0104-11692011000400013]
- 41 Vassileva I, Milanova V, Asan T. Predictors of medication non-adherence in Bulgarian outpatients with schizophrenia. *Community Ment Health J* 2014; **50**: 854-861 [PMID: 24452824 DOI: 10.1007/s10597-014-9697-8]
- 42 Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008; **100**: 60-69 [PMID: 18255269 DOI: 10.1016/j.schres.2007.12.470]
- 43 Pound P, Britten N, Morgan M, Yardley L, Pope C, Daker-White G, Campbell R. Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc Sci Med* 2005; **61**: 133-155 [PMID: 15847968 DOI: 10.1016/j.socscimed.2004.11.063]
- 44 Core Team R. The R Project for Statistical Computing. Austria; 2019. Available from: <https://www.R-project.org/>
- 45 Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, Magouirk B, Rush AJ. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; **133**: 129-133 [PMID: 15740989 DOI: 10.1016/j.psychres.2004.11.002]
- 46 Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; **187**: 229-236 [PMID: 16710714 DOI: 10.1007/s00213-006-0413-4]
- 47 Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; **63**: 49-58 [PMID: 12892857 DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00314-6]
- 48 Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; **57**: 209-219 [PMID: 12223252 DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00312-7]
- 49 Lau KC, Lee EH, Hui CL, Chang WC, Chan SK, Chen EY. Psychosis patients' knowledge, adherence and attitudes towards the naming of antipsychotic medication in Hong Kong. *Early Interv Psychiatry* 2015; **9**: 422-427 [PMID: 25244594 DOI: 10.1111/eip.12169]
- 50 Nagai N, Tani H, Suzuki T, Ikai S, Gerretsen P, Mimura M, Uchida H. Patients' Knowledge about Prescribed Antipsychotics and Medication Adherence in Schizophrenia: A Cross-Sectional Survey. *Pharmacopsychiatry* 2017; **50**: 264-269 [PMID: 28675911 DOI: 10.1055/s-0043-113828]
- 51 Calkins DR, Davis RB, Reiley P, Phillips RS, Pineo KL, Delbanco TL, Iezzoni LI. Patient-physician communication at hospital discharge and patients' understanding of the postdischarge treatment plan. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1026-1030 [PMID: 9140275 DOI: 10.1001/archinte.157.9.1026]
- 52 Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—a review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012; **27**: 9-18 [PMID: 21561742 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.005]
- 53 Cañas F, Alptekin K, Azorin JM, Dubois V, Emsley R, García AG, Gorwood P, Haddad PM, Naber D, Olivares JM, Papageorgiou G, Roca M. Improving treatment adherence in your patients with schizophrenia: the STAY initiative. *Clin Drug Investig* 2013; **33**: 97-107 [PMID: 23288695 DOI: 10.1007/s40261-012-0047-8]
- 54 Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; **3**: 200-218 [PMID: 24167693 DOI: 10.1177/2045125312474019]
- 55 Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007; **30**: 437-452 [PMID: 17720031 DOI: 10.1016/j.psc.2007.04.002]
- 56 Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; **21**: 1074-1090; discussion 1073 [PMID: 10440628 DOI: 10.1016/S0149-2918(99)80026-5]
- 57 Yaegashi H, Kirino S, Remington G, Misawa F, Takeuchi H. Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs* 2020; **34**: 579-598 [PMID: 32219681 DOI: 10.1007/s40263-020-00713-9]
- 58 Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry* 2012; **2**: 74-82 [PMID: 24175171 DOI: 10.5498/wjpv.2.i5.74]
- 59 Sajatovic M, Velligan DL, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res* 2010; **69**: 591-599 [PMID: 21109048 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.007]
- 60 Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? *Int J Nurs Stud* 2007; **44**: 1468-1477 [PMID: 16973166 DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010]

ANEXOS

ANEXO I. CLASIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO SEÑALADOS PARA LA NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

- Factores sociodemográficos
- Factores clínicos generales: consumo de sustancias, no adherencia previa
- Alteraciones psicopatológicas: sintomatología positiva, depresiva, negativa, cognitiva, insight
- Factores subjetivos: creencias y actitudes negativas hacia la enfermedad y el tratamiento

FACTORES RELACIONADOS CON EL ENTORNO

- Deficiente apoyo social y familiar
- Percepción social de la enfermedad y estigma.
- Dificultad de acceso a los servicios sanitarios

FACTORES RELACIONADOS CON EL MÉDICO

- Dificultad en la relación terapéutica
- Escaso contacto terapéutico
- Planificación inadecuada para el periodo post alta hospitalaria

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

- Insuficiente eficacia frente a síntomas
- Efectos adversos
- Complejidad de la pauta de medicación
- Tipo de antipsicótico y vía de tratamiento

ANEXO II. FICHA DE CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Información del psiquiatra sobre los siguientes aspectos del tratamiento:

