



**CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES
DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR MEDIANTE
MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA
Nuria Sierra Montalban**

ISBN:
Dipòsit Legal: T-1261-2011

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Nuria Sierra Montalbán

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS
INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E
INFERIOR MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

TESIS DOCTORAL

Directores de la tesis: Dr. Carles Llor Vilà
y Silvia Hernández Anadón

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

TARRAGONA

2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR
MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

Nuria Sierra Montalban

ISBN:/DL: T.1261-2011

El **Dr. Carles Llor Vilà**, profesor asociado de Patología General en la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona, y la **Dra. Silvia Hernández Anadón**, directores de la tesis doctoral

CERTIFICAN:

Que la doctoranda **Nuria Sierra Montalbán**, licenciada en Medicina y Cirugía, ha trabajado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada: *Cumplimiento del tratamiento antibiótico en las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior mediante monitorización electrónica*, y que puede ser presentada ante el tribunal correspondiente para obtener el grado de Doctor

Carles Llor Vilà

Silvia Hernández Anadón

Tarragona, a 23 de junio de 2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR
MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

Nuria Sierra Montalban

ISBN:/DL: T.1261-2011

A mi marido Aitor y a mis hijos Javier e Irache.

A mis padres y a mi hermano.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR
MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

Nuria Sierra Montalban

ISBN:/DL: T.1261-2011

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible realizarlo gracias a la ayuda de muchas personas, a las que quiero manifestar mi agradecimiento más sincero:

Al Dr. Carles Llor y la Dra. Silvia Hernández, por aceptar dirigir esta tesis y por mostrar gran interés, apoyo y buen criterio en la dirección de la tesis.

A los médicos de familia que me ayudaron a realizar el laborioso trabajo de campo del estudio.

A los médicos de familia de mi centro de salud, que me han apoyado en la realización de este trabajo.

A los pacientes incluidos en el estudio, y sin cuya ayuda no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Al laboratorio farmacéutico Glaxo-Smith-Kline, por facilitarnos la compra de MEMS en 2006 gracias a una beca GSK.

De nuevo a mis directores de tesis, por creer en mí y por inculcarme el interés por la investigación científica.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR
MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

Nuria Sierra Montalban

ISBN:/DL: T.1261-2011

RESUMEN

RESUMEN

Introducción. La adherencia terapéutica se define como la medida en la que los comportamientos del paciente coinciden con la prescripción médica. Para que un tratamiento sea beneficioso es importante que el paciente se lo tome correctamente. Por este motivo, el incumplimiento se ha estudiado mayoritariamente en las llamadas patologías crónicas, con tratamientos largos. En cambio, son pocos los estudios que se han hecho para analizar el cumplimiento en las enfermedades agudas, en este caso, con pautas antibióticas para infecciones de etiología supuestamente bacteriana.

Objetivo. Conocer el cumplimiento terapéutico del tratamiento antibiótico en las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, comparando distintas pautas antibióticas, tanto en duración como en número de tomas diarias.

Diseño. Estudio observacional y prospectivo en consultas de medicina de familia.

Ámbito de estudio. Población asignada a 5 cupos de dos centros de atención primaria, concretamente en los Centros de Salud Jaume I de Tarragona y Valls Urbà.

Sujetos. : Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con dos tipos de infecciones principalmente:

- Faringitis aguda de supuesta etiología estreptocócica, aquellos con tres o cuatro criterios de Centor (exudado amigdalario, ausencia de tos, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o historia de fiebre)
- Infección respiratoria baja no complicada de supuesta etiología bacteriana; es decir, tos y dos de los siguientes criterios: tos, presencia de esputo purulento, aumento de la disnea y/o aumento en el volumen de la expectoración.

Medidas e intervenciones. Los pacientes fueron tratados con los diferentes antibióticos incluidos previamente en los envases MEMS (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Suiza), que consistía en un contenedor de pastillas estándar y un tape que contenía un microprocesador que registraba la hora cada vez que el paciente abría el envase. El facultativo decidía el tratamiento antibiótico que debía administrarse. A los

pacientes se les solicitaba el consentimiento informado para participar en un estudio sobre el uso racional del antibiótico pero no se les comentaba el objetivo real del estudio hasta la visita final, en la que se les pedía que devolvieran el envase MEMS. Los datos contenidos en los microprocesadores eran transferidos al ordenador y procesados con el programa Power View v. 1.3.2 (Aardex Ltd). Se consideraron los siguientes parámetros de cumplimiento: comprimidos tomados, dosificación correcta y buen cumplimiento en al menos el 80% del curso del tratamiento. No se contabilizaron las múltiples aperturas del envase en un periodo de tiempo menor de 15 minutos. Se usaron pruebas no paramétricas y se efectuó un análisis de regresión logística considerando variable dependiente incumplimiento (menos del 80% de las tomas). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$.

Resultados. Se reclutaron 530 pacientes. De éstos, siete no retornaron el envase y dos más no dieron el consentimiento informado para participar en el estudio. De los 521 pacientes válidos para el análisis de adherencia, 276 presentaron infección del tracto respiratorio inferior y 196 faringitis. El porcentaje de comprimidos tomados fue de $81,4 \pm 18,5\%$ y $77,9 \pm 17,7\%$, respectivamente ($p < 0,01$). El porcentaje fue más alto entre los que tomaron antibióticos de una toma diaria ($94,6 \pm 12,1\%$), seguido de los de dos ($83 \pm 19,9\%$) y de tres ($74,5 \pm 18,1\%$; $p < 0,001$). Igualmente, tomaron al menos el 80% de las dosis el 87%, 72,3% y 49,1% de los pacientes, respectivamente ($p < 0,001$). El cumplimiento también empeoró con la duración de las pautas antibióticas. La dosis que más olvidaron los pacientes asignados a pautas de tres tomas diarias fue la del mediodía (49,1% de las dosis). Sólo el 20,6% de los pacientes con infecciones respiratorias bajas tomaron los antibióticos de 3 tomas diarias en intervalos de 8 ± 4 horas en al menos el 80% del curso del tratamiento. En el análisis multivariante, el incumplimiento se asoció con la presencia de efectos secundarios (OR: 3,6; IC95%: 1,5-9), número de tomas diarias (OR: 2,6; 1,9-3,7) y duración del tratamiento (OR: 1,3; 1-1,6).

Conclusiones. La adherencia al tratamiento antibiótico entre los pacientes con procesos infecciosos es baja en nuestro país, principalmente cuando se dan pautas antibióticas de tres y cuatro tomas diarias.

Palabras clave: Antibiótico, Adherencia, Cumplimiento, Infección respiratoria, Faringitis, Infección estreptocócica, Monitorización electrónica, RTIs.

RESUM

Introducció. L'adherència terapèutica es defineix con la mesura en què els comportaments dels pacients coincideixen amb la prescripció mèdica. Perquè un tractament obtingui benefici és important que el pacient se'l prengui correctament. Per això, l'incompliment s'ha estudiat majoritàriament en les anomenades patologies cròniques, en tractaments a llarg termini. En canvi, són pocs els estudis que s'han fet per analitzar el compliment de les malalties agudes, en aquest cas, amb pautes antibiòtiques per a infeccions d'etiologia suposadament bacteriana.

Objectiu. Conèixer el compliment terapèutic del tractament antibiòtic en les infeccions del tracte respiratori superior i inferior, comparant distintes pautes antibiòtiques, tant en durada com en nombre de preses diàries.

Disseny. Estudi observacional i prospectiu en consultes de medicina familiar.

Àmbit d'estudi. Població assignada a 5 contingents de dos centres d'atenció primària, concretament els Centres de Salut Jaume I de Tarragona i Valls Urbà.

Subjectes. : S'incloueren pacients majors de 18 anys amb dos tipus d'infeccions principalment:

- Faringitis aguda de suposada etiologia estreptocòccica, aquells amb tres o quatre criteris de Centor (exsudat amigdalari, absència de tos, adenopaties laterocervicals doloroses i/o història de febre)
- Infecció respiratòria baixa no complicada de suposada etiologia bacteriana; és a dir, tos i dos dels següents criteris: tos, presència d'esput purulent, augment de la dispnea i/o augment en el volum de l'expectoració.

Mesuraments i intervencions. Els pacients foren tractats amb els diferents antibiòtics inclosos prèviament en els envasos MEMS (*Medication Event Monitoring System*, Aardex Ltd, Zug, Suïssa), que consistien en un contenidor de pastilles estàndard i un tap que contenia un microprocessador que enregistrava l'hora cada cop que el pacient obria l'envàs. El facultatiu fóra el que decidia el tractament antibiòtic que s'havia

d'administrar. Als pacients se'ls demanà el consentiment informat per participar en un estudi sobre l'ús racional de l'antibiòtic però no se'ls comentà l'objectiu real de l'estudi fins a la visita final i se'ls demanà que retornessin l'envàs MEMS un cop finalitzessin el tractament. Les dades contingudes en els microprocessadors foren transferides a l'ordinador i processades amb el programa Power View v. 1.3.2 (Aardex Ltd). Es van considerar els següents paràmetres de compliment: comprimits presos, dosificació correcta i bon compliment en almenys el 80% del curs del tractament. No es comptabilitzaren les múltiples obertures de l'envàs en un període menor de 15 minuts. S'utilitzaren proves no paramètriques i es va fer una anàlisi de regressió logística considerant variable dependent incompliment (menys del 80% de les preses). Es van considerar diferències estadísticament significatives quan $p < 0,05$.

Resultats. Es van reclutar 530 pacients. D'aquests, 7 no van tornar l'envàs i dos més no donaren el consentiment informat per participar a l'estudi. Dels 521 pacients vàlids per a l'anàlisi d'adherència, 276 presentaren infecció del tracte respiratori inferior i 196 faringitis. El percentatge de comprimits presos va ser de $81,4 \pm 18,5\%$ i $77,9 \pm 17,7$, respectivament ($p < 0,01$). El percentatge va ser més alt entre els que prengueren antibiòtics d'una presa diària ($94,6 \pm 12,1\%$), seguit dels de dos ($83 \pm 19,9\%$) i de tres ($74,5 \pm 18,1\%$; $p < 0,001$). Semblantment, van prendre almenys el 80% de les dosis el 87%, 72,3% i 49,1% dels pacients, respectivament ($p < 0,001$). El compliment també emiïjorà amb la durada de les pautes antibiòtiques. La dosi que més obiladaren els pacientes assignats a pautes de tres preses diàries va ser la del migdia (49,1% de les dosis). Només el 20,6% dels pacients amb infeccions respiratòries baixes prengueren els antibiòtics de 3 preses diàries en intervals de 8 ± 4 hores en almenys el 80% del curs del tractament. En l'anàlisi multivariant, l'incompliment es va associar amb la presència d'efectes secundaris (OR: 3,6; IC95%: 1,5-9), nombre de preses diàries (OR: 2,6; 1,9-3,7) i durada del tactament (OR: 1,3; 1-1,6).

Conclusions. L'adherència al tractament antibiòtic entre els pacients amb procesos infecciosos és baix en el nostre país, sobretot quan es donen pautes antibiòtiques de tres i quatre preses diàries.

Mots clau. Antibiòtic, Adherència, Compliment, Infecció respiratòria, Faringitis, Infecció estreptocòcica, Monitoratge Electrònic.

SUMMARY

Background. Many studies have been performed on therapeutic compliance in chronic diseases but not in acute processes such as infectious diseases. Poor compliance with antibiotic regimens has been identified as a major cause of treatment failure, resulting in poor clinical outcomes. There is a great reason to assess the drug-adherence in acute pathologies like non-complicated infections with suspected bacterial aetiology.

Aim. To assess the drug-adherence to antibiotic therapy observed among patients with non-complicated respiratory tract infectious diseases and treated with different antibiotic regimens.

Design. We performed a prospective and observational study in primary care offices.

Setting of the study. This study was carried out in five general practices in the Primary Healthcare Centres Jaume I in Tarragona and Valls Urbà.

Subjects. Outpatients aged 18 or more with two types of infection mainly:

- Suspected bacterial aetiology of pharynx (Streptococcal infection) with three or four Centor's criteria - tonsillar exudate, no cough, laterocervical painful lymphadenopathy and/or fever –
- Suspected bacterial non-complicated lower respiratory tract infection, i.e. with cough as the main symptom and at least two of the following signs or symptoms: an increase in sputum volume, sputum purulence, chest pain and/or worsening of dyspnoea.

Measurements and interventions. Patient adherence was assessed with electronic monitoring or MEMS (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Switzerland). The MEMS consists of a standard container for tablets with a screw top inside which an electronic microcircuit is placed (that records the times that it is opened).

The physicians decided which antibiotic treatment was to be administered. The patients gave informed consent to participate in a study on the rational use of antibiotics, but were not informed at this time about the future assessment of compliance to avoid bias

in the results. When they returned to the clinic, compliance as evaluated and the patients were fully informed about the results and permission was requested to include these data anonymously in the current report. The data contained in the microprocessors were transferred to computer and processed with the PowerView program v. 1.3.2. (Aardex Ltd). The compliance outcome parameters considered were taking compliance, correct dosing, and good timing compliance during at least 80% of the antibiotic course. Multiple openings of the container within a period of <15 min were not counted. The study variables were analysed descriptively before applying non-parametric tests and a logistic multivariable analysis was carried out considering dependent variable nonadherence –less than 80% of the pills taken-, with differences being considered as statistically significant with a $p < 0,05$.

Results. A total of 530 patients were enrolled. Seven patients did not return the container and two more refused to give informed consent. Out of the 521 patients considered valid for adherence analysis, 176 presented lower respiratory tract infection and 196 pharyngitis. The mean of doses taken was $81.4 \pm 18.5\%$ and 77.9 ± 17.7 , respectively ($p < 0.01$). The percentage was higher among those patients assigned to once-daily regimens ($94.6 \pm 12.1\%$), followed by twice-daily ($83 \pm 19.9\%$) and thrice-daily ($74.5 \pm 18.1\%$; $p < 0,001$). Similarly, at least 80% of the doses were taken by 87%, 72.3%, and 49.1% of the patients, respectively ($p < 0.001$). The longer the duration of the antibiotic courses the worse was the adherence. The most forgotten dose by the patients assigned to thrice-daily antibiotic regimens corresponded with that of the afternoon (49.1% of the doses). Only 20.6% of patients with lower respiratory tract infections assigned to thrice-daily antibiotic regimens took the drugs every 8 ± 4 hours at least 80% of the whole antibiotic course. In the multivariable analysis, nonadherence was associated with the presence of side effects (OR: 3.6; 95%CI: 1.5-9), number of daily taking (OR: 2.6; 1.9-3.7) and length of treatment (OR: 1.3; 1-1.6).

Conclusions. The adherence rate to antibiotic therapy was low among patients with respiratory tract infections in our country, mainly when patients are given antibiotic regimens that have to be administered thrice or four times per day.

Key words. Antibiotic, Adherence, Compliance, Respiratory tract infection, Pharyngitis, Streptococcal infection, Electronic monitoring.

LISTADO DE ABREVIATURAS

MEMS: *Medication Event Monitoring System*, contenedor estándar para medicamento, con tapa, la cual alberga un microchip electrónico.

b.i.d.: *bis in die*, pauta antibiótica de dos tomas diarias.

t.i.d.: *ter in die*, pauta antibiótica de tres tomas diarias

q.i.d.: *quattro in die*, pauta antibiótica de cuatro tomas diarias.

RTI: *respiratory tract infections*, infecciones del tracto respiratorio.

ÍNDICE

RESUMEN.....	<i>i</i>
RESUMEN	iii
RESUM	v
SUMMARY	vii
LISTADO DE ABREVIATURAS	ix
INTRODUCCIÓN	1
Definición del cumplimiento terapéutico.....	4
Métodos para medir el cumplimiento.....	5
1) Métodos directos	6
2) Métodos indirectos	7
El incumplimiento en las patologías agudas.....	14
Consecuencias del incumplimiento terapéutico	16
JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	21
OBJETIVOS.....	25
Objetivos principales	27
Objetivos secundarios	27
METODOLOGÍA.....	29
Diseño	31
Sujetos a estudiar	31
VARIABLES	32
Plan de análisis.....	33
RESULTADOS	35
Publicaciones generadas	37
Artículos publicados	39
DISCUSIÓN	65
CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFÍA.....	77
ANEXO.....	85
Comunicación científica derivada del estudio y presentada en un Congreso biomédico internacional.....	87

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR
MEDIANTE MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA

Nuria Sierra Montalban

ISBN:/DL: T.1261-2011

INTRODUCCIÓN

El cumplimiento lo han abordado muchos autores, probablemente uno de los que más ha trabajado sobre ello es Haynes; según este autor, el cumplimiento terapéutico es la medida en que los comportamientos del paciente coinciden con la prescripción médica, en términos de: tomar la medicación, seguir las dietas y realizar cambios en el estilo de vida. Haynes y Sackett, tras hacer una revisión sobre el cumplimiento en 250 enfermedades, señalaron que se expresa con la regla de los tercios: un tercio de los enfermos toma la medicación tal como se ha prescrito, otro tercio sólo algunas veces y el tercio restante casi nunca²⁷. Además, mucha bibliografía científica demuestra que la tasa de cumplimiento de las terapias en las enfermedades crónicas es baja, y más aún el cumplimiento de los cambios dietéticos o la adopción de estilos de vida saludables. Es evidente que cualquier actuación terapéutica, por eficaz que sea, pierde sus efectos beneficiosos si el enfermo no la realiza de forma correcta.

Esto hace que el incumplimiento sea un gran problema, principalmente en aquellas enfermedades que requieren un tratamiento prolongado. El cumplimiento es clave para conseguir buenos resultados, por ello, debe tomarse correctamente. El incumplimiento limita la eficacia de las actividades clínicas o sanitarias, hace que los recursos utilizados siembren resultados pobres, así como que se aumenten los costes de la actividad sanitaria. De hecho, el incumplimiento conduce a un aumento de la morbimortalidad de las enfermedades y a que se frustren las expectativas del médico y el enfermo con respecto al logro de metas terapéuticas satisfactorias.

Es imprescindible medir el cumplimiento. Blackwell², en los años 70 acuñó una frase muy importante que sensibilizó a los médicos sobre el cumplimiento de sus pacientes: “Mucho tiempo, esfuerzo y dinero se invierten para investigar nuevos medicamentos, pero nadie se preocupa si el paciente los toma o no”. La comunidad científica ha definido la importancia de cuantificar el cumplimiento, primero para constatar que existe un problema prevalente; segundo, para intentar identificar a los enfermos no cumplidores; y por último, para poner en marcha estrategias de intervención que cambien esta situación.

Definición del cumplimiento terapéutico

En ocasiones, refiriéndose al cumplimiento terapéutico, se usan los términos de observancia, adherencia, adaptabilidad o alianza terapéutica. Se define no sólo como el hecho de seguir la pauta de tratamiento prescrita sino que implica también su seguimiento, asistencia a visitas concertadas, participación en programas de salud, adaptación a algunas dietas, cambios del estilo de vida, y la modificación de hábitos nocivos para la salud. Algunos autores consideran que la palabra “cumplimiento” es inadecuada, ya que refleja un cierto paternalismo, otorgando al paciente un papel pasivo. Otros autores van más allá e indican que la palabra cumplimiento tiene connotaciones negativas, ya que sugiere ceder y someterse a las prescripciones de los médicos²¹. Por tanto, podríamos sustituir esta palabra por “adhesión” o “adherencia”, que lleva implícita una participación voluntaria del paciente, con todas las consecuencias que comporta. De todas maneras, sigue siendo el término “cumplimiento” el más usado en la práctica clínica.

El término cumplimiento supone que el paciente entiende las necesidades del tratamiento. Galperin¹⁹ lo define como la medida en que el paciente responde a las indicaciones médicas y “las interioriza, las hace suyas”, existiendo diferentes motivaciones que impliquen los grados de adhesión a las diferentes indicaciones.

Existen diferentes formas de incumplimiento, bien por abuso o por omisión; el segundo caso puede deberse al abandono, a la toma ocasional o al uso esporádico de la medicación. Según la voluntad del paciente, el incumplimiento puede ser voluntario o involuntario. Las causas más frecuentes del voluntario es creer que la medicación es excesiva, o por presentar reacciones adversas, por falta de mejora subjetiva, sentimiento de mejoría o de haberse curado, creer que la medicación prescrita es insuficiente y decide aumentar la dosis por iniciativa propia. El incumplimiento razonado es otra forma de incumplimiento voluntario en el que no se cumple la prescripción para no sufrir las consecuencias adversas que supuestamente podría ocasionar. Es importante tener en cuenta que no se considera incumplimiento el hecho de que exista una comprensión incorrecta por parte del paciente de las indicaciones dadas por parte del profesional sanitario.

La forma de determinar en qué medida se produce el incumplimiento es difícil de establecer, ya que son muchos los factores que influyen en su evaluación. Entre estas cabe destacar la metodología del estudio, las características de la muestra, la selección de los pacientes a estudiar, el problema de salud o patología a tratar, las características del tratamiento, el lugar de administración del tratamiento, el seguimiento de los pacientes, entre otros.

La importancia del cumplimiento terapéutico referida a los fármacos es tal que, por excelente que esta sea, no es posible conseguir una adecuada respuesta terapéutica si los pacientes no toman la medicación correctamente; por tanto, el cumplimiento es un pilar imprescindible para que la supuesta eficacia de un medicamento (en condiciones ideales de un ensayo clínico) se transforme en efectividad (en condiciones reales) en su aplicación clínica. De hecho, no puede realizarse ningún estudio sobre la eficacia de los fármacos si no existe la garantía de que el enfermo se los toma.

Métodos para medir el cumplimiento

Hay muchas maneras para evaluar el cumplimiento terapéutico. Unos métodos son directos y otros indirectos. Los directos se basan en la monitorización de las concentraciones del fármaco y, por tanto, son muy difíciles de llevar a cabo y muy caros. Los indirectos, mucho más usados, habitualmente infravaloran el cumplimiento real. De éstos, los métodos más exactos son el recuento de comprimidos efectuado por sorpresa en el domicilio del paciente y la monitorización electrónica.

El cumplimiento es complejo por la cantidad de factores que influyen en él. Además de cuantificarlo, interesa conocer los factores implicados; por eso sería ideal conseguir un método que permita valorar todos los aspectos del cumplimiento, y además que sea sencillo para poder usarlo de forma rutinaria en la consulta de atención primaria.

1) Métodos directos

Utilizados para valorar el cumplimiento de las terapias farmacológicas. Se basan en la determinación del fármaco o sus metabolitos en algún fluido biológico del enfermo, normalmente sangre y/u orina. Se considera que su presencia constata que el medicamento se ha ingerido. Este método exige disponer de métodos de detección adecuados y conocer la farmacocinética del medicamento.

Este tipo de métodos son objetivos y muy específicos. Si se usan, se obtienen índices de cumplimiento mayores que con los métodos indirectos, pero presentan más inconvenientes que ventajas. A menudo se trata de métodos demasiado sofisticados y caros, que precisan de técnicas apropiadas para cada fármaco, personal dedicado e instruido en ellas, teniendo en cuenta que algunas pruebas son difíciles de analizar y de interpretar. Además, habitualmente, estos métodos informan exclusivamente sobre la última ingesta de medicamento realizada (la que se determina). Por ello, se puede calificar como buen cumplidor a un paciente que sólo ha tomado la dosis precisa en el momento de la recogida de la muestra, y quizás no haya cumplimentado correctamente otras tomas previas. Por el contrario, puede catalogarse como mal cumplidor aquel paciente que simplemente no haya tomado la medicación correspondiente a la última toma (que corresponda con la que se analiza), a pesar de que sí haya tomado rigurosamente las tomas anteriores.

Como vemos, son métodos inalcanzables para la práctica diaria en atención primaria, por su complejidad, su coste, y sus limitaciones. Si estas técnicas se realizan a menudo pueden ser incómodas para los pacientes, además de influir en su comportamiento respecto al cumplimiento (el hecho de realizar estas pruebas alerta al paciente de que se le controla). Además son muy influenciados según la vía de administración y el horario, así como por la presencia de otros medicamentos o alimentos. No obstante, si se usan adecuadamente, sobretodo con fármacos de vida media o larga (por ejemplo la digoxina, fenitoína, ácido valproico o litio), permiten valorar el cumplimiento y además ajustar la prescripción para conseguir rangos terapéuticos óptimos. Existen otros métodos directos como son la terapia de observación directa, pero no se utilizan en atención primaria.

2) Métodos indirectos

Son métodos sencillos, baratos, que reflejan en mayor o menor grado la conducta del enfermo y son los más útiles en la práctica clínica; sin embargo, tienen el inconveniente de no ser objetivos y sobreestiman el cumplimiento con lo que identifican sólo a parte de los malos cumplidores. Los más conocidos y empleados son:

Juicio clínico del médico: suponen una estimación que el médico hace sobre el cumplimiento del enfermo en base al conocimiento previo del mismo. En general, los médicos tienden a sobreestimar el grado de cumplimiento de los pacientes y éstos lo engañan de forma más o menos consciente sobre su nivel de cumplimentación, tal vez porque creen que la imagen de buen cumplidor hará que sea mejor aceptado. Ya Hipócrates señalaba en uno de sus aforismos que el enfermo miente a menudo cuando se le pregunta y no dice la verdad para proteger la relación médico/paciente. Varios estudios demuestran que este método es tan inexacto como si las valoraciones del cumplimiento de cada paciente se realizaran al azar.¹⁴

Asistencia a citas: Se estima que la ausencia a citas concertadas para el seguimiento de los pacientes es una de las formas más frecuentes y graves de no cumplimiento y tiende a asumirse que quienes no acuden a ellas, raramente cumplen cualquier otra indicación terapéutica, aunque esto no ha sido demostrado. Tienen el inconveniente de que no aporta información acerca del motivo de las mismas, que sería interesante conocer. Por otra parte, la asistencia a las citas concertadas no asegura una buena cumplimentación de las otras indicaciones terapéuticas.

Ir a la farmacia a retirar la medicación: Es una forma indirecta de saber si el paciente se toma o no la medicación. Actualmente este proceso es fiable por la generalización de la receta electrónica en el territorio, pero el hecho de que el paciente retire la medicación no implica que se la tome realmente.

Valoración de la respuesta clínica alcanzada: El resultado terapéutico puede considerarse la expresión del cumplimiento cuando hay una relación estrecha entre esta adherencia terapéutica y el efecto deseado, si sabemos que la toma del medicamento a las dosis prescritas permite la curación o el control en todos los pacientes a quienes se administra. Los problemas surgen cuando, como es frecuente, los tratamientos pueden ser sólo parcialmente eficaces. Este método indirecto no sirve pues para monitorizar el cumplimiento de las infecciones respiratorias, ya que la gran mayoría se autolimitan tanto si se toman como si no se toman los antibióticos.

Valoración de los efectos secundarios: La mayor parte de medicamentos tienen efectos secundarios, que no siempre son nocivos, pero cuya presencia es un marcador de que el paciente los tomó; ejemplo clásico de la bradicardia con la toma de fármacos betabloqueantes o la aparición de coloración rojiza en la orina por la toma de rifampicina o las heces oscuras con la toma de hierro. Si estos efectos no aparecen se infiere que existe un mal cumplimiento. El método tiene el inconveniente de que no son demasiadas las situaciones en que esta sencilla valoración puede realizarse; por otra parte, la relación entre la toma y los efectos secundarios puede ser tenue o en determinados casos el efecto parece causado por el hecho de estar medicado (efecto placebo) más que por la propia medicación.

Entrevistas clínicas: Estos métodos miden el cumplimiento basándose en la información que aporta el paciente, o a partir de hechos o circunstancias que se relacionan con el cumplimiento. Suelen ser métodos sencillos y baratos, por lo que son los más usados si debemos valorar el cumplimiento en una población amplia. El principal inconveniente es que la información utilizada proviene normalmente del propio enfermo, de sus familiares o del médico, por lo que son poco objetivos. En general, se tiende a sobrevalorar el cumplimiento, ya que los pacientes suelen admitir que cumplen mejor de lo que realmente hacen, porque piensan que generando una imagen de buen cumplidor hará que la relación médico-paciente sea mejor.

De todos los tests el más conocido es el test de cumplimiento autocomunicado o test de Haynes-Sackett. Esta técnica se basa en preguntar al enfermo sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento. Consta de 2 partes; en la primera, se evita interrogar de forma directa al paciente sobre la toma de medicación, se intenta crear un ambiente adecuado de conversación y se le comenta al paciente la dificultad de los enfermos para

tomar la medicación mediante la siguiente frase: «la mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos»; posteriormente, en la segunda parte del test se realiza la siguiente pregunta: «¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?». Si la respuesta es afirmativa, el paciente es incumplidor, será un método fiable y podrán utilizarse las medidas o intervenciones que se consideren necesarias. Si responde que no, es posible que no diga la verdad por diversas causas⁴⁵. Otro test es el de la comprobación fingida o *bogus pipeline*, que consiste en solicitar al paciente que traiga una muestra de orina, indicándole que es para calcular en ella la cantidad del medicamento tomado. Si el paciente ofrece dificultades para su realización y manifiesta que no toma la medicación se trata de un paciente incumplidor.

Recuento de comprimidos: El método del recuento de la medicación se basa en contar la medicación que queda en el envase prescrito (que el paciente aporta en una visita de seguimiento, o que nosotros vemos en una visita por sorpresa en el domicilio del paciente). Conociendo la fecha de inicio se puede calcular el número de comprimidos que ha tomado y calcular el porcentaje que representa sobre lo realmente prescrito, siguiendo la fórmula siguiente:

$$\text{Tanto Por ciento cumplimiento} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de comprimidos tomados}}{\text{N}^{\circ} \text{ de comprimidos prescritos}} \times 100$$

Se considera que un paciente es buen cumplidor cuando toma entre el 80 y el 110% del tratamiento. Por lo tanto, un paciente es hipercumplimentador si ha tomado más del 110% prescrito, e hipocumplimentador si ha tomado menos del 80% del tratamiento prescrito. Hay otros autores que consideran que un cumplimiento por debajo del 95% debe considerarse malo, por ejemplo, con el tratamiento antirretroviral.

Probablemente es el método indirecto más usado, y uno de los mejores, ya que sus indicadores de validez se aproximan a los métodos directos. A pesar de ello, sigue sobrevalorando en mayor o menor medida el cumplimiento real. Llevarlo a la práctica es sencillo, pero precisa tener en cuenta:

Premisas a tener en cuenta en el recuento de medicación:

- Saber la fecha exacta de inicio del tratamiento.
- Que el enfermo disponga de un número de pastillas superior al que presumiblemente consumirá hasta la fecha de control o recuento, y que, por tanto, le deben ser prescritos.
- Disponer del envase en el momento del recuento. Esto obliga a decirle al paciente que traiga el envase el día de control.

El método es sencillo, objetivo, pero tiene una serie de limitaciones que hace falta tener en cuenta. Las limitaciones principales son las siguientes:

- Se da por hecho que las pastillas ausentes del envase han sido consumidas por el paciente, cosa que puede no ser cierta. A veces hay pérdidas o si el medicamento es de uso relativamente frecuente como el paracetamol, puede ser que haya sido consumido por otras personas próximas al enfermo. Si el enfermo toma conciencia de que le están controlando y quiere ser bien valorado por el médico, puede eliminar voluntariamente pastillas del envase. O simplemente, pueden haber caído al suelo y perderse.
- Puede que no se disponga del envase el día del recuento, cosa que imposibilita la valoración; muchas veces, en estas situaciones se asume que el paciente es potencialmente incumplidor.
- El método confirma globalmente cómo se ha realizado el cumplimiento en un periodo de tiempo aislado, pero no sobre la forma del incumplimiento.
- Su repetición facilita que el enfermo sospeche que está siendo controlado.
- El envase puede perderse o no aportarlo el día del control por olvido.
- En algunos países en los que la medicación está cuantificada, puede existir un error del farmacéutico al facilitar el número de comprimidos.

El método sobrevalora la cumplimentación y se puede intentar perfeccionar. Probablemente lo mejor sería relizar el recuento de pastillas por sorpresa, incluso en el domicilio del paciente. De esta manera, se aproximaría más al cumplimiento real. Otras

veces, pueden utilizarse llamadas telefónicas y pedir al paciente que realice él mismo el recuento, o utilizar métodos de alarma que avisen que debe tomar la medicación.

Si debe repetirse y no es oportuno que el paciente se de cuenta de que está siendo controlado, se le solicita que traiga el envase con el propósito de verificar la fecha de caducidad o el estado de conservación de la medicación. A este método se le considera un tipo intermedio entre los directos e indirectos y es habitualmente un procedimiento estándar (estándar oro) para el cálculo de los indicadores de validez de otros métodos indirectos.

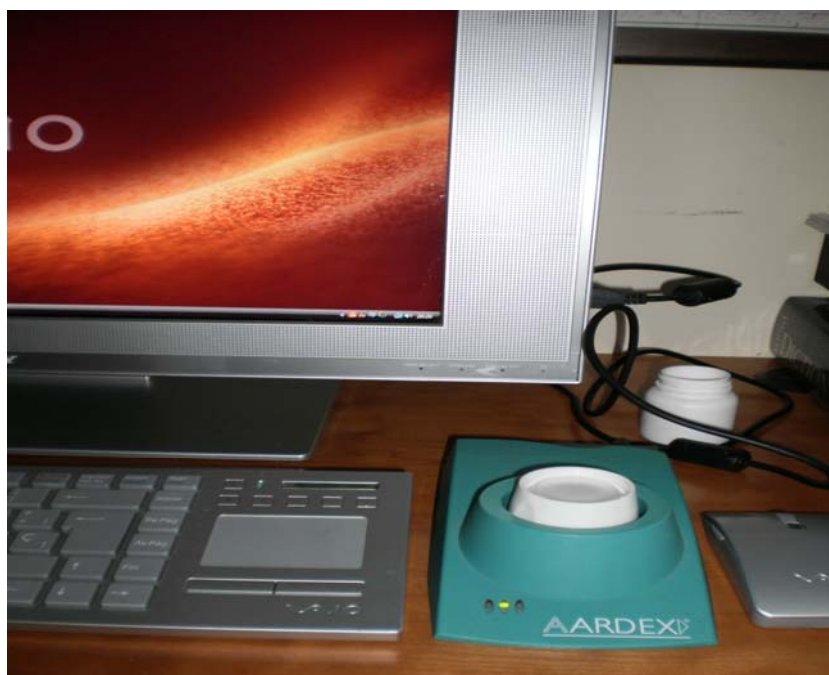
MEMS: monitorización electrónica: Según una revisión reciente publicada en la revista *New England Journal of Medicine*, Osterberg y Blaschke³⁹ afirman que se trata del método indirecto más exacto y además tiene la ventaja sobre otros métodos que permite conocer el comportamiento de toma del medicamento por parte del paciente.

Estos monitores (MEMS) son un contenedor en el que se introduce el tratamiento a tomar, que incorpora una tapa que alberga un microprocesador que registra todas las veces que se abre. Se acepta que cada vez que se abre el recipiente es para retirar y tomar un comprimido. Este sistema ofrece una información puntual de cómo se toma realmente la medicación. Es un procedimiento costoso pero más exacto para evaluar el cumplimiento, ya que informa sobre la hora exacta a la que el paciente abre el envase; este hecho es importante, si tenemos en cuenta que la efectividad de la mayoría de tratamientos antibióticos dependen del tiempo en que la concentración del fármaco se sitúa por encima de la concentración mínima inhibitoria entre intervalos de dosis.

El buen cumplimiento de las dosis no es siempre en un horario satisfactorio, como observó Favre et al¹⁸ en un estudio que reseña este aspecto del cumplimiento terapéutico. En este estudio se usa un régimen de 2 dosis diarias, y observaron que los pacientes solían abrir el envase el número de veces recomendado, pero sólo un 32,6% de los casos lo hacían en un intervalo de 12 ± 1 hora. Utilizando este método, se ha visto que hay diferencias sobre el cumplimiento terapéutico entre los países, se cumple mejor el tratamiento en ciertos países, entre los que no se encuentra España, donde se documenta una tasa mayor de incumplidores⁴⁰.

Este método tiene algunas limitaciones, la más importante es el elevado precio de los aparatos, por lo que a menudo se usan sólo en estudios de investigación; además otra limitación es que el hecho de que el paciente abra el MEMS no garantiza que se tome la medicación. A pesar de estas limitaciones, con estos monitores se han podido entender mejor los diferentes tipos de incumplimiento. En los estudios sobre el cumplimiento en las enfermedades crónicas se ha descubierto que los pacientes suelen hacer unas “vacaciones terapéuticas”, dejando de tomar la medicación durante 2 ó 3 días, y reanudándola después de repente. En estudios de cumplimiento realizados con MEMS en pacientes con tratamiento farmacológico por hipertensión, Urquhart⁵² demostró que el 30% de los pacientes sólo toman del 40 al 80% de las dosis prescritas. Si el intervalo entre las consultas es de 60 a 90 días, un 20% de ellos pasan de 2 a 4 días al mes sin medicación (vacaciones o claudicación terapéutica) y casi todos están más de un día sin tomar la medicación, con inicio y final brusco. También se ha detectado el llamado “cumplimiento de bata blanca”. Este concepto explica que existe mejor cumplimiento los días que preceden o siguen a una visita médica. Por otro lado, el hecho de usar el monitor electrónico influye directamente en las condiciones de la prueba, el llamado efecto Hawthorne (se obtiene una respuesta inducida por parte de los pacientes al tener conocimiento de que están siendo estudiados).

En la figura se muestra un ejemplo de MEMS.



Ventajas e inconvenientes de los métodos para medir el cumplimiento

Métodos	Ventajas	Inconvenientes
Directos		
Terapia de observación directa	El más exacto	Los pacientes pueden esconder comprimidos en la boca y luego tirarlos. Impracticable en la consulta
Medida del nivel de un fármaco o metabolito en sangre u orina	Objetivo	Puede dar falsa impresión de cumplimiento las variaciones en el metabolismo y el “cumplimiento de bata blanca”. Caro
Métodos indirectos		
Entrevistas clínicas	Simple, baratos; son los métodos más útiles en la práctica diaria	Susceptible a errores que aumenta con el tiempo entre visitas. Los pacientes pueden engañar
Recuento de comprimidos	Objetivo, cuantificable y fácil de realizar	Los pacientes pueden alterar fácilmente los datos (por ejemplo, tirar los comprimidos a la basura)
Retirar medicamentos en las farmacias	Objetivo, fácil para obtener los datos	Que se retire de la farmacia un medicamento no significa que se consuma
Valoración de la respuesta clínica	Simple, generalmente fácil de usar	Otros factores distintos del cumplimiento pueden afectar la respuesta clínica
Monitores electrónicos	Precisos, los resultados se cuantifican fácilmente, se puede observar el comportamiento de la toma de medicación	Caros, requiere otra visita para que el paciente devuelva el envase, se requiere de un software apropiado
Valoración de efectos secundarios	A menudo fáciles de realizar	El efecto puede estar ausente por otras razones (absorción deficiente, metabolismo aumentado, falta de respuesta, etc.)