- 1.** Diagnóstico
- 2.** Nombre del medicamento o medicamentos principales
- 3.** Vía o toma de administración
- 4.** Número de veces que debe tomar el tratamiento
- 5.** Horas del día a las que lo debe tomar
- 6.** Dosis del medicamento
- 7.** Objetivo del medicamento
- 8.** efectos adversos posibles
- 9.** Tiempo aproximado de mantenimiento del tratamiento
- 10.** Lugar de consulta para control ambulatorio
- 11.** Fecha de la consulta para control ambulatorio
- 12.** Tiempo aproximado de control ambulatorio

ANEXO III. ESCALA DE VALORACIÓN DE LA NO CONCIENCIA DE TRASTORNO MENTAL (SUMD) O INSIGHT DE AMADOR

1. Conciencia de poseer un desorden mental

¿Piensa el sujeto que posee un desorden mental, un problema psiquiátrico o una dificultad emocional?

| Actual | Pasado | |
|--------|--------|---|
| 0 | 0 | Item no relevante |
| 1 | 1 | Conciencia: el sujeto cree claramente que posee un desorden mental |
| 2 | 2 | |
| 3 | 3 | Conciencia intermedia: el sujeto no está completamente seguro pero puede considerar la idea |
| 4 | 4 | |
| 5 | 5 | No hay conciencia de poseer un desorden mental |

2. Conciencia sobre los efectos de la medicación

¿Cree el sujeto que la medicación disminuyó la intensidad y la frecuencia de sus síntomas?

| Actual | Pasado | |
|--------|--------|---|
| 0 | 0 | Item no relevante |
| 1 | 1 | Conciencia: el sujeto cree claramente que la medicación disminuyó la intensidad y la frecuencia de sus síntomas |
| 2 | 2 | |
| 3 | 3 | Conciencia intermedia: el sujeto no está del todo seguro, pero puede considerar la idea |
| 4 | 4 | |
| 5 | 5 | Sin conciencia: considera que la medicación no ayudó en nada |

3. Conciencia de la necesidad de un tratamiento

¿Qué opina el sujeto acerca de las razones de su internación o tratamiento?
 ¿Considera que fue ingresado por un desorden mental, o que fue injustamente ingresado, traído a la fuerza, contra su voluntad, o engañado?

| Actual | Pasado | |
|--------|--------|---|
| 0 | 0 | Item no relevante |
| 1 | 1 | Conciencia: el sujeto considera que ingresó debido a un desorden mental |
| 2 | 2 | |
| 3 | 3 | Conciencia intermedia: no está del todo seguro, pero puede considerar la idea |
| 4 | 4 | |
| 5 | 5 | Sin conciencia: no cree haber ingresado debido a un desorden mental |

ANEXO IV. ESCALA PARA EL SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO DE LA ESQUIZOFRENIA (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)

| | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|---|---|-------------------|---|---|
| 1. Delirios | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. Desorganización conceptual | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. Alucinaciones | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4. Excitación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5. Grandiosidad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6. Susplicacia/perjuicio | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7. Hostilidad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Escala positiva (PANSS-P) | Puntuación directa: | | | | Percentil: | | |
| 1. Embotamiento afectivo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. Retraimiento emocional | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. Contacto pobre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4. Retraimiento social | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5. Pensamiento abstracto | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6. Fluidez de la conversación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7. Pensamiento estereotipado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Escala negativa (PANSS-N) | Puntuación directa: | | | | Percentil: | | |
| Escala compuesta (PANSS-C) | Puntuación directa: | | | | Percentil: | | |
| 1. Preocupación somática | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. Ansiedad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. Sentimientos de culpa | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4. Tensión motora | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5. Manierismos/posturas | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6. Depresión | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7. Enlentecimiento motor | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 8. Falta de colaboración | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 9. Pensamientos inusuales | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 10. Desorientación | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 11. Atención deficiente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 12. Ausencia de insight | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 13. Trastornos de la volición | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 14. Control deficiente de los impulsos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 15. Ensimismamiento | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 16. Evitación social activa | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Psitopatología general (PANSS-PG) | Puntuación directa: | | | | Percentil: | | |

ANEXO V. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL para la esquizofrenia (CGI-SCH)

I. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

¿Considerando su experiencia clínica total con pacientes con esquizofrenia, en qué grado ha estado enfermo el paciente durante la última semana?

| | Normal, enfermo | Minima-mente enfermo | Mediana-mente enfermo | Moderada-mente enfermo | Marcada-mente enfermo | Enfermedad grave | Entre los no pacientes más graves |
|---|-----------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------|
| C1. Síntomas POSITIVOS (p.e. alucinaciones, delirios, conducta bizarra o desorganización conceptual) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| C2. Síntomas NEGATIVOS (p.e. aplanamiento afectivo, abulia o anhedonia) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| C3. Síntomas DEPRESIVOS (p.e. tristeza, ánimo deprimido o desesperanza) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| C4. Síntomas COGNITIVOS (p.e. deterioro de la atención, concentración o memoria) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| C5. GRAVEDAD GLOBAL | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