El incumplimiento en las patologías agudas

El incumplimiento se ha estudiado mayoritariamente en las llamadas patologías crónicas, con tratamientos prolongados. En cambio, son pocos los estudios que se han hecho para analizar el cumplimiento del tratamiento en las patologías agudas, en este caso, con pautas antibióticas para infecciones de supuesta etiología bacteriana²⁶. Desde una perspectiva comunitaria, se ha comprobado que el incumplimiento terapéutico favorece la emergencia de resistencias bacterianas⁵⁴. Además, en más de la mitad de los casos, los pacientes abandonan el tratamiento antibiótico en el domicilio una vez que se encuentran mejor, favoreciendo de esta manera la automedicación para procesos similares en un futuro³³.

Al contrario de lo que se cree, factores como el sexo, la edad, el nivel de conocimientos o de educación, el régimen de farmacia (activo o pensionista) no influye en el grado de cumplimiento. En cambio, sí se ha demostrado que influye el número de dosis diarias y la duración del tratamiento. Urquhart, a partir de una revisión exhaustiva de estudios sobre cumplimiento, observó pocas diferencias entre el grado de cumplimiento con pautas de una o dos dosis diarias al día, pero sí mucha diferencia entre éstas y la pauta de 3 tomas diarias⁵⁴. Estos mismos hallazgos se observaron en otros estudios⁸.

Muchos factores contribuyen al no cumplimiento de la terapia antibiótica de los pacientes: coste del tratamiento, el tipo de formulación, un rápido alivio de los síntomas, olvidos, efectos secundarios, creencias de los pacientes^{4,31,41}. De todos modos, parece haber una regla y es que a menos tomas, mejor cumplimiento^{8,22}.

Con antibióticos, vale la pena citar el estudio reciente realizado por Kardas y Cals^{30,6}, que observaron cómo las pautas antibióticas que se administran una vez al día se asocian a un mejor cumplimiento que las pautas de dos tomas diarias en las exacerbaciones de la bronquitis crónica. No obstante, en su estudio, a pesar de que se usaban recipientes de monitorización electrónica, se explicaba a los pacientes el objetivo real del estudio, influyendo así en el comportamiento de los pacientes en la toma de los antibióticos.

Otro artículo de Kardas³² confirma que a pesar de las expectativas de los médicos, el incumplimiento es común en las terapias antibióticas cortas administradas en infecciones del tracto respiratorio inferior (RTIs). Este fenómeno tiene implicaciones prácticas profundas, porque conduce a un manejo inefectivo de las infecciones, el deterioro de la salud de los pacientes, ingresos hospitalarios, costes adicionales y la emergencia de resistencias antibióticas por parte de los microorganismos. Este artículo revisa los métodos de medida del cumplimiento de terapias antibióticas basándose en el manejo de las RTIs y de las búsquedas realizadas. Se analizaron los factores que influyen en el incumplimiento, y se objetiva que la influencia de la frecuencia de dosis en el cumplimiento es importante, observando que una dosis diaria alcanza casi el 100% de tasas de cumplimiento. Varias medicaciones tienen presentación de una dosis diaria, y sería interesante utilizarlas para conseguir aumentar el cumplimiento.

Un estudio de Heather et al²⁹ llega a la conclusión de que los métodos actuales para aumentar la adherencia a la medicación en las patologías crónicas es muy complejo, de un trabajo intensivo, y no previsiblemente efectivas. La mayoría de los beneficios de las medicaciones no se pueden conseguir con los índices actuales de adherencia; así mismo, muchos estudios innovadores están dirigidos a ayudar a los pacientes a seguir las prescripciones médicas necesarias.

Con ánimo de indagar en el comportamiento de los pacientes al tener que tomar un tratamiento antibiótico, Pérez-Gorricho⁴², realizó un estudio con pacientes de toda Europa, para determinar las actitudes de los pacientes, las expectativas y el comportamiento en el manejo antibiótico de las infecciones respiratorias leve-moderadas. Observó la percepción de los pacientes sobre la eficacia de los tratamientos según: a) duración de las pautas (consideran menos eficaces las pautas largas), b) tiempo de inicio de la mejoría de los síntomas y c) el tiempo para completar la resolución de los síntomas. Se seleccionó la azitromicina como la “pauta antibiótica más corta” para las infecciones más comunes. Los resultados demostraron que por ser de una dosis diaria y de pauta corta en el tiempo, el tratamiento se percibe como más eficaz que las pautas antibióticas más largas, y además, el paciente tiene mejores expectativas en la terapia. Esta percepción de eficacia con las pautas antibióticas cortas también se correlaciona con la satisfacción en el manejo por parte del médico y con el

cumplimiento del tratamiento. Estos hallazgos son importantes para el médico para el manejo de los pacientes con infecciones respiratorias leves-moderadas.

Consecuencias del incumplimiento terapéutico

El cumplimiento estricto del tratamiento es crucial para el éxito terapéutico¹⁸. Sin embargo, aún cuando existen síntomas y los pacientes son conscientes de que precisan tratamiento para su enfermedad, algunos no se adhieren al tratamiento prescrito. Se estima que en general el 50% de los pacientes no obtienen todos los beneficios del tratamiento debido al cumplimiento terapéutico inadecuado²⁸. Esto lleva a tener profundas consecuencias, incluyendo la necesidad de añadir otros tratamientos o estrategias, y contribuye a aumentar las urgencias hospitalarias⁵⁰.

Además, desde una perspectiva comunitaria, el incumplimiento terapéutico da lugar al almacenamiento de antibióticos en los hogares y éste a la automedicación generándose un círculo vicioso, favoreciendo de esta forma la emergencia de resistencias bacterianas⁵⁴.

Este comportamiento también limita en gran medida la efectividad del tratamiento antibiótico en el ámbito ambulatorio³². Según un reciente meta-análisis, el 37,8% de los pacientes no toman alguna dosis del antibiótico prescrito, a pesar de que la terapia sea corta y de que la intensidad de los síntomas deba motivar a los pacientes a seguir el consejo de su médico³¹. Las consecuencias del incumplimiento terapéutico en el caso de los antibióticos pueden no sólo conducir al fallo del tratamiento sino también recaídas y complicaciones. Desde las perspectivas individuales y poblacionales, el cumplimiento inadecuado favorece que surjan resistencias bacterianas⁵⁴. Todas esas consecuencias acarrear un gran coste económico⁵³, por lo tanto no es sólo un grave problema médico, sino también un gran problema social.

Difiriendo de las expectativas habituales, factores como la inteligencia, la memoria, la edad, la educación o el número de medicaciones que toma el paciente (a parte del tratamiento antibiótico), parece no afectar al nivel de adherencia^{11,12}. Por otro lado, el efecto del número de dosis diarias ya ha sido comprobado previamente en varias

condiciones clínicas. Parece que la regla es: cuantas menos dosis diarias, mejor cumplimiento.

El estudio actual demuestra que el cumplimiento alcanza su máximo en los 3 primeros días de toma del antibiótico y entonces comienza a descender, confirmando observaciones anteriores. Esto refleja el comportamiento (inadecuado) ya conocido de los pacientes con tratamientos crónicos, pero en las terapias agudas estudiadas fue inesperadamente rápido. La conclusión natural de este hecho sería acortar el tratamiento al mínimo tiempo posible. Recientemente, se han encontrado tratamientos antibióticos más cortos y clínicamente efectivos, no menos que las terapias tradicionales más largas.

Una posible explicación de porqué los tratamientos de una dosis diaria son mejores que los de 2 dosis diarias es la facilidad de la toma por la mañana, que se adquiere como una rutina para los pacientes. Además, se ha observado frecuentemente que en los tratamientos de 2 dosis diarias se toma con más precisión la toma de la mañana³⁰.

Los antibióticos son los medicamentos más usados en todo el mundo y tienen un tremendo valor para la salud pública. A pesar de su importancia, la eficacia de los antibióticos está cayendo por el incremento de las resistencias. Muchas de esas resistencias están provocadas por el uso indiscriminado de los antibióticos. De todos modos, la eficacia de los antibióticos en la comunidad y el riesgo de resistencias está influenciado por cómo el paciente usa los antibióticos.

El tipo de incumplimiento es importante por el potencial impacto de las resistencias antibióticas en la comunidad⁴¹. Los pacientes que respetaron la pauta horaria pero terminaron la terapia antibiótica antes de lo previsto presentaron una selección de resistencias bacterianas en su organismo; pero se puede decir que las resistencias selectivas por fallos de tratamiento serían peor cuando se olvida una o más dosis uno o más días del tratamiento¹⁶. Esto indica que las instrucciones sobre cómo tomar la pauta antibiótica deben ser bien claras. Esto indica que existe un área potencial en la educación del paciente sobre los riesgos de las resistencias asociada al incumplimiento individual colectivo. Sólo acercando esta cuestión a los sanitarios y a los pacientes se puede disminuir el índice de incumplimiento en la antibiótico-terapia y preservar así la eficacia de los agentes antibacterianos.

El consejo médico sobre la importancia de realizar bien los tratamientos terapéuticos y la educación son los métodos tradicionales para elevar el cumplimiento, pero tiene límites. En combinación con instrucciones por escrito, han demostrado una gran efectividad. Los aparatos para recordar las dosis han mejorado el cumplimiento si se asocian a otra intervención. La presentación del medicamento también influye, ya que si al paciente le es fácil de tomar (tamaño, cápsula/comprimido/sobre), se mejora el cumplimiento. En el caso de los niños, el que un tratamiento en suspensión (jarabe) tenga buen sabor es muy importante, y mejoran el cumplimiento. La presentación es muy importante en los tratamientos largos.

El uso de medicaciones sobrantes es una consecuencia del pobre cumplimiento terapéutico, da al paciente la oportunidad de automedicarse. La medicación sobrante a menudo indica una terapia discontinua de un anterior tratamiento, que puede ser favorecida por la presentación, grandes cantidades de medicación, o su elevado coste.

De hecho, este mal cumplimiento lleva a 2 usos inapropiados del antibiótico: cantidad incorrecta de medicación tomada y automedicación posterior. En un estudio de Pechère, el 22% de los individuos entrevistados admitieron no haber tomado completamente la pauta antibiótica de su último tratamiento⁴¹.

Hay todavía una pregunta sin respuesta y es qué hacer con los restos de antibiótico. En algunos países los recogen organizaciones de caridad y son re-utilizados. En otros, los pacientes dan la medicación que les sobra a la farmacia. Muchas veces se tiran. Recientemente se han encontrado resistencias bacterianas en las aguas residuales de USA por tirar medicaciones a la basura³⁰.

La pauta antibiótica en la comunidad debe mejorar encontrando el antibiótico adecuado, intentando usar antibióticos más simples, que minimicen el mal uso de la terapia. Una de las grandes barreras es la falta de estandarización, de un uso de los antibióticos eficiente. Se deben establecer tasas de cumplimiento en las comunidades y mejorar la actitud ante éste. Quizás se deba reforzar la información que reciben los pacientes sobre su tratamiento por parte del médico o del farmacéutico. Además ayudaría en el cumplimiento el dispensar el número exacto de pastillas necesarias para cada tratamiento, incidiendo en la necesidad de completar totalmente el tratamiento, y

desmentir las falsas creencias de los pacientes sobre la posibilidad de guardar antibióticos para una ocasión ulterior.

Pero el tratamiento antibiótico de una dosis diaria no es la panacea y no se asocia siempre a un resultado mejor: un meta-análisis demostró que el tomar penicilina una dosis diaria disminuye la eficacia comparándolo con dosis más frecuentes en el tratamiento de faringoamigdalitis³⁴.

Aún hay una pregunta abierta sobre cómo los doctores pueden ser conscientes del incumplimiento de los tratamientos antibióticos por parte de los pacientes. Recientemente, el concepto de cumplimiento ha sido criticado por su paternalismo. Además, un nuevo descubrimiento, llamado concordancia, se usa para describir que el nivel de acuerdo conseguido por un pacto negociado por dos partes (por ejemplo paciente y doctor), es igual^{46,51}.

De todas maneras, es el médico quien toma la última decisión, ética y legalmente, en los tratamientos. De todas maneras, al menos en el caso de tratamientos agudos con antibiótico, la negociación es limitada (frecuencia y duración del tratamiento). A pesar de ello, parece razonable usar estrategias para adherir al paciente al tratamiento. Por esta razón, los tratamientos de una dosis diaria deben ser considerados como una opción atractiva para médicos y pacientes.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

¿Por qué esta tesis para evaluar con MEMS el grado de cumplimiento en las infecciones respiratorias?

- Porque el estudio del cumplimiento terapéutico se ha estudiado mucho en las patologías crónicas y poco en patologías agudas.
- Porque las infecciones suponen una tercera parte de las visitas en los centros de salud y porque las infecciones respiratorias suponen la mayor carga asistencial de todos los cuadros infecciosos.
- Porque la decisión de utilizar antibióticos representa una de las decisiones más incómodas en las que incurre un médico de familia, ya que existe mucha incertidumbre diagnóstica en nuestro medio³. En muchas ocasiones se tratan las infecciones empíricamente con antibióticos si no se disponen de técnicas rápidas de diagnóstico (que diferencian, por ejemplo, las faringitis víricas de las bacterianas).
- Porque es sabido que muchos pacientes hacen caso omiso de las instrucciones que se le da sobre su tratamiento, ya que, o no se lo toman, o lo toman irregularmente. Actualmente, las terapias antibióticas más extendidas y recomendadas son pautas largas de 7 ó más días y de tres dosis diarias. Los pacientes se cansan de tomarlas y tan pronto notan mejoría abandonan las terapias no poniendo interés en si es beneficioso para su salud y el de la comunidad, o no. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones que se ven en atención primaria son banales y fácilmente superables, y los pacientes no notan ningún problema al dejar la medicación.
- Porque es bien sabido por parte de los médicos que el mal uso de los antibióticos acarrea importantes problemas en temas de salud, tanto a nivel de salud pública: cuantos más antibióticos se prescriben más resistencias se desarrollan³⁵, y a nivel individual: el hecho de tomar un antibiótico hace más proclive que el paciente presente resistencia frente a este antibiótico hasta doce meses después de habérselo tomado⁹.
- Porque el MEMS es el método más preciso para conocer el cumplimiento terapéutico³⁹.
- Porque se han efectuado muy pocos estudios de cumplimiento en los procesos infecciosos fuera de ensayos clínicos.

- Porque se ha documentado un incumplimiento terapéutico del 61% en infecciones no complicadas en nuestro país, utilizando la técnica del recuento de comprimidos²².
- Porque los pocos estudios en los que se han utilizado MEMS en las infecciones respiratorias han sido en el marco de los ensayos clínicos, lo que implicó explicar a los pacientes que se les iba a monitorizar su cumplimiento, induciendo un posible sesgo en su comportamiento. Por todo ello, en esta tesis doctoral intentamos reproducir fielmente el comportamiento de los pacientes ante los tratamientos antibióticos en patologías agudas respiratorias y de este modo, poder sacar hipótesis de cómo se les puede ayudar para que sigan más fielmente las recomendaciones del médico.
- Porque es importante conocer qué factores predictores hacen más probable un incumplimiento terapéutico en el tratamiento antibiótico en las infecciones del tracto respiratorio.
- Porque es necesario efectuar estudios en atención primaria que nos importen y que nos ayuden a despejar dudas clínicas que tenemos los médicos de familia cuando prescribimos un antibiótico¹⁵.

OBJETIVOS

Objetivos principales

Conocer el cumplimiento terapéutico en las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior tratadas con antibiótico, comparando distintas pautas antibióticas.

Objetivos secundarios

- Conocer las variables predictoras que se asocian a un mayor incumplimiento terapéutico con el tratamiento antibiótico en las infecciones del tracto respiratorio
- Conocer distintos aspectos de cumplimiento terapéutico: porcentaje de comprimidos tomados, porcentaje de pacientes que toman al menos el 80% de la dosis, dosificación correcta (número de días que los pacientes abren el envase al menos el número de tomas diarias del antibiótico) y buen cumplimiento en al menos el 80% del curso del tratamiento
- Evaluar si el grado de cumplimiento terapéutico en las infecciones no complicadas del tracto respiratorio inferior es distinto o no del que se observa en las faringoamigdalitis
- Conocer si el grado de cumplimiento terapéutico difiere según el número de tomas diarias del tratamiento antibiótico
- Conocer si el grado de cumplimiento terapéutico difiere según el número de días del tratamiento antibiótico

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio observacional y prospectivo realizado en cinco consultas de medicina familiar, en dos centros de salud (Valls Urbà y Jaume I), desde 2003 hasta 2009.

Sujetos a estudiar

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con dos tipos de infecciones principalmente:

- Faringitis aguda de supuesta etiología estreptocócica, aquellas con 3 ó 4 criterios de Centor⁷ (exudado amigdalino, ausencia de tos, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o historia de fiebre) entre los profesionales que no usan el Strep A y faringitis aguda con Strep A positivo entre los que sí lo usan.
- Infección respiratoria baja no complicada: pacientes con supuesta etiología bacteriana¹ es decir, tos y dos de los siguientes criterios: tos, presencia de esputo purulento, aumento de disnea y/o aumento en el volumen de la expectoración. Los profesionales que utilizaron la prueba rápida de proteína C reactiva fueron instruidos para utilizar antibióticos con niveles por encima de 20 mg/l.

Se incluyeron también 49 pacientes con otras infecciones (infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas e infecciones dentales), pero no las considero en esta tesis doctoral ya que sólo tengo en cuenta el cumplimiento en las infecciones del tracto respiratorio inferior y en la faringoamigdalitis.

Se excluyeron aquellos pacientes tratados anteriormente con antibióticos, cualquier otra condición que requiera la ayuda de otras personas para administrar los fármacos e hipersensibilidad a los antibióticos utilizados.

Variables

Parámetros clínicos:

- Edad: mayores de 18 años
- Sexo
- Diagnóstico: faringitis supuestamente estreptocócica; infección del tracto respiratorio inferior no neumónica
- Patologías asociadas
- Tipos de antibióticos: de una toma diaria, de dos tomas diarias, de tres tomas diarias. Duraciones diferentes del tratamiento antibiótico
- Acude o no a la visita de seguimiento
- Efectos secundarios observados
- Fracasos terapéuticos observados
- Autodeclaración de cumplimiento por parte del propio paciente

Parámetros de cumplimiento con el MEMS:

Los pacientes fueron tratados con los distintos antibióticos incluidos previamente en los envases MEMS (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Suiza), que consiste en un contenedor de pastillas estándar y un tape que alberga un microprocesador que registra la hora cada vez que el paciente abre el envase.

Era el facultativo quien decidía el tratamiento antibiótico a administrar.

A los pacientes se les solicitó un consentimiento informado para participar en un estudio sobre el uso racional de antibióticos pero no se les informó sobre los objetivos reales del estudio y se les pidió que devolvieran en envase MEMS una vez finalizaran el tratamiento.

Los datos contenidos en los microprocesadores eran transferidos al ordenador y procesados con el programa PowerView v.1.3.2 (Aardex Ltd).

No se contabilizaron las múltiples aperturas del envase en un periodo menor de 15 minutos. Se consideró el número de veces que se abrió el envase en total y por día de curso de tratamiento, las dosis olvidadas y el porcentaje de pacientes que abrieron al menos el 80% de las veces en relación a los comprimidos contenidos en los envases.

Se consideró también la tasa de fracasos cuando el paciente era visto de nuevo al final del tratamiento.

Con la utilización de los envases MEMS podemos recopilar la siguiente información:

- Número de veces que abre el paciente el MEMS durante los días que dura el tratamiento
- Hora de apertura del envase
- Dosis olvidadas
- Aberturas múltiples en períodos de tiempo menores de 15 minutos
- Porcentaje de pacientes que abren al menos el 80% y el 90% de las veces en relación a los comprimidos contenidos en los envases
- Porcentaje de pacientes que abren el envase de forma óptima (al menos tres veces en los tratamientos de dosis cada 8 horas, al menos dos veces con aquellos antibióticos que se administran cada 12 horas, y al menos una vez con aquellos que se administran una sola vez al día)
- Porcentaje de pacientes con buena adherencia (buenos cumplidores): definido cuando el paciente toma más del 80% de las dosis y se toma la medicación cada 8 ± 4 horas con antibióticos de tres tomas diarias, cada 12 ± 6 horas con antibióticos que se toman dos veces al día, y cada 24 ± 12 horas con antibióticos de una toma al día.

Plan de análisis

Se utilizaron pruebas exactas de khi cuadrado, t de Student-Fisher y análisis de la varianza, considerado diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Publicaciones generadas

1. Sierra N, Hernández A, Llor C, Moragas A, Hernández M, Bayona C. *Adherència del tractament antibiòtic en els quadres infecciosos a l'atenció primària mitjançant monitoratge electrònic*. Butlletí 2010, 28:05. Publicat: 1 de març de 2010. Revista oficial de la CAMFIC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària). Esta revista no tiene factor de impacto.
2. Llor C, Sierra N, Hernández S, Bayona C, Hernández M, Moragas A, Calviño O. *El cumplimiento del tratamiento antibiòtico en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibiòticos que se toman tres veces al día*. Rev Esp Quimioter 2009;22(1):20-24. **Factor de Impacto: 0,725 (2009)**.
3. Llor C, Sierra N, Hernández S, Moragas A, Hernández M, Bayona C, Miravittles M. *The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **63**, 396-399. **Factor de Impacto: 4,352 (2009)**.

Artículos publicados

Adherencia del tratamiento antibiótico en los cuadros infecciosos en la atención primaria mediante monitorización electrónico

» Autores

**Nuria Sierra Montalbán¹, Silvia Hernández Anadón¹, Carles Llor Vilà¹, Ana Moragas Moreno¹,
Marta Hernández Anadón², Carolina Bayona Faro³**

¹Médico de familia. Centro de Salud Jaume I, Tarragona

²Residente de segundo año de medicina de familia. Hospital Joan XXIII de Tarragona

³Médico de familia. Centre de Salut Valls Urbà, Valls

» Correctores

Ernest Vinyoles y Carles Alsina

» Correspondencia

Nuria Sierra Montalbán

Dirección electrónica: nuriasm100@yahoo.es

Publicado: 1 de marzo del 2010
Butlletí 2010, 28:05

Éste es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

Adherencia del tratamiento antibiótico en los cuadros infecciosos en la atención primaria mediante monitorización electrónico

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la adherencia del tratamiento antibiótico observada en pacientes con cuadros infecciosos no complicados y tratados con diversas pautas antibióticas.

DISEÑO: Estudio observacional y prospectivo desde 2003 hasta 2008.

ÁMBITO DE ESTUDIO: Dos centros de atención primaria de Cataluña.

SUJETOS: Pacientes de 18 años o más con sospecha de infección de etiología bacteriana de faringe, tracto respiratorio inferior, tracto urinario, cutánea o dental.

MEDIDAS PRINCIPALES: La adherencia terapéutica se midió con monitorización electrónico o MEMS, evaluando porcentaje de tomas y toma de al menos el 80% de los comprimidos contenidos en el envase.

RESULTADOS: Se reclutaron 530 pacientes. De éstos, siete no retornaron el envase y dos más no dieron el consentimiento informado para participar en el estudio. De los 521 pacientes válidos para el análisis de adherencia, 276 presentaron infección del tracto respiratorio inferior y 196 faringitis. El porcentaje de comprimidos tomados fue mayor para las primeras (media: $81,4 \pm 18,5\%$) mientras que el porcentaje más bajo se observó entre los pacientes con infecciones urinarias ($64 \pm 31,2\%$; $p < 0,01$).

El porcentaje fue más alto entre los que tomaron antibióticos de una toma diaria ($94,6 \pm 12,1\%$), seguido de los de dos ($83 \pm 19,9\%$), tres ($74,5 \pm 18,1\%$) y cuatro ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$).

Igualmente, tomaron al menos el 80% de las dosis el 87%, 72,3%, 49,1% y 16,7% de los pacientes, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, el incumplimiento se asoció con la presencia de efectos secundarios, número de tomas diarias y duración de tratamiento.

CONCLUSIONES: La adherencia al tratamiento antibiótico entre los pacientes con procesos infecciosos es baja en nuestro país, principalmente cuando se dan pautas antibióticas de tres y cuatro tomas diarias.

PALABRAS CLAVE: Antibiótico, Adherencia, Cumplimiento, Infección respiratoria, Faringitis

Adherència del tractament antibiòtic en els quadres infecciosos a l'atenció primària mitjançant monitoratge electrònic

» Autors

Nuria Sierra Montalbán¹, Silvia Hernández Anadón¹, Carles Llor Vilà¹, Ana Moragas Moreno¹, Marta Hernández Anadón², Carolina Bayona Faro³

¹Metge de família. Centre de Salut Jaume I, Tarragona

²Resident de segon any de medicina de família. Hospital Joan XXIII de Tarragona

³Metge de família. Centre de Salut Valls Urbà, Valls

» Correctors

Ernest Vinyoles i Carles Alsina

» Correspondència

Nuria Sierra Montalbán

Adreça electrònica: nuriasm100@yahoo.es

Publicat: 1 de març de 2010

Butlletí 2010, 28:05

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

OBJECTIU: Avaluar l'adherència del tractament antibiòtic observada en pacients amb quadres infecciosos no complicats i tractats amb diverses pautes antibiòtiques.

DISSENY: Estudi observacional i prospectiu des del 2003 fins al 2008.

ÀMBIT D'ESTUDI: Dos centres d'atenció primària de Catalunya.

SUBJECTES: Pacients de 18 anys o més amb sospita d'infecció d'etiologia bacteriana de faringe, tracte respiratori inferior, tracte urinari, cutània o dental.

MESURAMENTS PRINCIPALS: L'adherència terapèutica es va mesurar amb monitoratge electrònic o MEMS, avaluant percentatge de preses i presa d'almenys el 80% dels comprimits continguts en l'envàs.

RESULTATS: Es van reclutar 530 pacients. D'aquests, 7 no van tornar l'envàs i dos més no donaren el consentiment informat per participar a l'estudi. Dels 521 pacients vàlids per a l'anàlisi d'adherència, 276 presentaren infecció del tracte respiratori inferior i 196 faringitis. El percentatge de comprimits presos va ser més alt per a les primeres (mitjana: $81,4 \pm 18,5\%$) mentre que el percentatge més baix s'observà en els pacients amb infeccions urinàries ($64 \pm 31,2\%$; $p < 0,01$). El percentatge va ser més alt entre els que prengueren antibiòtics d'una presa diària ($94,6 \pm 12,1\%$), seguit dels de dos ($83 \pm 19,9\%$), tres ($74,5 \pm 18,1\%$) i quatre ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Semblantment, van prendre almenys el 80% de dosis el 87%, 72,3%, 49,1% i 16,7% dels pacients, respectivament ($p < 0,001$). En l'anàlisi multivariant, l'incompliment es va associar amb la presència d'efectes secundaris, nombre de preses diàries i durada del tractament.

CONCLUSIONS: L'adherència al tractament antibiòtic entre els pacients amb processos infecciosos és baix en el nostre país, sobretot quan es donen pautes antibiòtiques de tres i quatre preses diàries.

PARAULES CLAU: Antibiòtic, Adherència, Compliment, Infecció respiratòria, Faringitis

SUMMARY

AIM: To assess the drug-adherence to antibiotic therapy observed among patients with non-complicated infectious diseases and treated with different antibiotic regimens.

DESIGN: Observational and prospective study from 2003 to 2008.

SETTING OF THE STUDY: Two primary care centres in Catalonia.

SUBJECTS: Outpatients aged 18 or more with infections of suspected bacterial aetiology of pharynx, lower respiratory tract, urinary tract, skin or dental.

MAIN MEASUREMENTS: Patient adherence was assessed with electronic monitoring or MEMS. The percentage of doses taken and the intake of more than 80% of the doses were taken into account.

RESULTS: A total of 530 patients were enrolled. Seven patients did not return the container and two more refused to give informed consent. Out of the 521 patients considered valid for adherence analysis, 276 presented a lower respiratory tract infection and 196 pharyngitis. The mean of doses taken was higher for the former ($81.4 \pm 18.5\%$) while the lowest percentage was observed among patients with

urinary tract infections ($64 \pm 31.2\%$; $p < 0,01$). The percentage was higher among those patients assigned to once-daily regimens ($94.6 \pm 12.1\%$), followed by twice-daily ($83 \pm 19.9\%$), thrice-daily ($74,5 \pm 18,1\%$) and q.i.d. ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0.001$). Similarly, at least 80% of the doses were taken by 87%, 72.3%, 49.1%, and 16.7% of the patients, respectively ($p < 0.001$). In the multivariable analysis, nonadherence was associated with the presence of side effects, number of daily taking and length of treatment.

CONCLUSIONS: The adherence rate to antibiotic therapy was low among patients with respiratory tract infections in our country, mainly when patients are given antibiotic regimens that have to be administered thrice or four times per day.

KEY WORDS: Antibiotic, Adherence, Compliance, Respiratory tract infection, Pharyngitis

INTRODUCCIÓ

L'adherència terapèutica es defineix com la mesura en la qual els comportaments del pacient coincideixen amb la prescripció mèdica¹. És a dir, si a un pacient se li prescriu un tractament de quatre preses diàries per tractar un procés infecció però només pren dos comprimits diaris, la seva adherència terapèutica és del 50%. A la pràctica es considera actualment que un pacient compleix amb un tractament determinat si aquest pren més del 80% de les dosis de la medicació prescrita, essent incomplidors els que prenen per sota del rang inferior¹. La manca d'adherència és motiu de falta d'efectivitat i de dispendi econòmic fonamentalment, no solament perquè es prescriu una medicació que no es pren sinó també perquè es descriuen més ingressos hospitalaris, elevant d'aquesta manera els costos². Tanmateix, encara quan la malaltia és simptomàtica i els pacients són conscients de les seves conseqüències, alguns pacients no prenen la medicació tal com els metges els recomanen.

El compliment terapèutic s'ha estudiat molt en patologies cròniques però no tant en processos aguts com en el cas de les patologies infeccioses³. En una metaanàlisi es va observar que el 37,8% dels pacients s'obliden de prendre alguna dosi d'antibiòtic⁴. A més, des d'una perspectiva comunitària, l'incompliment terapèutic afavoreix l'emergència de resistències bacterianes⁵. De poc serveix disposar de fàrmacs excel·lents, segurs i eficaços, si després el pacient no els pren correctament. Les conseqüències de l'incompliment depenen òbviament de la malaltia que estem tractant, del tractament que s'incompleix, de la seva gravetat i de la comorbiditat associada. El metge, en moltes ocasions, ignora aquest fet i no pot valorar amb claredat la utilitat del tractament.

Els mètodes per quantificar adherència terapèutica solen classificar-se en dos grans grups: directes i indirectes. Els mètodes directes es basen en la determinació del fàrmac, dels seus metabòlits o d'un traçat que s'hi ha incorporat, en algun líquid biològic del pacient, habitualment sang i/o orina, assumint que aquesta determinació expressa que el malalt ha pres la medicació prescrita. Els pacients poden complir amb la medicació just abans d'acudir al centre de salut i això no implica que

hagi complert durant un període de temps. Aquestes tècniques no es recomanen a la pràctica atesa la seva alta sofisticació, cost i complexitat. Els mètodes indirectes valoren el compliment a partir d'informacions facilitades pel pacient, a través de mesurar esdeveniments que probablement o de forma indirecta, es relacionen amb el compliment. Són mètodes senzills, barats, que reflecteixen en grau major o menor la conducta del pacient i són els més útils a la pràctica clínica; tanmateix, tenen l'inconvenient de no ser objectius i sobreestimen el compliment real, amb la qual cosa identifiquen només part dels dolents complidors. Hi ha molts mètodes indirectes; d'aquests, els més exactes són el recompte de comprimits efectuat per sorpresa al domicili del pacient i el monitoratge electrònic. En aquest estudi avaluem l'adherència terapèutica en pacients amb diversos tipus d'infeccions i tractats amb diverses pautes antibiòtiques.

MATERIAL I MÈTODES

Es tracta d'un estudi observacional i prospectiu realitzat en cinc consultes de medicina general, en dos centres de salut (Jaume I i Valls Urbà), des de 2003 fins a 2008. Es van incloure consecutivament pacients de 18 anys o més que acudien a la consulta amb faringitis suposadament estreptocòccica i infeccions del tracte respiratori inferior de probable etiologia bacteriana. En el primer cas es van incloure pacients amb odinofàgia i tres o quatre criteris de Centor⁶ (exsudat faringoamigdal, absència de tos, adenopaties laterocervicals doloroses i/o història de febre). En el cas de les infeccions del tracte respiratori inferior es van incloure pacients amb malaltia aguda no complicada de menys d'una setmana de durada que es presentava a la consulta amb tos i almenys dos dels següents símptomes i signes d'infecció respiratòria baixa⁷: augment en el volum d'esput, purulència i/o augment de la dispnea. També es van incloure infeccions del tracte urinari, infeccions cutànies de probable etiologia bacteriana i infeccions dentals suposadament bacterianes i llur inclusió es va basar en la clínica dels pacients. A partir de l'any 2006 es van incloure en algunes consultes tests ràpids d'StrepA i proteïna C reactiva, recomanant-se a tots els metges no prescriure antibiòtics amb resultats negatius d'StrepA i amb nivells de proteïna C reactiva inferiors a 20 mg/L (8,9). No obstant això, els metges foren lliures en cada cas d'emprar o no aquests mètodes diagnòstics ràpids a la consulta, d'emprar antibiòtics o no i, a més, ells decidiren quin antibiòtic i quina pauta havien de donar-li al pacient.

Es van excloure aquells pacients que havien rebut prèviament tractament antibiòtic, aquells que presentaven criteris d'hospitalització o qualsevol altra condició que requerís l'ajut d'altres persones per a l'administració de fàrmacs o que presentés hipersensibilitat als β -lactàmics, macròlids o quinolones. Els pacients van ser tractats amb els diferents antibiòtics inclosos prèviament als envasos MEMS 6 (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Suïssa), que consisteix en un contenidor de pastilles estàndard i un tap que conté un microprocessador que enregistra l'hora cada vegada que el pacient obre l'envàs. Als pacients se'ls va demanar consentiment informat per participar en un estudi sobre ús racional d'antibiòtics però no se'ls va informar sobre els objectius reals de l'estudi en la primera visita sinó que se'ls va demanar el consentiment quan tornaren l'envàs MEMS una vegada finalitzessin el tractament. En tots els casos es va demanar als pacients que prenguessin tots els comprimits del contenidor segons la pauta estàndard en cada cas, demanant la presa d'un comprimit en totes les pautes a excepció de la fenoximetilpenicil·lina i de la formulació d'alliberació retardada

d'amoxicil·lina i àcid clavulànic en què es demanava que es prenguessin dos comprimits alhora cada dotze hores. Les dades contingudes als microprocessadors eren transferides a l'ordinador i processats amb el programa PowerView v. 1.3.2 (Aardex Ltd). No es van comptabilitzar les múltiples obertures de l'envàs en un període menor de 15 minuts.

Es va considerar el nombre de vegades que es va obrir l'envàs en total i per dia de curs de tractament i el percentatge de pacients que van obrir almenys el 80% de les vegades partint dels comprimits continguts als envasos. Es van utilitzar proves de khi quadrat, t d'Student-Fisher, anàlisi de la variància i es va fer una anàlisi de regressió logística considerant com a variable dependent l'incompliment (menys del 80% de les dosis preses) i considerant la resta de variables com a independents. Es van considerar diferències estadísticament significatives quan $p < 0,05$.

RESULTATS

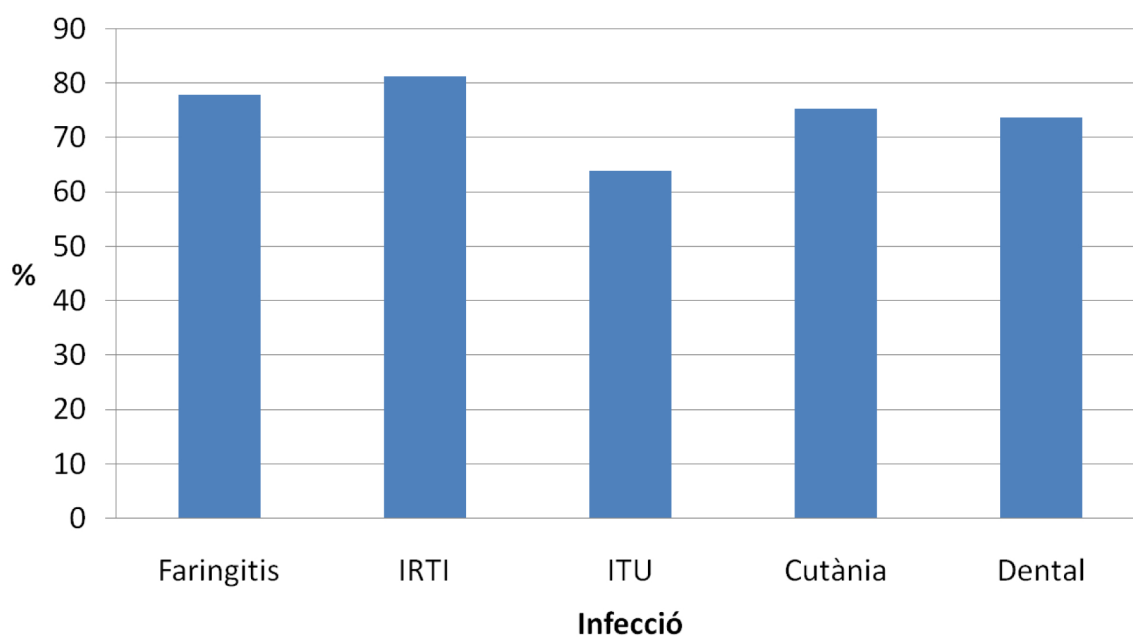
Es van reclutar durant els 6 anys d'estudi un total de 530 pacients. D'aquests, 7 no van tornar l'envàs i dos més no donaren el consentiment informat per participar a l'estudi. D'aquests 521 pacients vàlids per a l'anàlisi d'adherència, 501 es van reclutar al Centre de Salut Jaume I. La mitjana d'edat va ser de $47,3 \pm 21,4$ anys, amb 282 dones (54,1%) (**Taula I**). Un total de 276 varen ser diagnosticats d'infecció del tracte respiratori inferior (52,9%) i 196 de faringitis (**Taula I**). En 285 casos es van donar antibiòtics que es donen tres vegades al dia (54,7%), seguit d'antibiòtics que s'administren dues vegades diàries (184 casos; 35,3%), una vegada al dia (46; 8,8%) i quatre vegades diàries (6 casos; 1,2%) (**Taula I**). La pauta antibiòtica més utilitzada va ser amoxicil·lina i àcid clavulànic 500/125 mg 24 comp (167 casos; 32,1%) seguit d'amoxicil·lina 500 mg 24 comp (118 casos; 22,6%) i fenoximetilpenicil·lina 400 mg 30 càpsules (15,5%). A la **taula II** es descriuen les distintes pautes antibiòtiques que es van analitzar en aquest estudi.

Tal com es pot veure a la **figura I**, el percentatge de comprimits presos va ser més alt per a les infeccions del tracte respiratori inferior, del $81,4 \pm 18,5\%$ mentre que el percentatge més baix es va observar en els pacients amb infeccions del tracte urinari, amb el $64 \pm 31,2\%$ ($p < 0,01$). Tal com es pot observar a la **taula II** el percentatge de dosis preses va ser més alt entre els que prengueren antibiòtics d'una sola presa diària ($94,6 \pm 12,1\%$). A continuació, li seguien els antibiòtics que es donen dues vegades al dia ($83 \pm 19,9\%$) i els que es prenen tres vegades diàries ($74,5 \pm 18,1\%$), mentre que els antibiòtics que menys es prengueren van ser aquells que s'administren quatre vegades diàries ($49,2 \pm 29,6\%$; $p < 0,001$). Es va observar un grau d'adherència correcta; és a dir, prengueren almenys el 80% de totes les dosis 40 persones assignades a antibiòtics d'una sola presa diària (87%), 133 de les assignades a pautes antibiòtiques que s'administren dues vegades al dia (72,3%), 140 pacients dels assignats a pautes de tres vegades al dia (49,1%) i una de quatre preses diàries (16,7%; $p < 0,001$).

En l'anàlisi multivariant, la variable que més es va associar a incompliment terapèutic va ser la presència d'efectes secundaris; concretament quan aquesta s'hi presentà l'incompliment fou 3,6 vegades més freqüent (IC95%: 1,5-9) que quan no s'hi va presentar. També van ser significatives el nombre de preses diàries i la durada del tractament; de fet, per cada comprimit que es pren més durant

ISBN: /DI el dia el risc d'incompliment fou 2,6 vegades més gran (IC95%: 1,9-3,7) i per cada dia de més que es prenia l'antibiòtic l'incompliment va ser 1,3 vegades més alt (IC95%: 1-1,6). La comorbiditat associada així com edat i règim del pacient no es van associar a un major incompliment terapèutic.

Figura I. Percentatge de comprimits presos sobre el total de comprimits administrats als pacients segons tipus d'infecció. IRTI: infecció del tracte respiratori inferior; ITU: infecció del tracte urinari



Taula 1. Característiques dels pacients inclosos en l'estudi

	Faringitis	Infecció respiratòria baixa	Infecció urinària	Infecció cutània	Infecció dental	Total
Nombre de pacients	196	276	23	23	3	521
Edat, anys. Mitjana (D.E.)	29.1 (10,3)	59.3 (17,9)	65.7 (18,8)	41.6 (17,7)	52.7 (23,6)	47.3 (21,4)
Sexe masculí. n (%)	92 (46,9)	127 (46,0)	8 (34,8)	11 (47,8)	1 (33,3)	239 (45,9)
Pensionistes. n (%)	19 (9,7)	154 (55,8)	13 (56,5)	5 (21,7)	1 (33,3)	192 (36,9)
Tabaquisme. n (%)	68 (34,7)	106 (38,4)	3 (13,0)	6 (26,1)	1 (33,3)	184 (35,3)
Hipertensió arterial. n (%)	13 (6,6)	75 (27,3)	11 (47,8)	5 (21,7)	1 (33,3)	105 (20,2)
Diabetis. n (%)	13 (6,6)	36 (13,1)	6 (26,1)	5 (21,7)	-	60 (11,5)
Dislipèmia. n (%)	8 (4,1)	49 (17,8)	3 (13,0)	3 (13,0)	-	63 (12,1)
Efectes secundaris. n (%)	11 (5,6)	8 (2,9)	2 (8,7)	2 (8,7)	-	23 (4,4)
Nre. preses al dia						
-30Una. n (%)	-	45 (16,3)	-	1 (4,3)	-	46 (8,8)
-31Dues. n (%)	96 (49,0)	70 (25,4)	6 (26,1)	10 (43,5)	2 (66,7)	184 (35,3)
-32Tres. n (%)	100 (51,0)	161 (58,3)	17 (73,9)	6 (26,1)	1 (33,3)	285 (54,7)
-33Quatre. n (%)	-	-	-	6 (26,1)	-	6 (1,2)
Dies de tractament						
-343. n (%)	-	13 (4,7)	-	-	-	13 (2,5)
-355. n (%)	-	4 (1,4)	-	-	-	4 (0,8)
-367. n (%)	90 (45,9)	62 (22,5)	1 (4,3)	15 (65,2)	2 (66,7)	170 (32,6)
-378. n (%)	100 (51,0)	161 (58,3)	17 (73,9)	6 (26,1)	1 (33,3)	285 (54,7)
-3810. n (%)	6 (3,1)	36 (13,0)	5 (21,7)	2 (8,7)	-39	49 (9,4)

Taula 2: Nombre d'obertures de l'envàs i adherència observats amb les distintes pautes antibiòtiques

Pauta antibiòtica	n	Comprimits presos % (D.E.)	Preses d'almenys el 80% de les dosis. n (%)
4 preses diàries			
Cloxacil·lina 500 mg 30 c.	6	49,2 (29,6)	1 (16,7)
Total	6	49,2 (29,6)	1 (16,7)
3 preses diàries			
Amoxicil·lina 500 mg 24 c.	118	77,2 (14,5)	61 (51,7)
Amoxicil·lina i àcid clavulànic 500/125 mg 24 c.	167	72,7 (20,1)	79 (47,3)
Total	285	74,5 (18,1)	140 (49,1)
2 preses diàries			
Fenoximetilpenicil·lina	81	83,4 (17,6)	61 (75,3)
Cefuroxima axetil 500 mg 20 c.	6	85,0 (8,4)	5 (83,3)
Cefditorèn 200 mg 20 c.	22	77,7 (18,0)	13 (59,1)
Ciprofloxacina 500 mg 20 c.	1	35,0 (-)	0 (0)
Amoxicil·lina i àcid clavulànic 1.000/62,5 mg 28 c.	73	84,6 (22,7)	53 (72,6)
Norfloxacina 400 mg 14 c.	1	100 (-)	1 (100)
Total	184	83,0 (19,9)	133 (72,3)
1 presa diària			
Azitromicina 500 mg 3 c.	13	97,4 (9,2)	12 (92,3)
Moxifloxacina 400 mg 7 c.	13	95,6 (12,2)	12 (92,3)
Levofloxacina 500 mg 10 c.	20	92,0 (13,6)	16 (80,0)
Total	46	94,6 (12,1)	40 (87,0)

DISCUSSIÓ

Aquest estudi posa de manifest el baix grau de compliment al tractament antibiòtic administrat als pacients ambulatoris amb diferents processos infecciosos de probable etiologia bacteriana. Abans de discutir els resultats d'aquest estudi és precís considerar les seves limitacions. En primer lloc, no es tracta d'un assaig clínic; el nostre objectiu no era comparar si el compliment amb determinats antibiòtics era millor o no que amb altres antibiòtics sinó conèixer si els pacients que atenem en les nostres consultes es prenen o no la medicació antibiòtica que els subministrem. D'altra banda, tampoc no es pretenia avaluar el grau de guariment clínic o la rapidesa de guariment amb les diferents pautes. D'altra banda, el diagnòstic va ser clínic, per la qual cosa no pot assegurar-se que totes les infeccions incloses fossin bacterianes. Els facultatius en aquest estudi eren lliures d'utilitzar l'antibiòtic que consideressin més oportú; tanmateix, en tots els casos es posava èmfasi en com havien de prendre els pacients la medicació i en cap cas no es va comentar l'objectiu real de l'estudi, per no influir a la presa de la medicació. Ací és on arrela la fortalesa d'aquest estudi ja que només d'aquesta forma podem aproximar-nos a l'adherència terapèutica real del pacient. Tanmateix, no pot assegurar-se que cada vegada que s'obria l'envàs del MEMS es procedís a la presa de la medicació ni tampoc podem assegurar que quan s'administrava penicil·lina V o la nova formulació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic, els pacients prenguessin dos comprimits alhora. Encara així, pensem que la metodologia utilitzada és la que més s'atansa a la presa real de medicació per part dels pacients.

Pocs estudis han analitzat l'adherència de les pautes antibiòtiques i encara menys, amb la utilització de monitors electrònics. Prèviament el nostre grup ha publicat com les pautes antibiòtiques que es donen dues vegades al dia es compleixen més que quan es donen antibiòtics que s'administren tres cops al dia en la faringitis ¹⁰ i com els antibiòtics que s'administren una sola vegada es compleixen millor que els que es donen dos cops en les infeccions del tracte respiratori inferior¹¹. A més, observem resultats similars als de Kardas i Cals, qui va observar recentment com les pautes antibiòtiques que s'administren una vegada al dia s'associen a un millor compliment que les pautes que es prenen dues vegades en les exacerbacions de la bronquitis crònica¹² o les pautes que es donen tres vegades al dia¹³. No obstant això, ells van observar percentatges més alts d'adherència amb les pautes de més preses diàries que en el nostre estudi, probablement perquè en llurs estudis es comentava al pacient l'objectiu real del mateix en tractar-se d'assaigs clínics. En el present estudi, aquests resultats es confirmen amb la suma de totes les infeccions, incloent aquelles del tracte urinari, cutànies i dentals. A més, s'observa com les pautes antibiòtiques que s'administren quatre vegades al dia s'associen a una pitjor adherència quan es comparen amb la resta.

És una realitat que els pacients deixen de prendre la medicació quan comencen a trobar-se millor. No hi ha dubte que a partir d'aquests resultats hauríem d'incidir més en les estratègies adreçades a

ISBN: /DL1102/2014-00001-1
Llor C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Adherència terapèutica. En aquest sentit, qualsevol intent de simplificar el nombre de dosis diàries ha de ser benvingut.

FINANÇAMENT

Els autors d'aquest estudi van comprar els pots de MEMS a l'empresa Aardex en el 2003 i en el 2006. El primer cop van rebre finançament per part de la Societat Catalana de Medicina de Família i la segona vegada a través d'una beca de GSK. Els autors no han rebut cap compensació econòmica per fer aquest estudi.

BIBLIOGRAFIA

1. Haynes RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counselling* 1987; 10: 155-156.
2. Urquhart J. Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 217-228.
3. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
4. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 106-113.
5. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 616-627.
6. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239-246.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Wwarren CP, Hershfield ES, Harding HK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease- *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
8. Llor C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A. *Aten Primaria* 2008;40:489-94.
9. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26: 10-21.
10. Llor C, Sierra N, Hernández S, Bayona C, Hernández M, Moragas A, Calviño O. EL cumplimiento del tratamiento antibiotic en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:20-4.
11. Llor C, Sierra N, Hernández S, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the adherence. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 396-9.
12. Kardas P. Comparison of patient adherence with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531-6.
13. Cals JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, et al. Dose timing and patient adherence with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 531-6.

Originales

C. Llor¹
N. Sierra¹
S. Hernández¹
C. Bayona²
M. Hernández³
A. Moragas¹
O. Calviño¹

El cumplimiento del tratamiento antibiótico en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día

¹ Centro de Salud Jaume I
Tarragona
² Centro de Salud Valls Urbà
Valls (Tarragona)

³ Medicina de Familia
Hospital Joan XXIII
Tarragona

Objetivo. Evaluar el cumplimiento terapéutico observado en pacientes con faringitis supuestamente estreptocócica y tratados con pautas antibióticas que se dan dos veces (*bis in die*, b.i.d.) y tres veces al día (*ter in die*, t.i.d.).

Métodos. Estudio prospectivo realizado en consultas de atención primaria en el que se incluyeron pacientes no alérgicos a los betalactámicos, con faringitis y tres o más criterios de Centor, tratados con distintos antibióticos b.i.d. y t.i.d., a criterio del facultativo. El cumplimiento se valoró con monitorización electrónica.

Resultados. Se analizaron 113 pacientes (64 recibieron antibióticos t.i.d. y 49 b.i.d.). La media de aperturas del envase osciló entre el 70,3 y el 83,3% del total de comprimidos. Todos los parámetros analizados indicaron un peor cumplimiento entre los pacientes asignados a antibióticos t.i.d. Tomaron al menos el 80% de las dosis 11 pacientes asignados al grupo de antibióticos t.i.d. (17,2%), significativamente más bajo que el observado con los antibióticos b.i.d. (59,2%; $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que abrieron el envase el número satisfactorio de veces a lo largo del curso del tratamiento siempre fue más bajo con los antibióticos t.i.d. que con los b.i.d., con diferencias estadísticamente significativas a partir del tercer día ($p < 0,05$), siendo la dosis que más olvidaron los pacientes asignados a los regímenes t.i.d. la correspondiente a la de la tarde.

Conclusión. El cumplimiento observado fue muy bajo, principalmente cuando se administran antibióticos t.i.d. Esto puede favorecer el almacenamiento de antibióticos y la ulterior automedicación; de ahí, que sea necesario buscar estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento del tratamiento antibiótico en pacientes ambulatorios.

Palabras clave:
Cumplimiento. Faringitis. Infección estreptocócica. Amoxicilina. Penicilina. Antibiótico.

Rev Esp Quimioter 2009;22(1):20-24

Correspondencia:
Carles Llor
Foixarda, 95
43008 Tarragona
Correo electrónico: carles.llor@urv.cat

Compliance rate of antibiotic therapy in patients with acute pharyngitis is very low, mainly when thrice-daily antibiotics are given

Objective. To assess drug-compliance observed among patients with suspected streptococcal pharyngitis treated with twice-daily antibiotic regimens (b.i.d.) and others with thrice-daily regimens (t.i.d.).

Methods. A prospective study in the primary care setting was designed in which patients with pharyngitis and three or more Centor criteria, non-allergic to β -lactam agents, treated with several b.i.d and t.i.d antibiotic regimens based on doctor's choice, were recruited. Patient compliance was assessed with electronic monitoring.

Results. A total of 113 patients were enrolled (64 in the t.i.d. group and 49 in the b.i.d. group). Mean openings ranged from 70.3 to 83.3% of the total amount of pills. All the parameters analysed indicated significantly worse compliance with the t.i.d. regimens. Eleven patients allocated to the t.i.d. group took at least 80% of the pills (17.2%), this being significantly lower than those who received b.i.d. antibiotics (59.2%; $p < 0.001$). The percentage of patients who opened the Medication Event Monitoring System (MEMS) container the satisfactory number of times a day was systematically lower among t.i.d. regimens, this being statistically significant from day three ($p < 0.05$). Patients assigned to t.i.d. regimens more frequently forgot the afternoon dose.

Conclusion. Compliance rate was very low, mainly when patients are given t.i.d antibiotic regimens. This may lead to storage of antibiotics and subsequent self-medication. New strategies addressed to improve drug-compliance with antibiotics among outpatients are therefore necessary.

Key words:
Compliance. Pharyngitis. Streptococcal infection. Amoxicillin. Penicillin. Antibiotic.

INTRODUCCIÓN

Para que un tratamiento obtenga un beneficio en el paciente es importante que éste se lo tome; sin embargo, aun cuando la enfermedad es sintomática y los pacientes son conscientes de sus consecuencias, algunos pacientes no toman la medicación tal como los médicos les recomiendan. El cumplimiento terapéutico se ha estudiado mucho en patologías crónicas pero no tanto en procesos agudos como en el caso de las patologías infecciosas¹. En un metaanálisis se observó que el 37,8% de los pacientes se olvidan de tomar alguna dosis de antibiótico². Además, desde una perspectiva comunitaria, el incumplimiento terapéutico da lugar al almacenamiento de antibióticos en los hogares y éste a la automedicación generándose un círculo vicioso, favoreciendo de esta forma la emergencia de resistencias bacterianas^{3,4}. Contrariamente a lo que se piensa, factores como el sexo, la edad, el nivel de conocimiento o de educación, el régimen de farmacia (activo o pensionista) no influye en el grado de cumplimiento. En cambio, sí que se ha demostrado que influye el número de tomas diarias y la duración del tratamiento. Hay muchas formas de medir el grado de cumplimiento: unas son directas, monitorizando las concentraciones de fármaco y otras indirectas, mucho más utilizadas, pero que infraestiman en general el cumplimiento real. De éstas, las más exactas son el recuento de comprimidos efectuado por sorpresa en el domicilio del paciente y la monitorización electrónica. En este estudio evaluamos el cumplimiento terapéutico en pacientes con faringitis supuestamente estreptocócica y tratados con pautas antibióticas que se dan dos veces (b.i.d) y tres veces al día (t.i.d).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y prospectivo realizado en consultas de medicina general, en dos centros de salud, desde 2003 a 2006. Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de faringitis aguda de supuesta etiología estreptocócica, aquellos con tres o cuatro criterios de Centor⁵ (exudado amigdalár, ausencia de tos, adenopatías laterocervicales dolorosas y/o historia de fiebre). Se excluyeron los pacientes tratados anteriormente con antibióticos, cualquier otra condición que requiriese la ayuda de otras personas para la administración de fármacos e hipersensibilidad a los betalactámicos. Los pacientes fueron tratados con los distintos antibióticos incluidos previamente en los envases MEMS⁶ (*Medication Event Monitoring System*, Aardex Ltd, Zug, Suiza), que consiste en un contenedor de pastillas estándar y un *tape* que contiene un microprocesador que registra la hora cada vez que el paciente abre el envase. Era el facultativo el que decidía el tratamiento antibiótico a administrar. A los pacientes se les pidió consentimiento informado para participar en un estudio sobre uso racional de antibióticos pero no se les informó sobre los objetivos reales del estudio hasta la segunda visita y se les pidió que devolvieran el envase MEMS una

vez finalizaran el tratamiento. Los datos contenidos en los microprocesadores eran transferidos al ordenador y procesados con el programa PowerView v. 1.3.2 (Aardex Ltd). No se contabilizaron las múltiples aperturas del envase en un periodo menor de 15 min.

Se consideró el número de veces que se abrió el envase en total y por día de curso de tratamiento, las dosis olvidadas y el porcentaje de pacientes que abrieron al menos el 80% de las veces en base a los comprimidos contenidos en los envases. Se consideró también la tasa de fracasos cuando el paciente era visto de nuevo al final del tratamiento. Se utilizaron pruebas exactas de Fisher, pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, considerando diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 113 pacientes; de éstos, 64 pacientes (56,6%) recibieron antibióticos t.i.d.: amoxicilina 500 mg 24 comprimidos (25 casos) o amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg 24 comprimidos (39 casos). El resto de pacientes recibió pautas antibióticas b.i.d.: fenoximetilpenicilina 2 cápsulas de 400 mg/12h 30 cápsulas (34 casos); cefuroxima axetilo 250 mg 20 comprimidos (1 caso); cefditorén 200 mg 20 comprimidos (5 casos); o bien, amoxicilina y ácido clavulánico 1.000/125 mg 2 comprimidos/12h (9 casos). La edad media del total de pacientes fue de $28 \pm 13,1$ años; 61 eran mujeres (54%), 13 pensionistas (11,5%) y 39 fumadores (34,5%). No hubo diferencias en estos parámetros entre los pacientes asignados a los antibióticos b.i.d. y t.i.d.

No se documentó ningún fracaso al final del tratamiento. Sólo dos pacientes abrieron el envase más de una vez en intervalos menores de 15 min. El número medio de aperturas del envase del MEMS osciló entre el observado con las cefalosporinas analizadas (cefditorén y cefuroxima axetilo), con una media de $16,6 \pm 2,9$ aperturas, lo que significaba un porcentaje de tomas del 83,3% del total de comprimidos y el 70,3% observado con amoxicilina y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico ($p < 0,001$) (tabla 1). Tomaron al menos el 80% de las dosis 11 pacientes asignados al grupo de antibióticos t.i.d. (17,2%), significativamente más bajo que el observado con los antibióticos b.i.d. (59,2%; $p < 0,001$). En la tabla 1 se describen los distintos porcentajes según el tipo de pauta antibiótica. El porcentaje de pacientes que abrieron el envase el número satisfactorio de veces a lo largo del curso del tratamiento siempre fue más bajo con los antibióticos t.i.d. que con los b.i.d., siendo menor del 50% a partir del día 4 con los antibióticos t.i.d. y a partir del día 7 con los b.i.d. (fig. 1). A partir del tercer día las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La dosis que más olvidaron los pacientes asignados a las pautas convencionales de amoxicilina y de amoxicilina y ácido clavulánico fue la correspondiente a la de la tarde a partir del segundo día (fig. 2).

El cumplimiento del tratamiento antibiótico en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día

Antibiótico	n	Número de aperturas			>80 % dosis
		Media	DE	Rango	
Amoxicilina 500 mg 24 comprimidos (1 comprimido/8 h)	25	16,88 (70,3 %)	3,3	6-24	0 (0 %)
Amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg 24 comprimidos (1 comprimido/8 h)	39	16,95 (70,3 %)	4,1	8-24	11 (28,2 %)
Amoxicilina + ácido clavulánico 1.000/ 125 mg (2 comprimidos/ 12 h)	9	10,06 (71,8 %)	4,6	3-15	5 (55,6 %)
Cefalosporina 20 comprimidos*	6	16,67 (83,3 %)	2,6	13-20	4 (66,7 %)
Fenoximetilpenicilina 400 mg 30 cápsulas (2 cápsulas/12 h)	34	11,60 (77,7 %)	3,0	4-16	20 (58,8 %)
Total	113	14,80 (73 %)	4,4	3-24	40 (35,4 %)

* Comprende cinco tratamientos con cefditorén 200 mg y un tratamiento con cefuroxima axetilo 250 mg (1 comprimido/12 h).
 DE: Desviación estándar.

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto el bajo grado de cumplimiento del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ambulatorios con faringitis, principalmente cuando se administran antibióticos con pautas t.i.d. Antes de discutir los resultados de este estudio es preciso considerar sus limitaciones. En primer lugar, no se trata de un ensayo clínico; nuestro objetivo no era comparar si el cumplimiento con antibióticos b.i.d. era mejor o no que con antibióticos t.i.d., sino conocer si los pacientes que atendemos en nuestras consultas se toman o no la medicación antibiótica que les suministramos. Tampoco se pretendía evaluar el grado de curación clínica o la rapidez de curación con las distintas pautas, aunque en ningún caso se documentó un fracaso terapéutico. Por otra parte, el diagnóstico fue clínico, por lo que no puede asegurarse que todas las infecciones incluidas fueran bacterianas. Sólo consideramos en este estudio los betalactámicos, ya que son los fármacos de elección. Si bien se ha considerado clásicamente la amoxicilina como el tratamiento de elección en la faringitis estreptocócica⁶, existe una tendencia en los últimos años en España a utilizar también la penicilina oral como fármaco de primera línea, por tres razones fundamentalmente⁷: porque presenta un espectro antibacteriano más reducido, porque induce en menor frecuencia el exantema cutáneo en pacientes con mononucleosis infecciosa y porque puede administrarse dos veces al día, pauta ampliamente utilizada en los países nórdicos y que ha demostrado ser igual de efectiva que cuando se administra la penicilina tres o cuatro veces al día^{8,9}. Los facultativos en este estudio eran libres de utilizar el antibiótico que considerasen más oportuno; sin embargo, en todos los casos se hacía hincapié en cómo debían tomar los pacientes la medicación y en ningún caso se comentó en la visita basal el objetivo real del estudio, para no influir en la toma de la medicación. Ahí es donde radica la fortaleza de este estudio ya que sólo de esta forma podemos aproximarnos al cumpli-

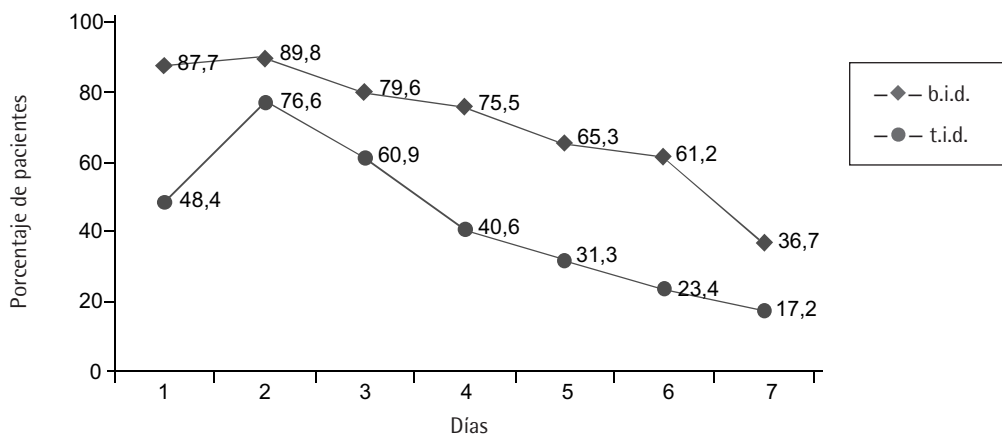


Figura 1 Cumplimiento durante el curso antibiótico: porcentaje de pacientes que abrieron el envase MEMS el número satisfactorio de veces (al menos dos veces en las pautas antibióticas de dos veces al día y al menos tres veces en las pautas de tres veces al día). No todos los pacientes empezaron a tomar el antibiótico en la mañana del primer día.

El cumplimiento del tratamiento antibiótico en la faringitis aguda es muy bajo, principalmente con antibióticos que se toman tres veces al día

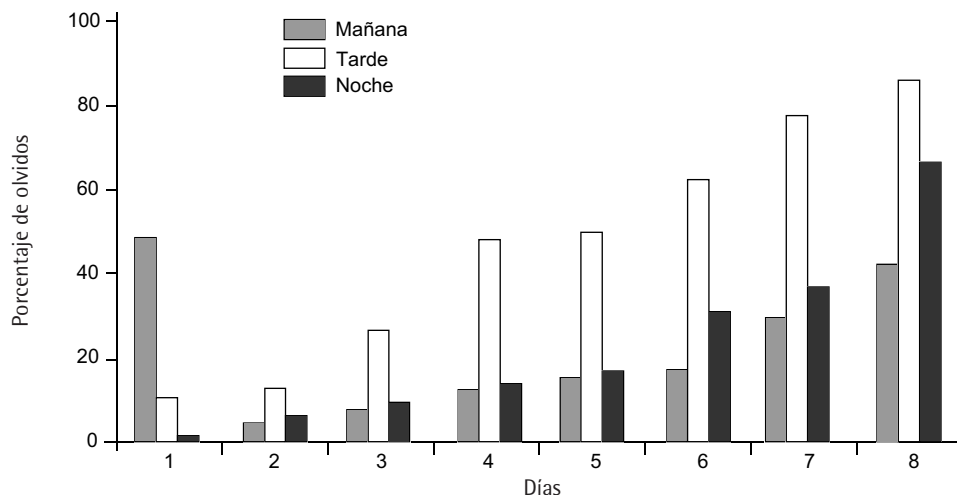


Figura 2 Cumplimiento durante el curso antibiótico con antibióticos que se toman tres veces al día: porcentaje de pacientes que olvidaron abrir el envase MEMS según el momento del día. No todos los pacientes empezaron a tomar el antibiótico en la mañana del primer día.

miento real del paciente. Sin embargo, no puede asegurarse que cada vez que se abría el envase del MEMS se procediera a la toma de la medicación ni tampoco podemos asegurar que cuando se administraba penicilina V o la nueva formulación de amoxicilina y ácido clavulánico, los pacientes tomaran dos comprimidos a la vez. Aún así, pensamos que la metodología utilizada es la que más se acerca a la toma real de medicación por parte de los pacientes.

Pocos estudios han analizado el cumplimiento de las pautas antibióticas y aún menos, con la utilización de monitores electrónicos. En la faringitis aguda no se ha publicado ningún estudio hasta la fecha. Urquhart, a partir de una revisión exhaustiva de estudios sobre cumplimiento, observó pocas diferencias entre el grado de cumplimiento con pautas de una vez o b.i.d., pero sí muchísima diferencia entre ésta y la pauta t.i.d.¹⁰. Kardas¹¹ observó recientemente cómo las pautas antibióticas que se administran una vez al día se asocian a un mejor cumplimiento que las pautas b.i.d. en las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Sin embargo, él observó porcentajes más altos de cumplimiento con las pautas b.i.d. que en nuestro estudio, probablemente porque en su estudio se comentaba al paciente el objetivo real del mismo al tratarse de un ensayo clínico y en segundo lugar, porque se trataba de infecciones respiratorias bajas a diferencia de nuestro estudio y los pacientes consideran probablemente más graves las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Es una realidad que los pacientes dejan de tomar la medicación cuando empiezan a encontrarse mejor; en la faringitis estreptocócica una mejoría clínica significativa se observa en los primeros 2-3 días de tratamiento, antes de alcanzar la erradicación estreptocócica¹². Este incumplimiento por abandono de tratamiento podría ser la principal causa de la existencia de antibióticos en los botiquines de los hogares,

un 37% en España según los resultados del último estudio del grupo URANO¹³. El problema no se acaba ahí ya que dos terceras partes de los pacientes consideran que este antibiótico sobrante puede ser utilizado en un futuro proceso infeccioso, favoreciendo de esta forma la automedicación¹⁴. Esta automedicación es en la mayoría de las ocasiones inadecuada porque, o bien, este tratamiento no está indicado, la etiología de la infección no es bacteriana, o bien porque la posología y la duración del tratamiento no son óptimas, conformando todo ello un auténtico círculo vicioso, responsable en gran parte de la emergencia y generación de resistencias^{3,13}.

A partir de estos resultados deberíamos incidir más en las estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento terapéutico. Se ha visto que estas estrategias son más fáciles de implementar en las patologías agudas que en las crónicas¹. Una es contemplar pautas antibióticas más fáciles como las b.i.d. en lugar de las clásicas t.i.d., en las que los pacientes acostumbran a olvidar la dosis de la tarde, muchas veces porque el paciente que trabaja va al trabajo sin el tratamiento o el niño se olvida de llevar el comprimido al colegio. En este sentido, cualquier intento de simplificar el número de dosis diarias debe ser bienvenido. En el año 1995, la Herarth American Association fue la primera en recomendar las dosis b.i.d. en sus guías de práctica clínica para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica¹⁵. En cambio, en España no se recomiendan cuando en esta patología se ha comprobado que tanto la amoxicilina como la penicilina pueden ser administradas al menos cada 12 h, siendo igual de efectivas que las pautas de más dosis diarias. Tampoco hay que caer en la tentación de simplificar las pautas a una sola dosis diaria, porque quizá como comenta Urquhart, puede ser preferible una pauta antibiótica de dos veces al día a la de una sola vez ya que las consecuencias de un

olvido de dosis podría ser menos trascendente en el primer caso¹⁰. Además, deberían estudiarse pautas antibióticas con menos días de tratamiento en un intento de mejorar el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
2. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:106-113.
3. González J, Orero A, Parra C. Bases no farmacológicas. En: Picazo JJ, Gomis M (coord.). *Biblioteca Básica SEQ. Módulo 1: Bases del tratamiento antimicrobiano*. Barcelona: Doyma, 2000;47-92.
4. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:616-27.
5. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46.
6. Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:74-88.
7. Rodríguez D, Danés I. Nuevas pautas de antibioterapia en la faringoamigdalitis aguda. *Med Clín (Barc)* 2001;117:115-6.
8. Lan AJ, Colfrod Jr JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E19.
9. Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139:1145-8.
10. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992;68(Suppl. 3):S69-S78.
11. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomised trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:531-6.
12. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AM, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917-23.
13. González J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:275-85.
14. Branthwaite AR, Pechère JC. Pan-European survey of patients. Attitudes to antibiotics and use. *J Int Med Res* 1996;24:229-38.
15. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.

LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS CON MÁS TOMAS DIARIAS, EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS, SON LOS QUE MENOS SE CUMPLEN.

Carl Llor, Nuria Sierra, Silvia Hernández, Ana Moragas, Marta Hernández, Carolina Bayona y Marc Miravittles.

Introducción: para calcular el cumplimiento de los tratamientos en pacientes con infección respiratoria baja tratados con antibióticos de una dosis diaria, dos dosis y tres dosis diarias.

Métodos: realizamos un estudio prospectivo en atención primaria con pacientes que presentaban una infección respiratoria de vías bajas de supuesta etiología bacteriana, que no fueran alérgicos a los antibióticos β -lactámicos, macrólidos o quinolonas, y los tratamos con varios tipos de tratamientos. El cumplimiento del tratamiento se calculó mediante monitorización electrónica.

Resultados: se reclutaron un total de 251 pacientes (136 con tratamientos de 3 tomas diarias, 70 con tratamientos de 2 tomas diarias y 45 con tratamientos de una sola toma diaria). La media de aperturas de los envases fue del $94.3 \pm 12.6\%$ en los tratamientos de una dosis diaria hasta el $74.8 \pm 17.7\%$ en los tratamientos de 3 dosis diarias ($P < 0.001$). 75 pacientes del grupo de 3 dosis diarias tomó al menos 80% de la medicación (55.1%), siendo significativamente menor que los del grupo de dos dosis diarias (71.4%) o de una dosis (86.7%; $P < 0.001$). Sólo el 20.6% de los pacientes asignados al grupo de tres dosis diarias abrió el MEMS cada 8 ± 4 horas durante al menos el 80% del tratamiento. Comparando los tratamientos de iguales tomas, el cumplimiento era mejor cuanto más corto era el tratamiento, siendo peor con pautas de 7 días ó más. El porcentaje de pacientes que abrieron el MEMS un número satisfactorio de veces fue menor en las pautas de 3 dosis diarias. Además, los pacientes del grupo de 3 dosis diarias olvidaban frecuentemente la dosis de la tarde.

Conclusiones: la tasa de cumplimiento fue muy baja, principalmente cuando los antibióticos se administraban 3 veces al día y en pautas de 7 días o más. Por tanto, son necesarias nuevas estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **63**, 396–399
doi:10.1093/jac/dkn472
Advance Access publication 16 November 2008

JAC

The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance

Carl Llor^{1*}, Nuria Sierra², Silvia Hernández², Ana Moragas², Marta Hernández³, Carolina Bayona⁴
and Marc Miravittles⁵

¹Primary Care Centre Jaume I, Tarragona, University Rovira i Virgili, Spain; ²Primary Care Centre Jaume I, Tarragona, Spain; ³Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain; ⁴Primary Care Centre Valls Urbà, Valls, Spain; ⁵Department of Pneumology, Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS), Hospital Clinic, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain

Received 27 July 2008; returned 9 September 2008; revised 5 October 2008; accepted 21 October 2008

Background: To assess the drug compliance observed among patients with lower respiratory tract infection treated with once-daily, twice-daily and thrice-daily antibiotic regimens.

Methods: We performed a prospective study in the primary care setting including patients with suspected bacterial lower respiratory tract infections, not allergic to β -lactam antimicrobials, macrolides or quinolones, treated with several antibiotic regimens. Patient compliance was assessed by electronic monitoring.

Results: A total of 251 patients were enrolled (136 in the thrice-daily group, 70 in the twice-daily group and 45 in the once-daily group). The mean container openings ranged from $94.3 \pm 12.6\%$ with once-daily antibiotics to $74.8 \pm 17.7\%$ with thrice-daily drugs ($P < 0.001$). Seventy-five patients in the thrice-daily group took at least 80% of the medications (55.1%), being significantly less than those receiving twice-daily (71.4%) or once-daily (86.7%; $P < 0.001$) drugs. Only 20.6% of the patients assigned to the thrice-daily regimens opened the container every 8 ± 4 h during at least 80% of the course. Among the patients assigned the same number of doses daily, compliance was better with the shortest antibiotic courses, being worse with schedules of 7 days or more. The percentage of patients who opened the MEMS container the satisfactory number of times a day was lower among the thrice-daily regimens. Moreover, the thrice-daily group more frequently forgot the afternoon dose.

Conclusions: The rate of compliance was very low, mainly when antibiotics were administered thrice daily and in regimens of 7 days or more. New strategies addressed to improve antibiotic drug compliance are, therefore, necessary.

Keywords: electronic monitoring, RTIs, amoxicillin/clavulanate

Introduction

Many studies have been performed on therapeutic compliance in chronic diseases but not in acute processes such as infectious diseases.¹ Respiratory tract infections are the most common reasons for primary care consultations and antibiotics are prescribed in most of the cases.² Poor compliance with antibiotic regimens has been identified as a major cause of treatment failure, resulting in poor clinical outcomes.³ In addition, from a community perspective, therapeutic incompliance leads to storing of antibiotics at home, which induces self-medication

and produces a vicious circle, thereby favouring the emergence of bacterial resistances.⁴

Compliance may be measured in two ways, directly and indirectly. Indirect methods evaluate compliance from information provided by the patients through measurement of events or circumstances that are probably or indirectly related to compliance. The method most frequently used in studies is pill counting, but this also presents the problem of overestimating real compliance. However, of all the indirect methods, the most exact is electronic monitoring, which has also proven to be the best method when evaluating antibiotic treatments.^{5,6} In the

*Corresponding author. Tel: +34-671085857; Fax: +34-977248459; E-mail: carles.llor@urv.cat

Compliance and antibiotics for RTIs

present study, we evaluated therapeutic compliance in patients with lower respiratory tract infections treated with once-, twice- or thrice-daily antibiotic schedules.

Materials and methods

We performed a prospective, observational study undertaken in general medicine outpatient clinics in two healthcare centres from 2003 to 2007. We recruited patients of 18 years of age or older with uncomplicated acute illness (<7 days) presenting in the primary care practice with cough as the main symptom and at least two of the following signs or symptoms of lower respiratory tract infection: an increase in sputum volume, sputum purulence, chest pain and/or worsening of dyspnoea. We excluded patients who had received previous treatment with antibiotics, those who presented criteria for hospitalization, any other condition requiring the aid of other persons for drug administration and hypersensitivity to antibiotics. The patients were treated with different antibiotics included in MEMS6 containers (Medication Event Monitoring System, Aardex Ltd, Zug, Switzerland). The MEMS consists of a standard container for tablets with a screw top inside which an electronic microcircuit is placed. This device records when the medication container is opened. The physicians decided which antibiotic treatment was to be administered. The patients gave informed consent to participate in a study on the rational use of antibiotics. They were provided with complete information about the characteristics of the study and their participation, but were not informed at this time about the future assessment of compliance to avoid bias in the results. When they returned to the clinic, compliance was evaluated and the patients were fully informed about the results and permission was requested to include these data anonymously in the current report. The data contained in the microprocessors were transferred to computer and processed with the PowerView program v. 1.3.2. (Aardex Ltd). Multiple openings of the container within a period of <15 min were not counted.

The total and daily number of times the container was opened during the course of the treatment were considered as were the doses forgotten and the percentage of patients who opened the container at least 80% of the times, based on the pills contained in the containers. A parameter of specific good compliance of antimicrobial treatment also indicated whether the openings of the container coincided with the times recommended: intervals of 8 ± 4 h during at least 80% of the thrice-daily course of antibiotic treatment; 12 ± 6 h intervals during at least 80% of the antibiotic course for the twice-daily antibiotics; and 24 ± 12 h intervals during at least 80% of the antibiotic course for the once-daily antibiotics. The rate of failures was also taken into account when the patient was seen at the end of the treatment.

The study variables were analysed descriptively before applying Student's *t*-test or analysis of variance to compare means and the χ^2 test to compare categorical variables, with differences being considered as statistically significant with a $P < 0.05$.

Results

A total of 251 patients were recruited, 136 in the thrice-daily group, 70 in the twice-daily group and 45 in the once-daily group. All the patients permitted the inclusion of data about compliance at the second visit. A total of 145 patients were diagnosed with exacerbations of chronic bronchitis, 97 were considered as acute bronchitis and 9 cases were diagnosed with

pneumonia. The mean age of all the patients was 60 ± 16.9 years, with 135 being females (53.8%), 143 pensioners (57%), 97 smokers (38.6%), 71 hypertensives (28.3%), 32 diabetics (12.7%) and 44 diagnosed with dyslipaemia (17.5%). No statistically significant differences were found in these parameters among the patients assigned to the three groups, even though patients assigned to once-daily regimens were slightly older than those assigned to antibiotics given thrice-daily. Six antibiotic treatment failures (2.4%) were observed requiring a change in antimicrobial treatment: one with azithromycin, two with the new formula of amoxicillin/clavulanic acid and three with the conventional dose of this same antibiotic. Only three cases demonstrated manifest non-compliance with five or less openings of the container, all due to the digestive intolerance associated with amoxicillin/clavulanic acid. Twelve patients opened the container more than once at intervals of <15 min.

Table 1 shows the main results with the different antibiotic schedules used. The percentage of doses taken was greater with the once-daily antibiotics ($94.3 \pm 12.6\%$) while those least taken corresponded with the thrice-daily group ($74.8 \pm 17.7\%$; $P < 0.001$). At least 80% of the doses were taken by 39 patients assigned to the once-daily group (86.7%), being significantly higher than that observed with the other antibiotic regimens ($P < 0.001$). The percentage of patients who took at least 80% of the doses was also greater with the shortest schedules (92.3% with 3 days of azithromycin or 100% with 5 days of moxifloxacin). On the other hand, the percentage was lower in the longer regimens (77% with 7 days, 55% with 8 days and 69% with 10 days; $P < 0.01$). No statistically significant differences were observed between compliances with age, gender or any co-morbid condition. The percentage of patients who opened the container a satisfactory number of times throughout the treatment course was always lower with the thrice-daily antibiotics, being <50% after the fifth day (Figure 1). The most forgotten dose by the patients assigned to thrice-daily antibiotic regimens corresponded with that of the afternoon after the second day, accounting for 49.1% of the forgotten doses, followed by the evening doses (29.7%) and the morning doses (21.2%). Considering the definition of good compliance of this study, the patients assigned to once-daily antibiotics were also the best compliers (82.2%). On the other hand, the worst compliance was observed with the patients assigned to the thrice-daily regimens since only 28 took the drugs every 8 ± 4 h at least 80% of the whole antibiotic course (20.6%; $P < 0.001$).

Discussion

This study demonstrates the low degree of antibiotic treatment compliance in patients attending outpatient clinics with lower respiratory tract infection, mainly when the antibiotics are administered thrice daily and in regimens of 7 days or more. Before discussing the results of this study, its limitations should be considered. First, this was not a clinical trial. Our objective was not to determine whether compliance with once-daily antibiotics was better than that with twice-daily or thrice-daily drugs, but rather to know whether the patients take the antibiotic prescribed. On the other hand, neither did we aim to evaluate the effectiveness of the treatments administered, although six cases of treatment failure were reported, requiring a change in antibiotic treatment. As participants were not allocated to the

Table 1. Number of container openings and compliance with the different antibiotic regimens observed

Antibiotic	Days	n	Age, mean (SD)	Male, n (%)	Number of openings			Good compliance, n (%) ^a
					mean (SD)	%	range	
Thrice-daily regimens								
amoxicillin 500 mg 24 tablets (1 tablet/8 h)	8	59	58.4 (19.3)	28 (47.5)	18.6 (3.9)	77.4	6-24	34 (57.6)
amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg 24 tablets (1 tablet/8 h)	8	77	59.1 (16.4)	37 (48.1)	17.5 (4.5)	72.8	5-24	41 (53.2)
subtotal	8	136	58.8 (17.6)	65 (47.8)	18.0 (4.3)	74.8	5-24	75 (55.1)
Twice-daily regimens								
amoxicillin/clavulanic acid 1000/125 mg 28 tablets (2 tablets/12 h)	7	53	61.9 (15.2)	24 (45.3)	12.1 (2.9)	86.4	3-16	40 (75.5)
cephalosporin 20 tablets ^b	10	17	58.4 (19.1)	7 (41.2)	15.1 (3.5)	75.3	13-20	10 (58.8)
subtotal	7-10	70	61.0 (16.6)	31 (44.3)	12.8 (3.3)	83.7	3-20	50 (71.4)
Once-daily regimens								
azithromycin 500 mg 3 tablets (1 tablet/24 h)	3	13	61.1 (12.7)	5 (38.5)	2.9 (0.3)	97.3	2-3	12 (92.3)
moxifloxacin 400 mg 5 tablets (1 tablet/24 h)	5	4	69.8 (9.3)	3 (75.0)	5.0 (0.0)	100.0	5	4 (100.0)
moxifloxacin 400 mg 7 tablets (1 tablet/24 h)	7	9	60.2 (16.8)	3 (33.3)	6.6 (1.0)	93.7	4-7	8 (88.9)
levofloxacin 500 mg 10 tablets (1 tablet/24 h)	10	19	62.7 (17.0)	9 (47.4)	9.2 (1.4)	91.6	5-10	15 (78.9)
subtotal	3-10	45	62.4 (15.0)	20 (44.4)	6.5 (2.8)	94.3	2-10	39 (86.7)
Total	3-10	251	60.0 (16.9)	116 (46.2)	14.5 (5.7)	80.8	2-24	164 (65.3)

^aWhen the openings of the container coincided with the times recommended: interval of 8 ± 4 h during at least 80% of the thrice-daily course of antibiotic treatment; 12 ± 6 h during at least 80% of the antibiotic course for the twice-daily antibiotics; and 24 ± 12 h intervals in at least 80% of the antibiotic course for the once-daily antibiotics.
^bConstitutes 12 treatments with cefditoren 200 mg and five treatments with cefuroxime acetyl 500 mg (1 tablet/12 h).

Compliance and antibiotics for RTIs

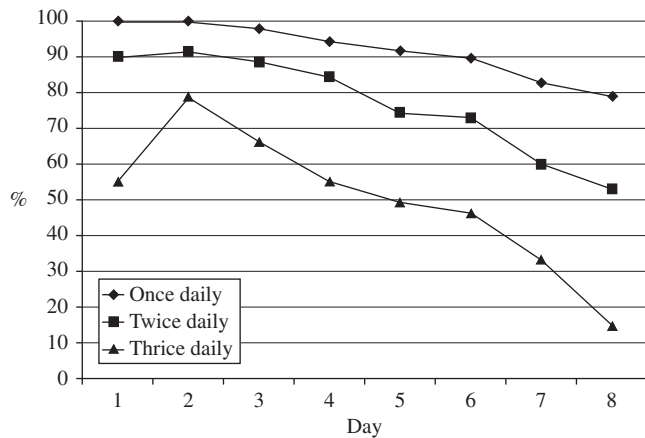


Figure 1. Compliance during the antibiotic regimen: percentage of patients who opened the MEMS containers the satisfactory number of times (at least once in the antibiotic schedules of once-daily, twice in the twice-daily antibiotic regimens and at least three times in the thrice-daily schedules). Not all the patients began to take the antibiotic in the morning of the first day.

different study groups randomly, some differences in demographic variables or co-morbid conditions between these groups could have been observed. A trend to assign once-daily antibiotic regimens to elderly subjects was found, even though these differences were not statistically significant. The physicians of the study were free to use the antibiotic that they considered to be the most appropriate. However, in all the cases, the way in which the patients were to take the medication was stressed and in no case was the real objective of the study revealed at the beginning, in order to not influence the taking of the medications. However, it cannot be guaranteed that each time the MEMS container was opened, the medication was actually taken. Neither can we ensure that when the new formula of amoxicillin/clavulanic acid was administered, the patients took two tablets at the same time. Nonetheless, we believe that the electronic method used and the fact that the patients were not informed as to the real objective of the study until the second visit, which has not been done previously, undoubtedly constitutes the greatest strength of this study.

Few studies have analysed compliance with antibiotic schedules in lower respiratory tract infections, and even less with the use of electronic monitoring. In an exhaustive review of studies on compliance, Urquhart⁷ observed few differences between the degree of compliance with once-daily or twice-daily regimens but large differences between these schedules and the thrice-daily treatment. Kardas⁸ recently described how antibiotic schedules administered once a day were associated with a better compliance than the twice-daily regimens in exacerbations of chronic bronchitis. In most clinical situations, particularly in the case of antibiotic therapy, the time interval between doses is extremely important. In most cases, the pharmacokinetics of the drugs makes it necessary for them to be not taken later than indicated to ensure maximum therapeutic action.⁹ In our study, only one-fifth of the patients assigned to thrice-daily therapeutic regimens took the medication every 8 ± 4 h. Intervals >12 h do not ensure that the time above the minimal inhibitory concentration is of 40%, thereby limiting treatment effectiveness. With twice-daily regimens, the percentage rose to a little more than half of the cases, with good compliance being considered when

the container was opened every 12 ± 6 h. In another stricter study with electronic monitors by Favre *et al.*,¹⁰ only 32.6% of the cases took the medication with intervals of 12 ± 1 h.

It is true that patients stop taking the medication when they begin to feel better. Easier antibiotic regimens are required, such as the once-daily or twice-daily instead of the classical thrice-daily regimen, with which the patients usually forget the afternoon dose. Neither should we fall into the temptation of simplifying the schedules with a single daily dose since, perhaps as Urquhart⁷ comments, a twice-daily antibiotic regimen may be preferable to the once-daily regimen as the consequences of forgetting one of the doses may be less important in the former case. In addition, similarly to what happens with urinary tract infections, studies should be made to determine antibiotic regimens with fewer days of treatment for lower respiratory tract infections in order to improve therapeutic compliance.

Funding

The MEMS containers were provided through a grant from GlaxoSmithKline. The authors declare that they did not receive any direct economic support for undertaking this study.

Transparency declarations

None to declare.

References

- Haynes RB, Yao X, Degani A *et al.* Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000011.
- McCraig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in United States. *J Am Med Assoc* 1995; **273**: 214–9.
- Sclar DA, Tartaglione TA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for the outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis* 1994; **3**: 266–73.
- Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 616–27.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353**: 487–97.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; **49**: 897–903.
- Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992; **68** Suppl 3: S69–78.
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomised trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**: 531–6.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 1–12.
- Favre O, Delacrétaz E, Badan M *et al.* Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for an acute infectious disease. *J Clin Pharmacol* 1997; **37**: 175–8.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En este estudio se pone de manifiesto un bajo porcentaje de cumplimiento del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ambulatorios en diferentes procesos infecciosos del tracto respiratorio superior e inferior, de probable etiología bacteriana. Esto sucede, principalmente, cuando se administran antibióticos con pautas t.i.d. y de 7 días o más de duración.

Limitaciones del estudio

Antes de discutir los resultados de este estudio, es preciso considerar sus limitaciones:

- No se trata de un ensayo clínico; nuestro objetivo ha sido en todo momento conocer el cumplimiento con las distintas pautas antibióticas y en distintas infecciones y comprobar si este cumplimiento es distinto con éstas.
- No se consideraron todos los antibióticos; sólo se tuvieron en cuenta algunas pautas antibióticas que se utilizan a menudo en atención primaria. La única excepción es la penicilina V. Sin embargo, si bien se ha considerado clásicamente la amoxicilina como el tratamiento de elección en la faringitis estreptocócica⁴⁹, existe una tendencia en España a utilizar también la penicilina oral como fármaco de primera línea, por tres razones fundamentalmente⁴⁴: porque presenta un espectro antibacteriano más reducido, porque induce en menor frecuencia el exantema cutáneo en pacientes con mononucleosis infecciosa y porque puede administrarse dos veces al día, pauta ampliamente utilizada en los países nórdicos y que ha demostrado ser igual de efectiva que cuando se administra penicilina tres o cuatro veces al día^{20,34}.
- No se evaluó la rapidez de curación con las distintas pautas antibióticas, pero sí se registraron los fracasos terapéuticos. En todo caso, éstos fueron muy pocos, ya que los procesos infecciosos, incluso aquellos de etiología bacteriana, en atención primaria, acostumbran a ser banales.
- Los facultativos de este estudio eran libres de utilizar el antibiótico que considerasen más oportuno; sin embargo, en todos los casos se hacía hincapié en

cómo debían tomar los pacientes la medicación y en ningún caso se comentó en la visita basal el objetivo real del estudio, para no influir en la toma de medicación.

- Los médicos que participaron en este estudio (el estudio se realizó sólo en cinco cupos) dieron una información lo más uniforme posible cuando hacían entrega de la medicación en el envase MEMS a los pacientes y se comentaba cómo se debía tomar la medicación, teniendo que completar el tratamiento incluido en el envase. Sin embargo, no podemos asegurar que en todos los casos esta información se realizara siempre igual.
- Por otra parte, el diagnóstico en la mayor parte de los casos era clínico y, aunque, fueron incluidos en la mayor parte de los casos cuadros clínicos con una etiología supuestamente bacteriana, no puede garantizarse que todas las infecciones consideradas en esta tesis tuvieran en realidad este origen.
- Otra limitación es la expectativa del paciente sobre el tratamiento antibiótico. Este aspecto no fue considerado en esta tesis y podría ser posible que las expectativas de los pacientes en poder tomar un antibiótico pudieran asociarse con un mejor cumplimiento.
- Como los participantes no fueron asignados a las distintas pautas antibióticas al azar, pueden presentarse algunas diferencias de variables demográficas; así, por ejemplo, la media de edad entre los pacientes con faringoamigdalitis, lógicamente fue más baja que la media observada entre los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, pero dentro de cada una de estas infecciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la forma como se distribuyeron el número de tomas diarias.
- No hay elementos en el estudio que pudieran perjudicar a los pacientes. De todas maneras, se excluyeron aquellos pacientes que no aceptaban participar. Otra limitación es que es necesario que el envase MEMS volviera a la consulta; por lo que es inevitable pérdida de envases.
- No puede garantizarse que cada vez que el paciente abría el contenedor MEMS la medicación se tomara en realidad. Tampoco puede garantizarse que con la penicilina V y con la nueva formulación de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, el paciente tomara dos comprimidos a la vez. Tal como he

comentado en la Introducción, no hay ningún método de medición de cumplimiento perfecto.

- Sin embargo, creo que el método electrónico usado, el gran número de sujetos incluidos y el hecho que los pacientes no fueron informados en cuanto al verdadero objetivo de este estudio hasta la segunda visita, indudablemente constituyen las mayores fortalezas de este estudio.

Comparación con otros estudios

Pocos estudios han analizado el cumplimiento de las pautas antibióticas en las infecciones del tracto respiratorio y aún menos, con la utilización de monitores electrónicos. Se han publicado algunos trabajos con la utilización de MEMS en las infecciones del tracto respiratorio inferior pero no hay ninguno publicado en la faringitis aguda.

Urquhart, a partir de una revisión exhaustiva de estudios sobre cumplimiento, observó pocas diferencias entre el grado de cumplimiento con pautas de una dosis diaria o b.i.d., pero sí muchísima diferencia entre ésta y la pauta t.i.d.⁵². Además también observamos que los antibióticos que se administran una sola vez al día se cumplen mejor que los que se toman dos veces diarias en las infecciones del tracto respiratorio inferior, dato que también observó Kardas^{30,32} en las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Sin embargo, él observó porcentajes más altos de cumplimiento con las pautas b.i.d. que en nuestro estudio, probablemente porque en su estudio se comentaba al paciente el objetivo real del mismo al tratarse de un ensayo clínico. Este aspecto también se ha visto en otros estudios de cumplimiento en los que se han utilizado otros métodos de cumplimiento. Así, por ejemplo, Gil et al²² consideran el número de tomas diarias, la longitud de tratamiento y el número de comprimidos como predictores de incumplimiento en un estudio efectuado con recuento de comprimidos.

En esta tesis, además hemos comprobado que el predictor más importante de que el paciente incumpla la medicación es la presencia de efectos secundarios, más éste que el número de tomas diarias o la duración del tratamiento. Este aspecto, que ha sido muy estudiado en patologías crónicas pero no en las infecciones, y deberíamos preguntarlo

más en nuestras consultas cuando sospechemos posible incumplimiento terapéutico, más si tenemos en cuenta que el número de efectos secundarios³⁷ con el tratamiento antibiótico no es baladí.

En nuestro estudio sólo una quinta parte de los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior asignados al grupo de tres dosis diarias tomó la medicación cada 8 ± 4 horas. Los intervalos mayores de 12 horas no aseguran que el tiempo bajo una concentración mínima inhibitoria del fármaco sea más del 40%, limitando así la efectividad del tratamiento. En los tratamientos de dos dosis diarias, el porcentaje de cumplimiento sobrepasa ligeramente la mitad de los casos, donde consideramos buen cumplimiento el abrir el contenedor de pastillas cada 12 ± 6 horas. En otro estudio serio con monitores electrónicos realizado por Favre et al¹⁸, sólo el 32,6% de los pacientes tomó la medicación en intervalos de 12 ± 1 hora.

Hay pocos estudios que hayan evaluado de forma cualitativa distintos patrones de uso de antibióticos. En el más conocido, Hawking et al²⁵ observaron seis posibles tipologías en la utilización de antibióticos:

- Pacientes que siempre toman los antibióticos tal como se les prescribe
- Pacientes que pueden no tomar antibióticos, porque o bien trabajan o están en el cuidado de los hijos o tienen limitaciones sociales
- Pacientes que frecuentemente se olvidan las dosis
- Pacientes que encuentran lógico abandonar el tratamiento antibiótico cuando empiezan a encontrarse bien
- Pacientes que buscan activamente limitar la utilización de antibióticos porque piensan que sus cuerpos van a depender de estos medicamentos o porque ven los antibióticos como algo ‘no natural’
- Pacientes que de forma clara planean parar pronto el tratamiento antibiótico para poder tener un remanente en el hogar en caso de necesitarlos en otra ocasión

Es una realidad que los pacientes dejan de tomar la medicación cuando empiezan a encontrarse mejor; en la faringitis estreptocócica una mejoría clínica significativa se observa en los primeros 2-3 días de tratamiento, antes de alcanzar la erradicación estreptocócica³⁵. Con las infecciones del tracto respiratorio inferior esto pasa más tarde, a partir del quinto día. Este incumplimiento por abandono de tratamiento podría ser la

principal causa de la existencia de antibióticos en los botiquines de los hogares, un 37% en España según los resultados del último estudio del grupo URANO²⁴. El problema no se acaba ahí ya que dos terceras partes de los pacientes consideran que este antibiótico sobrante puede ser utilizado en un futuro proceso infeccioso, favoreciendo de esta manera la automedicación⁴. Esta automedicación es en la mayoría de las ocasiones inadecuada porque, o bien, este tratamiento no está indicado, la etiología de la infección no es bacteriana, o bien porque la posología y la duración del tratamiento no son óptimas, conformando todo ello un auténtico círculo vicioso, responsable en gran parte de la emergencia y generación de resistencias^{23,24}.

A partir de estos resultados deberíamos incidir más en las estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento terapéutico. Se ha visto que estas estrategias son más fáciles de implementar en las patologías agudas que en las crónicas²⁶. Una es contemplar pautas antibióticas más fáciles como las b.i.d. en lugar de las clásicas t.i.d., en las que los pacientes acostumbran a olvidar la dosis de la tarde, muchas veces porque el paciente que trabaja va al trabajo sin el tratamiento o el niño se olvida de llevar el comprimido al colegio. En este sentido, cualquier intento de simplificar el número de dosis diarias debe ser bienvenido.

En el año 1995, la *Heart American Association* fue la primera en recomendar las dosis b.i.d. en sus guías de práctica clínica para el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica¹¹. En cambio, en España no se recomiendan cuando en esta patología se ha comprobado que tanto la amoxicilina como la penicilina pueden ser administradas al menos cada 12 horas, siendo igual de efectivas que las pautas de más dosis diarias.

Tampoco hay que caer en la tentación de simplificar las pautas a una sola dosis diaria, porque quizá como comenta Urquhart⁵², puede ser preferible una pauta antibiótica de dos veces al día a la de una sola vez ya que las consecuencias de un olvido de dosis podría ser menos trascendente en el primer caso. Además, deberían estudiarse pautas antibióticas con menos días de tratamiento en un intento de mejorar el cumplimiento terapéutico.

Otras posibilidades para mejorar el cumplimiento antibiótico (observado por nuestro grupo)³⁶ está convencer a los pacientes sobre la necesidad de tomar la medicación, por ejemplo, con la utilización de pruebas rápidas en la consulta, recordatorios en la consulta, dar la información por escrito tal como observó Segador⁴⁸, conseguir una

mayor coordinación con las oficinas de farmacia y que los farmacéuticos se convirtieran en verdaderos agentes de salud, la utilización de pastilleros en pacientes que están tomando otras medicaciones de tipo crónico, comentar siempre los efectos secundarios potenciales que pueden surgir durante el tratamiento, involucrar familiares y amigos en casos con sociopatía, aunque algunos de éstos no se han estudiado en las enfermedades infecciosas. En todo caso, es la combinación de estrategias la que ha conseguido, también en patologías agudas, mejorar el cumplimiento terapéutico²⁶.

También quiero aprovechar esta ocasión, hacer un llamamiento para uniformar los estudios de cumplimiento terapéutico ya que la variabilidad existente es extraordinaria, principalmente en cuanto a método utilizado y a la explicación que se le da al paciente a los pacientes. Sólo si utilizamos una metodología consistente en monitorización electrónica seremos capaces de conocer la tipología de paciente tal como sugieren Hawking²⁵ y Cals⁵, ya que con los otros métodos no podemos llegar a saber este aspecto, fundamental, si queremos buscar estrategias para mejorar el incumplimiento terapéutico. Por otro lado, el paciente no debería saber de entrada que vamos a monitorizar su cumplimiento. Naturalmente, deberemos informarle antes de poder utilizar y analizar esta información, tal como hemos procedido en esta tesis. Haciéndolo de esta forma, no incurrimos en ninguna actitud antiética y seremos capaces de conocer más fielmente el cumplimiento del paciente. Además, el número de pacientes que luego retiran el consentimiento informado es muy bajo, por lo que abogo a que se hagan de esta forma en un futuro.

CONCLUSIONES

1. Se constata un bajo grado de cumplimiento del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ambulatorios con infecciones del tracto respiratorio.
2. El cumplimiento terapéutico es significativamente mejor entre los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior comparado con aquellos con una faringoamigdalitis (81,4% vs. 77,9%, respectivamente; $p < 0,01$).
3. Los pacientes con faringitis estreptocócica dejan de tomar la medicación cuando se encuentran mejor, en los 2-3 primeros días de tratamiento antibiótico, antes de la erradicación estreptocócica.
4. El cumplimiento terapéutico es mejor con las pautas antibióticas que se dan una sola vez al día seguido de las de dos (en ambos casos, más del 70% de los pacientes toman al menos el 80% de las comprimidos). En cambio, el cumplimiento baja a un poco más de la mitad entre aquellos con pautas antibióticas que se dan tres veces al día.
5. La dosis que más se olvidan los pacientes asignados a las pautas antibióticas que se dan tres veces al día es la del mediodía, correspondiendo a prácticamente la mitad de todas las dosis olvidadas.
6. Sólo una quinta parte de los pacientes asignados a pautas antibióticas de tres veces diarias toma la medicación a intervalos de 8 ± 4 horas durante al menos el 80% del curso del tratamiento antibiótico.
7. El cumplimiento terapéutico disminuye a medida que aumenta los días de tratamiento antibiótico.
8. El incumplimiento terapéutico se asocia significativamente en el análisis multivariante con tres variables: presencia de efectos secundarios, número de tomas diarias y duración del tratamiento. En cambio, no influye edad, sexo, comorbilidad, activo/pensionista o presencia de hábitos tóxicos.
9. Deberíamos incidir en las estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento terapéutico, Estas estrategias son más fáciles de implementar en las patologías agudas que en las crónicas. Por ejemplo, contemplar pautas más fáciles como las b.i.d. en lugar de las clásicas t.i.d.
10. Deberían estudiarse pautas antibióticas con menos días de tratamiento para intentar mejorar el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Anthonisen** NR, Manfreda J, Wwarren CP, Hershfield ES, Harding HK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 2) **Blackwell** B. Drug therapy compliance. *N Engl J Me* 1973;159:249-253.
- 3) **Bradley** CP. Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. *BMJ* 1992; 304:294-296.
- 4) **Branthwaite** AR, Pechère JC. Pan-European Surrey of patients. Attitudes to antibiotics and use. *J Int Med Res* 1996;24:229-38.
- 5) **Cals** JW. Comment on: The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1083-1084.
- 6) **Cals** JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, et al. Dose timing and patient adherence with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:531-536.
- 7) **Centor** RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-246.
- 8) **Claxton** AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
- 9) **Costelloe** C, Metcafe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
- 10) **Craig** WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
- 11) **Cramer** JA. Effect of partial compliance on cardiovascular medication effectiveness. *Heart* 2002;88:203-6.
- 12) **Cramer** JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995;49:321-7.
- 13) **Dajani** A, Taubert K, Ferrieri P. Treatment of acute streptococcal pharyngitis ad prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.

- 14) **Daroqui** MP, Hernández-Pérez M, Castells S. Cumplimiento terapéutico. En: Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Hacourt, 2001;pp.529-534.
- 15) **Diogène** E, Pujol J, Juncosa S. Investigación en atención primaria como fuente de conocimiento. *Med Clin (Barc)* 2007;128:634-637.
- 16) **Epstein** BJ, Gums JG, Drlica K. The changing face of antibiotic prescribing: the mutant selection window. *Ann Pharmacotherapy* 2004;38:1675-82.
- 17) **Falk** G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26:10-21.
- 18) **Favre** O, Delacrétaz E, Badan M, Glauser M, Waeber B. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotherapy in outpatients treated for acute infectious disease. *J Clin Pharmacology* 1997;37:175-8.
- 19) **Galperin** J. ¿Cómo entender la adherencia a los tratamientos? *Medifarm* 1994;4:213-216.
- 20) **Gerber** MA, Spadaccini IJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985; 139:1145-8.
- 21) **Gil-Guillén** V, Carratalá-Munuera C, Mateo J. Cumplimiento en diabetes mellitus. En: Estudios para la salud. Guía de actuación en diabetes y riesgo cardiovascular. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, 2006.
- 22) **Gil** VF, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin (Barc)* 1999;112:731-733.
- 23) **González** J, Orero A, Parra C. Bases no farmacológicas. En: Picazo JJ, Gomis M (coord.). Biblioteca básica SEQ. Módulo 1: Bases del tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Doyma, 2000;47-92.
- 24) **González** J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:275-85.
- 25) **Hawkins** NJ, Cutler CC, Wood F. Antibiotics in the community: a typology of user behaviours. *Patient Educ Couns* 2008;73:146-152.
- 26) **Haynes** RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD000011.

- 27) **Haynes** RB, Taylor DW, Sackett DJ (Ed). Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976.
- 28) **Haynes** RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counselling* 1987;10:155-156.
- 29) **Heather** P, McDonald BSc, Amit X, Garg MD, Haynes B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA*, December 11, 2002-vol 288, N° 22.
- 30) **Kardas** P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomised trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:531-6.
- 31) **Kardas** P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:106-113.
- 32) **Kardas** P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:897-903.
- 33) **Kardas** P, Pechère JC, Hughes DA, Cornaglia G. A global survey of antibiotic leftovers in the outpatient setting. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:530-536. Erratum in: *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:188.
- 34) **Lan** AJ, Colfrod Jr JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E19.
- 35) **Lipstich** M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347-354.
- 36) **Llor** C, Hernández S, Gómez FF, Santamaría JM, Calviño O, Fernández Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A. *Atención Primaria* 2008;40:489-494.
- 37) **Lode** H. Safety and tolerability of commonly prescribed oral antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *Am J Med* 2010;123:S26-38.
- 38) **McCraig** LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in United States. *J Am Med Assoc* 1995;273:214-9.
- 39) **Osterberg** L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97.

- 40) **Pechère** JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):245-53.
- 41) **Pechère** JC. Patient's interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl. 3):S170-3.
- 42) **Pérez-Gorricho** B, Ripoll M, PACE Study Group. Does short-course antibiotic therapy better meet patient expectations? *International Journal of Antimicrobial Agents* 21(2003):22-228.
- 43) **Pichichero** ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AM, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917-23.
- 44) **Rodríguez** D, Danés I. Nuevas pautas de antibiótico-terapia en la faringoamigdalitis aguda. *Med Clí (Barc)* 2001; 117:115-6.
- 45) **Rodríguez** MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008;40:413-417.
- 46) **Sabate** E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003, http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/index.html (31 August 2006, date last accessed).
- 47) **Sclar** DA, Tartaglione TA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for the outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis* 1994;3266-73.
- 48) **Segador** J, Gil-Guillén VF, Quirce F, Carratalà MC, Fernández-Parker A, Merino J. The effect of written information on adherence to antibiotic treatment in acute sore throat. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:56-61.
- 49) **Sociedad Española de Quimioterapia**, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:74-88.
- 50) **Sokol** MC, McGuigan KA, Verbrugge RR et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521-30.

- 51) **Stromberg A.** Patient-related factors of compliance in heart failure: some new insight into an old problem. *Eur Heart J* 2006;27:379-81.
- 52) **Urquhart J.** Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992;68(Suppl.3):S69-S78.
- 53) **Urquhart J** Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 1999;15:217-228.
- 54) **Vrijens B, Urquhart J.** Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:616-627.

ANEXO

Comunicación científica derivada del estudio y presentada en un Congreso biomédico nacional e internacional.

- Llor C, Sierra N, Hernández S, Bladé J, Aguirre G, Miravittles M, Cots JM. *Association between testing and adherence to antibiotics in lower respiratory tract infections*. 5th IPCCRG World Conference, June, 2- 2010, Toronto, Canada. Abstracts accepted for publication in the Primary Care Respiratory Journal. PCRJ (2009); 19(2):A11.

Copyright PCRS-UK - reproduction prohibited

Primary Care Respiratory Journal (2009); 19(2): A1-A25

Primary Care
RESPIRATORY JOURNAL
www.thepcrj.org

ABSTRACTS

5th IPCRG World Conference, June 2-5 2010, Toronto, Canada Abstracts accepted for publication in the *PCRJ*

1. Health Care utilization in COPD: the burden carried by primary care practitioners

Fletcher M, Taylor Fishwick J, Upton J, Van der Molen T, Burke M, Walker S

Education for Health Warwick, UK

Aim: To assess health care utilisation by working age COPD population and relationship with disease severity.

Method: A cross-sectional survey undertaken in Germany(400), USA(404), UK(400), China(398) Turkey(416) and Brazil(408). Participants aged 45-67 years, with diagnosis of COPD, recruited via: telephone lists, patient organisations, door to door visits, practice lists. Disease severity measured using MRC dyspnoea scores.

Results: 2426 people with COPD; 2382 stated severity. In the last month used health care due to COPD Total Mild(n=849) Mean%(se) Moderate(n=1012) Mean % (se) Severe (n=521) Mean % (se) Hospital in-patient 289 (12%) m%4.5 (0.7) M%11.5 (1.0) S%25.3 (1.9) Specialist doctor Out-patient 915 (38%) m%25.9 (1.5) M%39.6 (1.5) S%54.3 (2.2)

Pulmonary rehabilitation 298 (12%) m4.7 (0.7) M12.5 (1.0) S25.0 (1.9) Family practitioner 1214(50%) m34.3 (1.6) M55.0 (1.6) S67.4 (2.1) Emergency department 262 (11%) m3.3 (0.6) M11.4 (1.0) S22.5 (1.8) 50% of patients reported they had seen a family practitioner in the preceding 4 weeks due to their COPD. Patients with severe disease made the greatest demands on health care services, although use of FP services was consistently high across all groups.

Conclusion: Family practitioners are delivering a large part of care to COPD patients. As the numbers of COPD patients rise and diagnosis is made earlier, demands are likely to increase. They need to build capacity and capability to cope with demand and improve integration with hospital care.

Conflict of interest and funding: Funded by Unrestricted educational grant Novartis Pharmaceuticals

2. Burden of Obstructive Lung Diseases in Bangladesh (BOLD-BD)

Habib GMM, Hassan MR, Rahman MM, Hossain MA, Mahmud AM, Bennoor KS, Mustafa A

Chairman, Primary Care Respiratory Group, Bangladesh

Aim: To estimate the prevalence of COPD in Bangladesh

Method: Total 3028 subjects of >40 years of age were studied. There were 3 major strata – metropolitan, urban & rural. In all stages, stratified random sampling method was followed. A pre-tested questionnaire was filled-up with face-to-face interview with the respondent. Spirometry with reversibility test was done in all subjects. A Fixed Ratio of FEV₁/FVC <70%, not reversed after bronchodilation with 200 mcg of salbutamol inhalation was taken as diagnostic criterion for COPD

Results: Prevalence of COPD in >40 years population was 21.24% (95% CI 20.77 – 21.78). The overall prevalence is 4.32%. It is highest for rural population 23.15% (OR 1.187, 95% CI 0.987 – 1.429), followed by urban 22.62% (OR 1.130, 95% CI 0.937 – 1.362) and lowest for metropolitan population 17.77% (OR 0.728, 95% CI 0.596 – 0.887) Again from our findings it was obvious that exposure to bio-mass gas (open stove/wood burn)

appears to be a significant risk factor in developing COPD, >80.00% (82.21%) COPD patients are exposed to it.

Conclusion: Prevalence of COPD in >40 years population was 21.24% (95% CI 20.77 – 21.78). The overall prevalence is 4.32%. It is highest for rural population 23.15% (OR 1.187, 95% CI 0.987 – 1.429), followed by urban 22.62% (OR 1.130, 95% CI 0.937 – 1.362) and lowest for metropolitan population 17.77% (OR 0.728, 95% CI 0.596 – 0.887) Again from our findings it was obvious that exposure to bio-mass gas (open stove/wood burn) appears to be a significant risk factor in developing COPD, >80.00% (82.21%) COPD patients are exposed to it.

Conflict of interest and funding: Nothings

3. Effect of stone dust on lung and lung function tests of stone quarry workers in Sri Lanka

Gunarathna MKGINK, Jinadasa CVM, Tharanga TDP, Wijerathne PD, Lankathilake KN

Faculty of Medicine, Colombo, Sri Lanka

Aim: To determine the effects of stone dust on respiratory health of stone quarry workers in Sri Lanka.

Method: Respiratory symptoms of seventy-nine male workers from different sections of industry were assessed followed by a clinical examination. Spirometric indices were recorded prior to a Monday work shift and air borne dust levels were measured.

Results: Workers had a mean work duration of 53 months and an average of 4.2 pack years of smoking. Regarding the respiratory symptoms, 10.1% and 11.4% workers complained of morning and nocturnal cough, respectively. While 2.5% workers had haemoptysis and 30.4% workers complained of wheezing, 30.4% and 5.1% had Grade II and III dyspnoea, respectively. One subject showed evidence of fibrosis on clinical examination. Lung function tests showed a restrictive pattern in 24 (30.4%) workers and among them 16 workers had above normal exposure to dust. Obstructive pattern is seen in 9 (11.4%) subjects with 4 being exposed to higher dust levels. An increasing trend is observed for both restrictive and obstructive lung conditions with increasing duration of employment. There is a statistically significant relationship with duration of work, type of work and the level of dust exposure with the clinical features.

Conclusion: There is a decline in the lung function which is related to the duration of work and amount of dust exposure. It mainly shows a restrictive pattern of impairment

Conflict of interest and funding: This research was funded by IRQUE (Improving Relevance and Quality of Undergraduate Education) World Bank assisted project. Other authors do not have any conflict of interest as the research partners.

4. Glaucoma eye drops in patients with airways disease: evidence for harm and implications for GPs

Roughead EE, Barnard A, Kalisch LM, Gilbert AL

Sansom Institute, University of South Australia, Adelaide, Australia

Aim: Systemic absorption of glaucoma eye-drops may cause adverse events in patients with airways disease. We identified use of glaucoma eye-drops in

40. Association between C-reactive protein testing and adherence to antibiotics in lower respiratory tract infections

Llor C, Sierra N, Hernández S, Bladé J, Aguirre G, Miravittles M, Cots JM

University Rovira i Virgili. Primary Healthcare Center Jaume I, Tarragona, Spain

Aim: To evaluate the association between the performance of C-reactive protein (CRP) testing on treatment adherence among patients aged 18 or more with lower respiratory tract infections (LRTI) treated with thrice-daily antibiotic regimens.

Method: Prospective study from 2003 through 2008 We compared the adherence of patients prior to the use of CRP –until 2007 no test was available– with the adherence associated with the use of CRP tests for suspicion of bacterial infection in LRTIs. Patient adherence was assessed by electronic monitoring.

Results: A total of 162 with LRTI were recruited. Nobody refused to give informed consent; however, one patient did not return the container. Of the 161 patients with LRTI, CRP testing was performed in 43 cases (26.7%). The percentage of container openings was $76.8 \pm 17.4\%$. The results of adherence were better when the patient underwent this test than among those not receiving the test, with regard to the percentage of container openings ($83.3\% \pm 14.8\%$ vs. $74.4\% \pm 17.7\%$; $p < 0.01$) and the good timing adherence during at least 80% of the antibiotic course (32.6% vs. 16.9% ; $p < 0.05$). The percentage of patients who took at least 80% of the doses was slightly better when the patient underwent the rapid test (72.1% vs. 55.1%), although this difference was not statistically significant.

Conclusion: Greater antibiotic treatment adherence is observed among patients with LRTIs on performing CRP testing at the consultation prior to administration of the antibiotic treatment.

Conflict of interest and funding: None. Funding: GlaxoSmithKline provided the MEMS containers and C-reactive protein was provided by AXis-Shield and Orion Diagnostica.