II. GRADO DE CAMBIO

Comparado con la evaluación previa*, ¿cuánto ha cambiado el paciente? Evalúe la mejora independientemente de si es o no, en su juicio, debida totalmente al tratamiento?

| | Muchísimo Mejor | Mucho Mejor | Mínima-mente | Sin cambios peor | Mínima-mente | Mucho peor | Muchísimo peor | N/A |
|--|-----------------|-------------|--------------|------------------|--------------|------------|----------------|-----|
| 6 Síntomas POSITIVOS (p.e. alucinaciones, delirios, conducta bizarra, o desorganización conceptual) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 7. Síntomas NEGATIVOS (p.e. aplanamiento afectivo, abulia, alogia) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 8. Síntomas DEPRESIVOS (p.e. tristeza, ánimo depresivo o desesperanza) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 9. Síntomas COGNITIVOS (p.e. deterioro de la atención, concentración o memoria) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 10. GRAVEDAD GLOBAL | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |

ANEXO VI. ESCALA DE MORISKY-GREEN

- 1.** ¿Olvida alguna vez tomar los tratamientos para su tratar su enfermedad?
- 2.** ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- 3.** Cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?
- 4.** Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El paciente cumplidor responde: No/sí/no/no

ANEXO VII. CUESTIONARIO DE CREENCIAS SOBRE LA MEDICACIÓN (BMQ)

Cuestionario de Creencias sobre la Medicación –Específico. Sus Opiniones Sobre Los Medicamentos/Medicinas en General

No hay respuestas correctas ni incorrectas. Estamos interesados en sus opiniones personales. Nos gustaría que nos dijera sus opiniones sobre su tratamiento con medicamentos antipsicóticos. A continuación, aparece una lista de afirmaciones que otras personas han declarado sobre su tratamiento con estabilizadores del ánimo para su trastorno (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo). Por favor, señale en qué medida está de acuerdo o en desacuerdo con ellos marcando un círculo en el número de la casilla apropiada.

| | Totalmente en desacuerdo | En desacuerdo | Ni de acuerdo ni en desacuerdo | De acuerdo | Totalmente de acuerdo |
|--|--------------------------|---------------|--------------------------------|------------|-----------------------|
| 1. Los médicos utilizan demasiado medicamentos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. La mayoría de medicamentos crean adicción | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Los medicamentos hacen más mal que bien | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Todos los medicamentos son venenos (tóxicos) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Los médicos confían demasiado en los medicamentos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Si los médicos tuvieran más tiempo para lo pacientes recetarían menos medicamentos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Cuestionario de Creencias sobre la Medicación –Específico. Sus Opiniones sobre la Medicación.

No hay respuestas correctas ni incorrectas. Estamos interesados en sus opiniones personales. Nos gustaría que nos dijera sus opiniones sobre su tratamiento con medicamentos antipsicóticos. A continuación, aparece una lista de afirmaciones que otras personas han declarado sobre su tratamiento con antipsicóticos para su trastorno (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo). Por favor, señale en qué medida está de acuerdo o en desacuerdo con ellos marcando un círculo en el número de la casilla apropiada.

| | Totalmente en desacuerdo | En desacuerdo | Ni de acuerdo ni en desacuerdo | De acuerdo | Totalmente de acuerdo |
|--|--------------------------|---------------|--------------------------------|------------|-----------------------|
| 1. Actualmente mi salud depende de los medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Me preocupa tener que tomar medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Mi vida sería imposible sin medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de los medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Sin medicamentos antipsicóticos estaría muy enfermo/a | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Los medicamentos antipsicóticos son un misterio para mí | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. En el futuro mi salud dependerá de los medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Los medicamentos antipsicóticos trastornan mi vida | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de los medicamentos antipsicóticos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Los medicamentos antipsicóticos impiden que mi trastorno empeore | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

ANEXO VIII. VERSIÓN ESPAÑOLA DEL 9-ÍTEM CUESTIONARIO DE DECISIONES COMPARTIDAS (SDM-Q-9)

¿Por qué motivo acudió a su médico? (p. ej. con qué síntomas, diagnóstico, problema de salud)

¿Qué decisión se tomó? (p. ej. iniciar un tratamiento nuevo, seguir con el tratamiento previo, cambiar a otro tratamiento, finalizar el tratamiento)

Las siguientes afirmaciones están relacionadas con la experiencia que ha tenido en la consulta con su médico. Por favor, marque con una cruz su nivel de acuerdo o desacuerdo con estas afirmaciones.

| | Totalmente en desacuerdo | My en desacuerdo | Algo en desacuerdo | Algo de acuerdo | Muy de acuerdo | Totalmente de acuerdo |
|---|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| 1. Mi médico me dijo expresamente que debía tomarse una decisión | | | | | | |
| 2. Mi médico quería saber exactamente cómo me gustaría participar en la toma de decisiones | | | | | | |
| 3. Mi médico me informó de que existen distintas opciones de tratamiento para mi problema de salud | | | | | | |
| 4. Mi médico me explicó con exactitud las ventajas y desventajas de las distintas opciones de tratamiento | | | | | | |
| 5. Mi médico me ayudó a entender toda la información | | | | | | |
| 6. Mi médico me preguntó qué opción de tratamiento prefiero | | | | | | |
| 7. Mi médico y yo valoramos con detenimiento las distintas opciones de tratamiento | | | | | | |
| 8. Mi médico y yo elegimos juntos una opción de tratamiento | | | | | | |
| 9. Mi médico y yo llegamos a un acuerdo sobre el modo de proceder | | | | | | |

ANEXO IX. INVENTARIO DE ACTITUDES HACIA LA MEDICACIÓN (DAI)

PLANTILLA PARA PUNTUACIÓN DEL DAI-10

| | Verdadero | Falso |
|--|-----------|-------|
| 1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo | +1 | -1 |
| 2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación | -1 | +1 |
| 3. Tomo medicación por decisión mía | +1 | -1 |
| 4. La medicación hace que me sienta más relajado/a | +1 | -1 |
| 5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a | -1 | +1 |
| 6. Tomo medicación solo cuando estoy enfermo/a | -1 | +1 |
| 7. Me siento más normal con la medicación | +1 | -1 |
| 8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado/apor medicaciones | -1 | +1 |
| 9. Mis pensamientos son más claros con medicación | +1 | -1 |
| 10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo | +1 | -1 |

PUNTUACIÓN TOTAL (entre -10 y +10):.....

ANEXO X. VERSIÓN ESPAÑOLA DEL SCREENING PARA DETERIORO COGNITIVO EN PSIQUIATRÍA (SCIP)*Forma 3***1. Test de aprendizaje de palabras**

Lee la lista de palabras en un intervalo aproximado de 3 segundos por palabra. Apuntar el recuerdo. Repetir 3 veces más. Al finalizar el tercer intento el participante sabe que será preguntado por la lista más tarde:

| | Postre | Cara | Carta | Cama | Máquina | Leche | Casco | Marinero | Caballo | Clavo | Σ/10 | |
|---|--------|------|-------|------|---------|-------|-------|----------|---------|-------|------|--------|
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | Σ/30 = |

2. Test de repetición de consonantes

Lee cada conjunto de 3 letras. El sujeto debe contar hacia atrás desde el número que aparece en el inicio (#) durante los segundos que pone en la casilla de Demora para cada ítem, y luego recordar las letras. En cualquier orde es correcto:

| Estímulo | Inicio (#) | Demora (seg.) | Respuesta | | Estímulo | Inicio (#) | Demora (seg.) | Respuesta | |
|----------|------------|---------------|-----------|--|----------|------------|---------------|-----------|--------|
| D-L-H | | | | | Z-Q-M | 49 | 3 | | |
| M-S-R | | | | | B-X-K | 67 | 18 | | |
| P-H-Q | 39 | 9 | | | N-F-P | 128 | 9 | | |
| X-C-D | 177 | 18 | | | C-T-J | 40 | 3 | | Σ/24 = |

3. Teste de fluidez verbal

30 segundos para generar palabras que empiezan con cada letra:

| Estímulo | Respuesta | |
|----------|-----------|-----|
| F | | |
| R | | Σ = |

4. Aprendizaje diferido

Preguntar al sujeto por las letras que recuerde de la lista anterior. No repetir la lista:

| | Postre | Cara | Carta | Cama | Máquina | Leche | Casco | Marinero | Caballo | Clavo | Σ/10 | |
|---|--------|------|-------|------|---------|-------|-------|----------|---------|-------|------|-------------|
| 4 | | | | | | | | | | | | t4/t3 = 100 |

-----DOBLAR POR AQUÍ-----

5. Tarea de seguimiento visuomotor

Después de practicar con los ítems, tiene 30 segundos para completar de izquierda a derecha y de arriba a abajo la cuadrícula.

| | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| M | F | X | D | W | J |
| -- | ... | ... | ... | ... | ... |

| Practice | | | | | | Test | | | |
|----------|---|---|---|---|---|------|---|---|--------|
| W | D | X | J | M | F | X | M | W | |
| F | J | D | W | D | M | J | X | F | |
| M | X | J | W | D | F | X | J | F | |
| D | W | M | F | X | W | M | F | J | Σ/30 = |



ULPGC
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria