

NIVEL DE ADHERENCIA Y PATRÓN DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO INHALADO EN PACIENTES CON EPOC Y ASMA. FACTORES IMPLICADOS

J. Hernández Borge, L.M. Sierra Murillo, M.J. Antona Rodríguez, M.T. Gómez Vizcaíno, P. Cordero Montero.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz. España.

RESUMEN

Objetivos: la cumplimentación de terapias inhaladas en asma y EPOC no llega al 50%. Esto incrementa la mortalidad, morbilidad y consumo de recursos sanitarios. Nuestro objetivo ha sido conocer el nivel de adherencia al tratamiento inhalado (TI), tipos de no-adherencia y variables relacionadas con la misma en una cohorte de EPOC y asmáticos.

Métodos: estudio observacional prospectivo de pacientes con asma y EPOC estables provenientes de las consultas externas de neumología (febrero 2017-febrero 2019) Se recogieron variables sociodemográficas, de tratamiento, función pulmonar, exacerbaciones previas, Asthma Control Test (ACT), COPD Assessment Test (CAT), test de Morisky-Green, y Test de adherencia a Inhaladores (TAI) Se realizó un estudio comparativo entre el nivel de adherencia y tipo de no-adherencia y las variables incluidas.

Resultados: se incluyeron 326 pacientes (61% hombres, edad media: $62 \pm 16,1$ años) El 50,8% mostró una adherencia deficiente al TI. El incumplimiento errático [IE] (47,9%) y el deliberado [ID] (36,5%) fueron los más frecuentes seguido del inconsciente [II] (35%) La adherencia deficiente se relacionó con: menor edad, tabaquismo activo, no empleo de ciertos fármacos inhalados, empleo de corticoides inhalados a dosis bajas, empleo de un menor número de inhaladores y una mejor función pulmonar. No encontramos relación con el tipo de patología. Los factores relacionados con el IE y ID mostraron un perfil similar a los del incumplimiento global. Sin embargo, el II se asoció a pacientes de más edad, con múltiples comorbilidades, predominando en EPOC (45,3% vs 22,8% en asmáticos), con mayor número de inhaladores, mayor grado de disnea, presencia de Insuficiencia respiratoria, peor función pulmonar, peor control de la enfermedad y un mayor número de exacerbaciones el año previo.

Conclusiones: el incumplimiento del TI es elevado en pacientes con EPOC y asma estables (50,8%) Predominó el IE (47,9%) y el ID (36,5%) aunque el II se asoció a un perfil diferente.

Palabras Clave: tratamiento inhalado, adherencia al tratamiento, test adherencia a inhaladores (TAI), EPOC, Asma.

ABSTRACT

Objectives: Inhaled therapy compliance for asthma and COPD is below 50%. This increases mortality, morbidity and health resource consumption. Our objective was to determine inhaled treatment (IT) adherence, the types of non-adherence and associated variables in a cohort of patients with COPD and asthma.

Methods: A prospective observational study in stable patients with asthma and COPD from outpatient pulmonology clinics (February 2017-February 2019). Data on socio-demographics, treatment, lung function, previous exacerbations, the Asthma Control Test (ACT), COPD Assessment Test (CAT), Morisky-Green test and the test of adherence to inhalers (TAI) was collected. A comparative study was carried out between the degree of adherence and the type of non-adherence and included variables.

Results: 326 patients were included in the study (61% male, average age: 62 ± 16.1 years). 50.8% of participants showed poor IT adherence. Erratic noncompliance [EN] (47.9%) and deliberate noncompliance [DN] (36.5%) were the most frequent, followed by unconscious noncompliance [UN] (35%). Poor adherence was related to younger age, active tobacco use, not using certain inhaled drugs, the use of inhaled corticosteroids at low doses, the use of a lower number of inhalers and better lung function. We did not find any relationship with the type of disease. The factors related to EN and DN showed a similar profile to those in overall noncompliance. However, UN was associated with older patients with multiple comorbidities, predominantly in COPD (45.3% vs 22.8% in patients with asthma), with a greater number of inhalers, a higher degree of dyspnea, the presence of respiratory failure, worse lung function, worse control of the disease and a higher number of exacerbations in the previous year.

Conclusion: Noncompliance with IT is high in stable patients with COPD and asthma (50.8%), predominantly EN (47.9%) and DN (36.5%), although UN was associated with a different profile.

Keywords: inhaled therapy, adherence to treatment, test of adherence to inhalers (TAI), COPD, asthma.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el grado de cumplimentación de las terapias inhaladas en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no llega al 50%^{1, 2}. Esta falta de adherencia o el mal manejo del tratamiento inhalado incrementa la mortalidad, morbilidad y el consumo de recursos sanitarios. Existen múltiples factores relacionados con la adherencia entre los que se incluyen la complejidad del régimen de tratamiento,

las peculiaridades del dispositivo de inhalación y una variedad de creencias y factores socioculturales y psicológicos³⁻⁵.

La adherencia es habitualmente evaluada mediante la anamnesis directa del paciente que tiende a infraestimar las tasas de no adherencia⁴. Existen cuestionarios estandarizados autoadministrados para medir la adherencia aunque su empleo en la práctica habitual es escaso. Además, algunos son inapropiados al no

Recibido: 12.04.2020 Aceptado: 25.05.2020

Dr. Jacinto Hernández Borge
Jacinto.borge@telefonica.net

estar adecuadamente validados, no ser específicos para tratamientos inhalados o sólo son aplicables a ciertos grupos de pacientes (como asmáticos)⁵. La tendencia a la no adherencia se ha clasificado como errática, deliberada o involuntaria. El conocimiento del patrón de no adherencia terapéutica y las barreras que impiden una buena adherencia es clínicamente relevante para diseñar estrategias personalizadas de educación.

Las barreras que comprometen el empleo regular de un tratamiento por separado son escasamente predictivas de la adherencia a un tratamiento específico pero combinadas durante el proceso que supone la enfermedad son capaces de modificar la adherencia a largo plazo¹⁻⁴. En este sentido, el reciente cuestionario denominado Test de Adherencia a Inhaladores (TAI) trata de ayudar al clínico a valorar la no adherencia a tratamientos inhalados en pacientes adultos con asma y EPOC6. A diferencia de otros cuestionarios cubre una amplia variedad de situaciones y es fácilmente aplicable.

Existen pocos estudios⁷ que hayan valorado si existen diferencias en el nivel de adherencia o en el tipo de no adherencia en función de la patología (EPOC o asma) o si hay variables sociodemográficas o relacionadas con la propia enfermedad que se asocien a un determinado tipo de no adherencia. Nuestro objetivo primario ha sido evaluar el nivel de adherencia y el tipo de no adherencia en una amplia cohorte de este tipo de pacientes. De forma secundaria se trata de analizar qué variables se asociaron con las mismas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo en el que se trataron de incluir un mínimo de 300 pacientes diagnosticados de asma y EPOC vistos de forma consecutiva en las consultas externas de nuestro Servicio (*Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Badajoz*). Todos los pacientes incluidos firmaron consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

Los pacientes habían sido previamente diagnosticados de ambas patologías siguiendo el protocolo diagnóstico habitual a juicio del médico responsable del mismo según las recomendaciones habituales de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) y se encontraban en situación clínica estable. En el momento de inclusión en el estudio se recogieron numerosas variables: edad, sexo, nivel cultural (sin estudios, educación primaria, educación secundaria, universitario), nivel económico, tabaquismo (fumador actual, exfumador, nunca fumador), índice de consumo acumulado de tabaco (ICAT), lugar de residencia,

años desde el diagnóstico de asma o EPOC, fecha de inclusión en el estudio, número de exacerbaciones en el año previo a la inclusión (entendiendo como tales aquellas que precisaron tratamiento antibiótico y/o corticoides sistémicos), número de atenciones en urgencias de centro de salud o de hospital en el año previo a la inclusión en el estudio, número de ingresos hospitalarios por esta patología en el año previo a la inclusión, tratamiento realizado por el paciente en los últimos 6 meses (incluyendo todo tipo de medicación oral o inhalada y sus dosis), comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía, dislipemia, osteoporosis, enfermedad vascular periférica, neoplasia, insuficiencia renal, enfermedad neurológica [incluyendo trastornos cognitivos], trastornos por ansiedad o depresión y otras), clasificación GOLD y GesEPOC^{8,9} (incluyendo nivel de gravedad) en los pacientes EPOC y grado de severidad del asma (leve intermitente, leve persistente, moderada y severa) y grado de control (bien, parcialmente y mal controlada) según la GINA¹⁰, grado de disnea según la *Modified Medical Research Council* (MMRC), cifra de eosinófilos en los 3 meses previos a la inclusión (células/mm³), presencia de insuficiencia respiratoria y necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, así como pruebas de función pulmonar en los seis meses anteriores y en el momento de inclusión en el estudio (FVC en mililitros y porcentaje del predicho, FEV1 en mililitros y porcentaje del predicho, FEV1%)

Una vez aceptada su participación en el estudio al paciente se le administraba el Asthma Control Test (ACT)¹¹ o el COPD Assessment Test (CAT)¹², el test de Morisky-Green¹³ y el cuestionario TAI⁶, los criterios de adherencia (buena, regular y mala) y los patrones de no adherencia se basaron en los resultados propuestos por estos autores⁶. Junto a lo anterior se incluyó una variable subjetiva denominada "cumplimentación subjetiva" en la que el médico responsable que incluía al paciente valoraba de forma global y, a su criterio, el perfil de adherencia del paciente al tratamiento inhalado como bueno o malo. Los pacientes incapaces de rellenar los cuestionarios o de emplear los inhaladores de forma adecuada fueron excluidos. Finalmente, se recogió el tratamiento indicado por el médico responsable hasta la próxima revisión haciendo especial hincapié en los cambios del tratamiento inhalado.

Se ha realizado un análisis descriptivo empleando la media y desviación estándar para describir las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Para la comparación de los resultados entre pacientes adherentes y no adherentes se empleó el test de chi-cuadrado o el exacto de Fisher para variables cualitativas y la t de Student para variables cuantitativas. Para todas

las comparaciones se asumió un nivel de significación de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, Chicago, IL, USA) (version 18.0 for Windows)

RESULTADOS

Se incluyeron 326 pacientes (61% hombres, 39% mujeres) con una edad media de $62 \pm 16,1$ años, las características generales de la población estudiada se muestran en la **Tabla 1**. El 94,8% presentaron algún tipo de comorbilidad y el índice de Charlson abreviado mostró una ausencia de comorbilidad en el 65,6% (**tabla 1**). Un 25,5% estaban en insuficiencia respiratoria y un 23,6% recibían oxígeno domiciliario.

164 pacientes tenían una EPOC (14 con fenotipo mixto asma-EPOC [ACOs]) Según la clasificación GesEPOC un, 24,4% se consideraron de riesgo bajo y el 75,6% de riesgo alto. Se incluyeron 176 asmáticos (incluyendo los 14 con fenotipo ACOs previamente reseñados). La gravedad del asma fue moderada o grave en el 59,1% y el 32,3%, respectivamente y, en un 22,7%, estaba mal controlada.

Respecto al tratamiento empleado por los pacientes, el número medio de principios activos que tomaban fue de $3,3 \pm 2,8$ (sin incluir el tratamiento inhalado) y el número medio de inhaladores de $2,2 \pm 0,8$ (un 35,9% empleaban tres o más inhaladores diferentes). Respecto al tipo de dispositivos, un 86,5% empleaban dispositivos de polvo seco (DPI), un 46,9% cartuchos presurizados (MDI) y el 33,4% ambos. Sólo el 8% tenían cámara de inhalación y el 57,7% eran dispositivos de uso múltiple. Se encontraron errores en la prescripción médica en el 13,5%.

Los resultados del Asthma control Test (ACT) fueron de $17,4 \pm 5,6$ y del COPD assesment test (CAT) de $20,1 \pm 7,6$. El Test de Morisky Green indicó que un 44,2% eran incumplidores. Mientras que la cumplimentación subjetiva a juicio del investigador se consideró mala en el 38,3%. El nivel de adherencia al tratamiento inhalado según el TAI 10 (**Tabla 2**) se consideró: bueno en el 49,1%, intermedio en el 23% y malo en el 27,9%. El incumplimiento errático fue el más frecuente (47,9%), seguido del deliberado (36,5%) y el inconsciente (35%)

Los resultados del análisis bivariado de los factores relacionados con una buena adherencia al tratamiento inhalado frente a una adherencia regular o mala se muestran en la **Tabla 3** (Resultados del TAI de 10 items). Como puede observarse las variables asociadas a una buena adherencia fueron el sexo masculino, el ser exfumador, los pacientes de más edad y con más años de evolución de la enfermedad, la presencia de diversas comorbilidades (hipertensión, diabetes, dislipemia). Junto a las anteriores, el empleo de cámara de inhalación y de un mayor número de inhaladores, los inhaladores de dosis única, el empleo

de LAMA, CI, LAMA+CI, LAMA+LABA, triple terapia (LAMA+LABA+CI) y las dosis altas de corticoides inhalados también se asociaron a una mejor adherencia al tratamiento inhalado. Los dispositivos con mejor adherencia fueron: Handihaler (68,5%), Genuair (64%) y Respimat (48,5%) y los peores Turbuhaler (36,7%) y los MDI (42,4%)

La presencia de un test de Morisky Green cumplidor y la opinión subjetiva de una buena cumplimentación por parte del médico responsable también se asociaron a una buena adherencia. No encontramos que la adherencia al tratamiento fuera significativamente diferente en las distintas patologías estudiadas aunque ésta fue mejor en los pacientes con ACOs (57,1%) y peor en los asmáticos (45,7%). Los resultados del CAT fueron peores en los pacientes con adherencia regular o mala no ocurriendo así con el ACT.

Los factores relacionados con un incumplimiento errático se muestran en la **Tabla 4** (Resultados del TAI cuestiones 1-5). Las variables asociadas a un incumplimiento errático fueron el sexo femenino, el ser fumador activo, un Charlson bajo (0-1), los pacientes más jóvenes, con menor ICAT y, la ausencia de ciertas comorbilidades (hipertensión, dislipemia). Junto a los anteriores, el no empleo de cámara de inhalación, LAMA, CI, LABA+CI; LAMA+LABA o triple terapia (LAMA+LABA+CI) y las dosis bajas de corticoides inhalados también se asociaron a este tipo de incumplimiento. Los pacientes incumplidores empleaban menor número de principios activos y de inhaladores. Finalmente, un Morisky Green incumplidor y la opinión subjetiva de una mala cumplimentación por parte del médico responsable también se asociaron al incumplimiento errático. Los pacientes incumplidores tuvieron mejores pruebas de función pulmonar. No encontramos que este tipo de incumplimiento fuera, significativamente diferente, en las distintas patologías estudiadas aunque fue mayor en los asmáticos (52,5%). Los resultados del CAT fueron peores en los pacientes con incumplimiento errático ($22,5 \pm 8,3$ vs $18,3 \pm 6,5$; $p = 0,0005$), no ocurriendo así con el ACT.

Como puede observarse, las variables asociadas a un incumplimiento deliberado (Resultados del TAI cuestiones 6-10, **Tabla 5**) fueron el ser fumador activo y tener un asma parcial o mal controlada. Junto a los anteriores, el no empleo de SABA, CI, LABA+CI o triple terapia (LAMA+LABA+CI) y las dosis bajas-medias de corticoides inhalados también se asociaron a este tipo de incumplimiento. Los dispositivos con peor cumplimentación fueron: MDI (51,5%), Nexthaler (47,8%) y Turbuhaler (46,7%), y los mejores Handihaler (24,7%) y Genuair (28%). Los pacientes con incumplimiento deliberado empleaban un menor número de inhaladores ($1,9 \pm 0,7$ vs $2,4 \pm 0,7$; $p = 0,0005$) y no fue, significativamente diferente, en las

distintas patologías estudiadas aunque fue mayor en los EPOC (40,7%), seguidos de los pacientes asmáticos (34%) y con ACOs (21,4%) Los resultados del CAT(22,9 ± 6,7 vs 18,3 ± 6,7; p = 0,0005), y del ACT (16,6 ± 5,5 vs 17,9 ± 5,6; p = 0,16) fueron peores entre los pacientes incumplidores.

Las variables asociadas a un incumplimiento inconsciente (Resultados del TAI cuestiones 11-12, **Tabla 6**) fueron el ser fumador, ciertas comorbilidades (hipertensión, neoplasia, bronquiectasias, cardiopatía o arritmias, consumo de alcohol o tóxicos, patología vascular). También, el tener un asma parcial o mal controlada fue más frecuente en los casos con este tipo de incumplimiento. Junto a los anteriores, el no empleo de SABA, LABA+CI, CI o corticoides nasales también se asociaron a un incumplimiento inconsciente. Por el contrario, el uso de LAMA y LAMA+LABA se asociaron a un mayor incumplimiento inconsciente. En general, estos pacientes tomaban mayor número de principios activos y empleaban mayor número de inhaladores de forma habitual, tenían mayor grado de disnea (mMRC), siendo más frecuente entre los mismos la presencia de insuficiencia respiratoria y la necesidad de oxígeno domiciliario. En concordancia con lo anterior, habían tenido más exacerbaciones e ingresos hospitalarios el año previo y tenían peores pruebas de función pulmonar. En este caso, este tipo de incumplimiento se asoció significativamente con el tipo de patología siendo mayor en los ACOs (64,3%), seguidos de los EPOC (45,3) y los asmáticos (22,8%) Los resultados CAT (22 ± 7,6 vs 18,5 ± 7,3; p = 0,003) y del ACT (16 ± 5,7 vs 17,9 ± 5,5; p = 0,049) fueron peores en los pacientes incumplidores.

Tabla 1. Características de la población estudiada (n = 326).

Variables*	
Género: Hombre/mujer	199 (61%) /127(39%)
Ámbito: Rural/urbano	177(54,3%) /149 (45,7%)
Nivel educativo:	
Ninguno o primario	165 (50,6%)
Estudios secundarios	91(27,9%)
Formación profesional	48 (14,7%)
Universitarios	22 (6,7%)
Exfumador/Fumador activo/No fumador	184 (56,4%) /39(12%) /103(31,6%)
Diagnóstico definitivo:	
EPOC	150 (56%)
Asma	162 (49,7%)
ACOs**	14 (4,3%)
GOLD (n= 164):	
A	43 (26,2%)
B	27 (16,5%)
C	13 (7,9%)
D	81 (49,4%)
Riesgo GesEPOC (n= 164):	
Alto	124 (75,6%)
Bajo	40 (24,4%)
Severidad asma (n= 176):	
Leve e IT	5 (2,8%)
Leve y persistente	12 (6,8%)
Moderada	104 (59,1%)
Grave	55 (31,3%)
Control asma:	
Bien controlada	86 (48,9%)
Parcialmente controlada	50 (28,4%)
Mal controlada	40 (22,7%)
Uso cámara inhalación	
	26 (8%)
Inhalador dosis única/múltiple	
	138 (42,3%) /188 (57,7%)
Dosis CI: Baja/Media/alta †	
	156 (47,8%) / 89 (27,3%) / 81(24,8%)
Tipo dispositivo:	
MDI+DPI	109 (33,4%)
DPI	282 (86,5%)
MDI	153 (46,9%)
Número de inhaladores empleados:	
2	144 (44,2%)
≥3	117 (35,9%)
Presencia de comorbilidades	
	309 (94,8%)
Obesidad (IMC > 30)	
	88 (27%)
HTA	124 (38%)
Diabetes	62(19%)
Dislipemia	82 (25,2%)
Cardiopatía	77 (23,6%)
Patología digestiva	
SAHS	111 (34%)
Patología ORL	67 (20,6%)
Patología ósea	105 (32,2%)
Ansiedad o depresión	53 (16,3%)
	85 (26,1%)
Índice de Charlson abreviado:	
Ausencia (0-1)	214 (65,6%)
Bajo (2)	69(21,2%)
Alto (> 3)	43 (13,2%)
Disnea al inicio del estudio (mMRC):	
0-1	54 (16,6%)
2	197 (60,4%)
≥3	75 (22,5%)
Insuficiencia respiratoria	83 (25,5%)
Oxígeno domiciliario	77 (23,6%)
Edad (años)	
	62±16,1
ICAT (años/paquete)	
	31,4±31,7
Número de principios activos que toma el paciente	
	3,3±2,8
Número de inhaladores empleados	
	2,2±0,8
Nº exacerbaciones año previo:	
Ambulatoria/Urgencias/Ingresos	1,39±1,3 / 0,17±0,5 / 0,37±0,74

*Las variables cuantitativas se expresan en forma de media±desviación estándar.

**Fenotipo mixto asma-EPOC. †Según GINA10.

Tabla 2. Resultados de los cuestionarios y nivel de adherencia en función del TAI (n = 326).

Variables*	
Nivel de adhesión (TAI 10):	
Buena (50 puntos)	160 (49,1%)
Intermedia (46-49 puntos)	75 (23%)
Mala (<45 puntos)	91 (27,9%)
Incumplimiento errático (TAI 1-5 <25 puntos)	
	156 (47,9%)
Incumplimiento deliberado (TAI 6-10 < 25 puntos)	
	119 (36,5%)
Incumplimiento inconsciente (TAI 11-12 <4 puntos)	
	114 (35%)
Puntuación TAI de 10 ítems	
Puntuación TAI (ítems 1-5)	46±6,4
Puntuación TAI (ítems 6-10)	22,7±3,5
Puntuación TAI (ítems 11-12)	23,4±3,3
Puntuación TAI (ítems 11-12)	3,08±1,4
Test Morisky Green:	182 (55,8%)/144 (44,2%)
Cumplimentación subjetiva: Buena/	201 (61,7%)/125 (38,3%)
Asthma control test (ACT) (n=176)	17,4±5,6
COPD assesment test (CAT) (n=164)	20,1±7,6

*Las variables cuantitativas se expresan en forma de media±desviación estándar.

Tabla 3. Análisis bivariado de los factores relacionados con un buen cumplimiento del tratamiento inhalado (TAI 10) (n = 326)*.

Variable	Cumplimiento Bueno**	P		
Hombre	52,80%	0,057		
Mujer	43,30%			
No fumador	45,60%	0,037		
Exfumador	54,90%			
Fumador activo	30,80%			
HTA	62,10%	0,001		
No	41,10%			
DM	56,50%	0,051		
No	47,30%			
EPOC	52,00%	0,28		
Asma	45,70%			
ACOs	57,10%			
Asma leve e lt	40,00%	0,08		
Leve persistente	50,00%			
Moderada	40,40%			
Severa	58,20%			
Empleo de cámara de inhalación	69,20%	0,075		
No	47,30%			
Inhalador dosis única	52,90%	0,19		
Múltiple	46,30%			
LAMA	56,50%	0,003		
No	37,30%			
LAMA+LABA	56,90%	0,002		
No	37,20%			
LABA+CI	51,10%	0,001		
No	40,00%			
LABA+LABA+CI	61,60%	0,0005		
No	38,90%			
CI	51,10%	0,001		
No	39,30%			
Dosis corticoide inhalado:		0,005		
baja†	40,00%			
Media	49,40%			
Alta	66,70%			
Dispositivo:		0,008		
Brezhaler	44,70%			
Ellipta	44,40%			
Genuair	64,00%			
Handihaler	68,50%			
Nexthaler	20,40%			
Respimat	48,50%			
Turbuhaler	36,70%			
MDI	42,40%			
Otros	12,50%			
Test Morisky-Green:		0,0005		
Cumplidor	70,30%			
No	22,20%			
Cumplimentación subjetiva:		0,0005		
Buena	67,70%			
Mala	19,20%			
Cumplimiento:				
	Bueno	Regular	Malo	
Edad•	65,5±12,6	58,2±16,9	62±16,1	0,001
Años evolución enfermedad	6,5±8,2	4,6±4,1	5,9±9,6	0,18
Numero inhaladores empleados	2,4±0,7	2,2±0,7	1,8±0,7	0,0005
FVC% previo inclusión	83,8±20,3	84,4±20	98,8±97,7	0,08
FEV1% previo inclusión	66,6±25,4	68,4±25,2	73,1±24,7	0,14
FEV1/FVC previo inclusión	60,9±14,4	64,3±13,9	65,9±15,8	0,02
FVC% inclusión	85,3±22,1	87±24,6	90,6±20,9	0,19
FEV1% inclusión	68,3±27,2	71±27,3	75,4±26,5	0,13
FEV1/FVC inclusión	61,4±14	63,6±13,9	66,8±15,9	0,06
Asthma control test	17,5±5,7	17,6±5,6	17,1±5,6	0,9
COPD assesment test	17,9±6,3	20,4±6,8	23,9±8,9	0,0005

*Los resultados referidos a los pacientes EPOC se calcularon sobre una n de 164 y los referidos a pacientes asmáticos sobre una n de 176. No se ha incluido en las tablas las siguientes variables que no resultaron significativas: ámbito rural o urbano, Otras comorbilidades estudiadas, índice de Charlson abreviado (categorizado y numérico), Categorías GOLD, GesEPOC, grado de obstrucción y nivel de riesgo GesEPOC, Grado de control del asma, presencia de errores de prescripción en informe médico, Uso de SABA, LABA y corticoides nasales, tipo de dispositivo empleado (MDI,DPI o combinación), Grado de disnea mMRC, presencia de insuficiencia respiratoria o de tratamiento con oxígeno domiciliario, ICAT, número de comorbilidades, número de principios activos que tomaba el paciente, número de exacerbaciones o ingresos el año previo a la inclusión, número de eosinófilos en los 6 meses previos a la inclusión.

**Puntuación del TAI de 10 ítems entre 47-50 puntos.

†Según GINA10.

•Las variables cuantitativas se expresan en forma de media±desviación estándar comparando los pacientes con adherencia al tratamiento buena, regular y mala según el TAI de 10 ítems.

Tabla 4. Análisis bivariado de los factores relacionados con un incumplimiento errático (Cuestionario TAI 1-5 <25) (n = 326)*

Variable	Incumplimiento errático presente**	P	
Hombre	44,20%	0,12	
Mujer	53,30%		
No fumador	52,40%	0,052	
Exfumador	42,40%		
Fumador activo	61,50%		
HTA	36,30%	0,001	
No	55,00%		
Dislipemia	39,00%	0,07	
No	50,80%		
<i>Charlson abreviado:</i>			
0-1	52,30%	0,07	
2	39,1%		
≥3	39,50%		
EPOC	44,00%	0,21	
Asma	52,50%		
ACOs	35,70%		
Empleo de cámara de inhalación	30,80%	0,1	
No	49,30%		
LAMA	39,50%	0,0005	
No	61,10%		
LAMA+LABA	39,60%	0,0005	
No	60,50%		
LABA+LABA+CI	34,20%	0,0005	
No	58,90%		
<i>Dosis corticoide inhalado:</i>			
baja†	54,80%	0,007	
Media	48,30%		
Alta	33,30%		
<i>Dispositivo:</i>		0,001	
Brezhaler	52,60%		
Elipipta	52,40%		
Genuair	32,00%		
Handihaler	27,40%		
Nexthaler	65,20%		
Respimat	48,50%		
Turbuhaler	63,30%		
MDI	54,50%		
Otros	87,50%		
<i>Test Moriski-Green:</i>			
Cumplidor	28,00%	0,0005	
No	72,90%		
<i>Cumplimentación subjetiva:</i>			
Buena	29,40%	0,0005	
Mala	77,60%		
<i>Incumplimiento errático:</i>			
	Ausente	Presente	
Edad	65,3±12,9	58,5±18,4	0,001
ICAT	34,2±32	28,3±31,1	0,09
Número principios activos	3,5±2,7	3±3	0,09
Numero inhaladores empleados	2,3±0,7	2±0,7	0,0005
FVC% previo inclusión	83,7±20,3	93±75	0,12
FEV1% previo inclusión	66,6±25,4	71,3±24,5	0,09
FEV1/FVC previo inclusión	61,1±14,3	65,3±15	0,009
FVC% inclusión	84,9±22,3	89,6±22,3	0,059
FEV1% inclusión	68±27	74±27	0,049
FEV1/FVC inclusión	61,3±13,9	65,1±15,1	0,02
Asthma control test	17,4±5,8	17,5±5,4	0,9
COPD assessment test	18,3±6,5	22,5±8,3	0,0005

Tabla 5. Análisis bivariado de los factores relacionados con un incumplimiento deliberado (Cuestionario TAI 6-10 <25) (n = 326)*

Variable	Incumplimiento deliberado	P	
No fumador	34,00%	0,008	
Exfumador	33,20%		
Fumador activo	59,00%		
HTA	31,50%	0,15	
No	39,60%		
SAHS	44,80%	0,12	
No	34,40%		
Patología ORL	30,50%	0,14	
No	39,40%		
Ansiedad o depresión	29,40%	0,18	
No	39,00%		
EPOC	40,70%	0,22	
Asma	34,00%		
ACOs	21,40%		
Asma leve e lt	20,00%	0,016	
Leve persistente	16,70%		
Moderada	42,30%		
Severa	20,00%		
Asma bien controlada	22,10%	0,009	
Parcialmente controlada	46,00%		
Mal controlada	40,00%		
Beta2 rescate	30,30%	0,03	
No	42,00%		
LAMA	33,50%	0,15	
No	41,30%		
LABA	35,70%	0,1	
No	71,40%		
LAMA+LABA	33,00%	0,12	
No	41,90%		
LABA+CI	32,30%	0,01	
No	55,00%		
LABA+LABA+CI	26,00%	0,0005	
No	45,00%		
CI	32,60%	0,002	
No	55,40%		
Corticoide nasal	27,70%	0,06	
No	39,50%		
<i>Dosis corticoide inhalado:</i>			
baja†	45,20%	0,004	
Media	33,70%		
Alta	23,50%		
Empleo de MDI+DPI	28,40%	0,038	
No	40,60%		
<i>Díscnea en inclusión (mMRC):</i>			
0	0,00%	0,038	
1	23,10%		
2	42,60%		
3	31,40%		
4	20,00%		
<i>Test Moriski-Green:</i>			
Cumplidor	17,00%	0,0005	
No	61,10%		
<i>Cumplimentación subjetiva:</i>			
Buena	15,40%	0,005	
Mala	70,40%		
<i>Incumplimiento deliberado:</i>			
	Ausente	Presente	
empleados	2,4±0,7	1,9±0,7	0,0005
Asthma control test	17,9±5,6	16,6±5,5	0,16
COPD assessment test	18,3±6,7	22,9±8,2	0,0005

*Los resultados referidos a los pacientes EPOC se calcularon sobre una n de 164 y los referidos a pacientes asmáticos sobre una n de 176. No se ha incluido en las tablas las siguientes variables que no resultaron significativas: ámbito rural o urbano, Otras comorbilidades estudiadas, Categorías GOLD, GesEPOC, grado de obstrucción y nivel de riesgo GesEPOC, Gravedad y grado de control del asma, presencia de errores de prescripción en informe médico, Empleo de inhalador de dosis única o múltiple, Uso de SABAs, LABA, LABA+CI y corticoides nasales, tipo de dispositivo empleado (MDI, DPI o combinación), Grado de disnea mMRC, presencia de insuficiencia respiratoria o de tratamiento con oxígeno domiciliario, número de comorbilidades, años de evolución de la enfermedad, número de exacerbaciones o ingresos el año previo a la inclusión, número de eosinófilos en los 6 meses previos a la inclusión

**Puntuación del TAI items 1-5<25 puntos

†Según GINA10

Las variables cuantitativas se expresan en forma de media±desviación estándar comparando los pacientes con incumplimiento errático presente o ausente.

Tabla 6. Análisis bivariado de los factores relacionados con un incumplimiento inconsciente (Cuestionario TAI 11-12 <4) (n = 326)*

Variable	Incumplimiento inconsciente presente**	P
Hombre	38,20%	0,15
Mujer	29,90%	
No fumador	36,00%	0,005
Exfumador	34,80%	
Fumador activo	56,40%	
HTA	41,90%	0,04
No	30,70%	
Neoplasia	57,90%	0,002
No	31,90%	
Bronquiectasias	51,70%	0,065
No	33,30%	
Drogas-alcohol	51,70%	0,065
No	33,30%	
Cardiopatía	48,10%	0,007
No	30,90%	
Arritmia	57,10%	0,013
No	32,90%	
Patología vascular	52,00%	0,08
No	33,60%	
Patología ORL	20,00%	5E-04
No	42,10%	
EPOC	45,30%	5E-04
Asma	22,80%	
ACOs	64,30%	
Asma:		
Bien controlada	11,60%	5E-04
Parcialmente controlada	35,00%	
Mal controlada	40,00%	
Beta2 rescate	27,00%	0,005
No	42,00%	
LAMA	39,50%	0,032
No	27,80%	
LAMA+LABA	39,60%	0,03
No	27,10%	
LABA+CI	31,60%	0,008
No	50,00%	
CI	31,10%	0,002
No	53,60%	
Corticoide nasal	18,10%	5E-04
No	40,70%	
Díscnea en inclusión (mMRC):		
0	0,00%	0,002
1	15,40%	
2	35,50%	
3	47,10%	
4	60,00%	
Insuficiencia respiratoria	51,80%	5E-04
No	29,20%	
Oxígeno domiciliario	54,50%	5E-04
No	28,90%	
Test Moriski-Green:		
Cumplidor	18,70%	5E-04
No	55,60%	
Cumplimentación subjetiva:		
Buena	16,90%	5E-04
Mala	64,00%	

Variable	Incumplimiento inconsciente presente**		P
	Ausente	Presente	
<i>Incumplimiento inconsciente</i>			
Edad	59,2±16,3	67,3±14,5	5E-04
ICAT	27,1±30,2	39,3±32,9	0,001
Charlson abreviado	0,9±1,1	1,7±1,2	5E-04
Número principios activos	2,9±2,5	4,1±3,3	5E-04
empleados	1,2±1,2	1,7±1,4	5E-04
Nº exacerbaciones ambulatorias año previo	1,2±1,2	1,7±1,4	0,002
Nº ingresos año previo	0,3±0,7	0,5±0,8	0,004
FVC% previo inclusión	91,4±65,9	82,2±20,1	0,06
FEV1% previo inclusión	72,2±25,6	62,6±23,4	0,001
FEV1/FVC previo inclusión	65,2±14,4	59,2±14,7	5E-04
FVC% inclusión	90±22,6	81,9±21,1	0,002
FEV1% inclusión	75,2±27,6	62,9±24,5	0,0005
FEV1/FVC inclusión	65,3±14,1	59,1±14,7	5E-04
Nº total eosinófilos en sangre (c/ml)	362,8±436,8	247,9±215,2	0,009
Asthma control test	17,9±5,5	16±5,7	0,049
COPD assessment test	18,5±7,3	22±7,6	0,003

*Los resultados referidos a los pacientes EPOC se calcularon sobre una n de 164 y los referidos a pacientes asmáticos sobre una n de 176. No se han incluido en las tablas las siguientes variables que no resultaron significativas: ámbito rural o urbano, Otras comorbilidades estudiadas, Índice de Charlson abreviado categorizado, Categorías GOLD, GesEPOC, grado de obstrucción y nivel de riesgo GesEPOC, Grado de severidad del asma, Uso de cámara de inhalación, presencia de errores de prescripción en informe médico, Tipo de dispositivo (MDI, DPI, dosis única-múltiple o marca), Uso de LABA, LABA+LABA+CI, dosis de corticoides inhalados (baja, media, alta), años de evolución de la enfermedad y número de comorbilidades.

**Puntuación del TAI items 11-12< 4 puntos.

†Según GINA10.

Las variables cuantitativas se expresan en forma de media±desviación estándar comparando los pacientes con incumplimiento inconsciente presente o ausente.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro trabajo mostraron que un 50,8% de los pacientes estudiados tenían una adherencia deficiente al tratamiento inhalado y que la no adherencia se relacionó con la presencia de algunas variables como la menor edad, el tabaquismo activo, el no empleo de ciertos fármacos inhalados (LAMA, LAMA+LABA, LABA+CI o CI), el empleo de corticoides inhalados a dosis bajas, el empleo de un menor número de inhaladores y una mejor función pulmonar. No encontramos clara relación con la presencia de comorbilidades, ni con el tipo de patología, aunque la adherencia incompleta fue más frecuente en pacientes EPOC frente a asmáticos (52% vs 45,7%, respectivamente). Tampoco encontramos una clara asociación con la categoría o gravedad de la EPOC o el asma, ni con el empleo de dispositivos asociados como las cámaras de inhalación. La cumplimentación inadecuada se asoció de forma estadística a herramientas más básicas para valorar la adherencia al tratamiento como el Test de Morisky-Green o la propia valoración subjetiva por parte del médico responsable. Una adherencia deficiente al tratamiento inhalado se asoció a un peor control de la enfermedad en pacientes EPOC no ocurriendo así entre los asmáticos.

Dentro de los tipos de incumplimiento terapéutico el errático (47,9%) y el deliberado (36,5%) fueron los más frecuentes mientras que el inconsciente fue menos habitual (35%). Los factores relacionados con los dos primeros mostraron un perfil similar a los del incumplimiento global. En estos casos, el incumplimiento errático fue más frecuente entre los asmáticos (52,5% vs 44% en EPOC) mientras que el deliberado predominó entre los EPOC (40,7% vs 34% en asmáticos). Sin embargo, el incumplimiento inconsciente mostró un perfil diferente asociándose a pacientes de más edad, a la presencia de múltiples comorbilidades, predominando claramente entre pacientes EPOC (45,3% vs 22,8% en asmáticos), se asoció al empleo de ciertos fármacos inhalados (LAMA, LAMA+LABA), a un mayor número de inhaladores y de otros principios activos, aun mayor grado de disnea, a la presencia de Insuficiencia respiratoria o empleo de oxigenoterapia domiciliar y a una peor función pulmonar. Además, este tipo de incumplimiento se asoció a un peor control de la enfermedad en ambas patologías y a un mayor número de exacerbaciones ambulatorias e ingresos en el año previo.

Nuestros resultados concuerdan con estudios previos que han estimado que el grado de cumplimentación del tratamiento inhalado en pacientes con asma y EPOC no supera el 50%^{1,2}. Un factor que complica el empleo de este tipo de terapias es que el adecuado manejo y técnica inhalatoria es de suma importancia y resulta en

bajos niveles de adherencia en la práctica clínica habitual cuando se los compara con otro tipo de tratamientos crónicos. El gran número de dispositivos de inhalación disponibles y el empleo de varios sistemas por el mismo paciente no hace sino agravar el problema¹⁴. Este problema ha persistido desde el lanzamiento del primer cartucho presurizado (MDI) en 1960 y 40 años después casi nada ha cambiado¹⁵ y se asocia a un mal control de los síntomas, mayor mortalidad, sobreutilización de los servicios de salud y mayores costes^{16,17}. Por este motivo las guías más importantes recomiendan la evaluación y el seguimiento exhaustivo de la adherencia a dichas terapias⁷.

Existen pocos estudios^{6,7} que hayan evaluado el tipo de no-adherencia y las diferencias entre pacientes con EPOC y asma. Diagnosticar la adherencia al tratamiento inhalado es un problema ya que los marcadores de incumplimiento son muy inexactos. El cumplimiento autoreportado sobreestima el real¹⁸, el test de Morisky-Green, tampoco se correlaciona bien con la medida electrónica¹⁹ y, otros cuestionarios estandarizados para medir la adherencia a fármacos inhalados, se han empleado escasamente en la práctica clínica real⁵. El recuento de medicación tampoco es un método fiable y revisar la retirada del fármaco en las farmacias (a través de la historia clínica electrónica) tiene el inconveniente de que no ha sido validado con un estándar como los dispositivos electrónicos²⁰.

El cuestionario TAI⁶ es un instrumento validado para medir la adherencia al tratamiento inhalado y permite, además, identificar el tipo de no-adherencia. El hecho de incluir una valoración por parte del profesional sanitario (ítems 11 y 12) es de mucho interés por cuanto la competencia del paciente debe ser un prerrequisito para la adherencia. En su estudio de validación Plaza et al. encontró un nivel de adherencia que osciló entre el 37,5 y el 49,5%⁶. Mientras que el patrón de no-adherencia más frecuente fue el errático (48,5 - 58,2%), seguido del deliberado (26,3 - 41,3%) y el inconsciente (19,2 - 26,6%). Siendo estos resultados muy similares a los de nuestro trabajo. Comparado con el test de Morisky-Green, el TAI demostró una mejor correlación con la adhesión determinada mediante dispositivos electrónicos²¹.

Estos autores encontraron un buen nivel de adherencia en el 28% de los asmáticos y en 49% de los EPOC⁷, a diferencia de nuestros resultados donde los asmáticos tuvieron mejor adherencia de forma global (54,3%). Entre los asmáticos, el patrón errático (66,8% vs 47,8%) y el deliberado (47,2% vs 34,1%) fueron significativamente más frecuentes, mientras que el inconsciente fue más frecuente en los EPOC (31,2% vs 22,8%). En este caso, nuestros resultados fueron similares sobre todo en el patrón inconsciente que predominó claramente entre

los EPOC. Plaza et al⁷ encontró que la falta de adherencia fue más frecuente en mujeres, pacientes más jóvenes, con mayor nivel educativo, trabajadores activos, asmáticos y con mejor función pulmonar. A diferencia de nosotros, no encontraron asociación entre el CAT o el ACT y la adherencia. Este hecho ya se ha observado en otros trabajos²². Otros autores²³ encuentran una buena adhesión al tratamiento en el 52,4% de los pacientes con asma y EPOC, siendo el incumplimiento errático el más frecuente (32,4%) mientras que las variables relacionadas con una buena adhesión fueron la presencia de EPOC y la edad avanzada.

Plaza^{6,7} encuentra una mayor adherencia en pacientes mayores sobre todo con EPOC. Estos resultados no concuerdan con el trabajo de Covvey et al.²⁴ donde la edad y el bajo nivel educativo se asociaron a elevados niveles de no-adherencia inconsciente relacionados con la mala comprensión del régimen terapéutico y una mala técnica inhalatoria, de forma similar a los que ocurrió en nuestro trabajo. Otros estudios han encontrado que los pacientes analfabetos muestran elevadas tasas de error en el empleo de inhaladores (95,2%)²⁵. En este contexto la educación por parte de los profesionales sanitarios tiene un papel clave²⁶.

El hecho de que los pacientes asmáticos sean menos cumplidores puede guardar más relación con la edad que con la propia enfermedad, en general la gente joven es menos cumplidora, como lo demuestra el estudio de validación del TAI⁷. Sin embargo, otros autores²⁷ han encontrado resultados diferentes con una adherencia mejor entre los asmáticos. En este trabajo no se empleó el TAI ni se definió el tipo de no-adherencia.

Un estudio en pacientes EPOC²⁸ señaló que el tipo de dispositivo, en este caso los DPI, se asociaron a una peor adherencia y mayores tasas de discontinuación del tratamiento cuando se compararon con los MDI. Los pacientes más jóvenes, fumadores activos y con ciertas comorbilidades disminuían la probabilidad de adherencia al tratamiento. En nuestro caso no encontramos relación entre la adherencia y el tipo de dispositivo salvo en el caso de incumplimiento deliberado donde los pacientes que empleaban ambos dispositivos o al menos un DPI tenían mejor nivel de adherencia.

Otro problema es la sobrestimación que el TAI parece hacer de la adherencia real. Trabajos en asmáticos encuentran que, hasta un 51,6% de los pacientes con buena adherencia según el TAI, no recogían al menos el 80% de la medicación²⁹. Otros estudios han encontrado una concordancia moderada entre ambos métodos en pacientes EPOC³⁰. Por este motivo se ha cuestionado la fiabilidad de la información proporcionada por el TAI. Sin embargo, su estudio de validación⁶ mostró unos

resultados razonablemente fiables, al cotejarlos con los del grupo control (obtenido mediante medidores electrónicos)

La adherencia es mejor en los casos en los que el paciente está sintomático y siempre que sea consciente de la mejoría de su enfermedad con el tratamiento³¹. Estos hechos podrían explicar las diferencias en la adherencia al tratamiento en pacientes con asma y EPOC y el tipo de no-adherencia. Tanto los pacientes con asma como con EPOC parecen preferir tratamientos que se aplican una vez al día y estos regímenes mejoran la adherencia^{32, 33}, aunque nuestro estudio no apoyó estos resultados y, de hecho, los pacientes con tratamientos más complejos fueron más adherentes y no encontramos relación con el empleo de dispositivos de dosis única.

Hay que tener en cuenta que las causas de no-adherencia son multifactoriales por lo que las soluciones no sólo deben focalizarse en el propio paciente, sino también en el sistema y en el tipo de tratamiento.

Trabajos³⁴ en asmáticos severos han mejorado la adhesión a los inhaladores mediante técnicas de biofeedback a pesar de lo cual al final del mismo, hasta un 35% continuaban siendo poco adherentes. El estudio RE-TAI³⁵ en un piloto realizado en asmáticos evidenció que el 38% eran cumplidores según el TAI, el 29% eran cumplidores en la recogida de la medicación y, sólo el 18,5%, según ambas mediciones. Un trabajo posterior³⁶ en pacientes con asma y EPOC encontró resultados similares destacando una falta de adherencia muy elevada (hasta del 64,6% por ambos métodos) e indicando que el TAI reconoce un mayor número de incumplidores que la receta electrónica.

Las principales debilidades de nuestro estudio son su origen unicéntrico y los posibles sesgos de selección de pacientes no incluidos en el estudio por su rechazo a participar, así como el hecho de haber reclutados casos con las dos patologías estudiadas. Sin embargo, creemos que el amplio número de pacientes incluidos proporciona una visión objetiva de la situación real de este problema en la práctica clínica habitual.

La adherencia es una variable compleja multifactorial. No existe un conjunto de variables que determinen el retrato robot del paciente incumplidor o con mala adherencia, salvo un largo listado de ellas que se relacionan con tres principales: la actitud y el conocimiento del personal sanitario, la singularidad del paciente y las características del régimen, todo ello rodeado de múltiples componentes del entorno, percepción de la enfermedad, y creencias que resultan en que tomar la medicación no es algo arbitrario, sino una decisión compleja. En este sentido nuestros resultados encontraron elevados niveles de no-adherencia en

pacientes con EPOC y asma estables que se relacionaron con diversas variables (sexo femenino, menor edad, tabaquismo activo, ausencia de comorbilidad, menor número de inhaladores o empleo de diversos fármacos inhalados, mejor función pulmonar) y que se asociaron con un peor control de la enfermedad específicamente en pacientes EPOC. El incumplimiento más frecuente fue el errático con un perfil similar al del incumplimiento global pero el incumplimiento inconsciente sí que mostró un perfil diferente (mayor edad, numerosas comorbilidades, peor situación clínica, mayor número de inhaladores) relacionándose con un peor control de la enfermedad en EPOC y asmáticos, y mayor número de exacerbaciones. Estos hechos deben hacernos reforzar nuestro interés en la detección y mejora continua de la cumplimentación de este tipo de terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozek A, and Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010; 47:162–165.
2. Cecere LM, Slatore CG, Uman JE et al. Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2012; 9: 251–258.
3. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y et al. Adherence: The goal to control asthma. *Clin ChestMed*. 2012; 33: 405–417.
4. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64: 939–943.
5. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: The Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 325–331.
6. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C et al. Validation of the “Test of Adherence to inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2015; 28:1-11.
7. Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM et al. Differences in Adherence and Non-Adherence Behaviour Patterns to Inhaler Devices Between COPD and Asthma Patients. *COPD*. 2016; Jan 20:1-8.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (6): 324-335.
9. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Last access: 20/03/20.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019: Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Last access: 21/03/20.
11. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007; 44: 867–872.
12. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J*. 2011; 38:29–35.
13. Morisky DE, Green LW, and Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
14. Van Boven JFM, Lavorini F, Dekhuijzen PNR et al. Urging Europe to put non-adherence to inhaled respiratory medication higher on the policy agenda: a report from the first European Congress on Adherence to Therapy. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700076 [https://doi.org/10.1183/13993003.00076-2017]
15. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016; 150: 394–406.
16. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 45: 396–407.
17. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64: 939–43.
18. Patel M, Perrin K, Pritchard A et al. Accuracy of patient self-report as a measure of inhaled asthma medication use. *Respirology*. 2013 Apr; 18 (3): 546-52.
19. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J*, 2012; 42 (6): e136-44.
20. McHorney CA, Victor Spain C, Alexander CM et al. Validity of the adherence estimator in the prediction of 9-month persistence with medications prescribed for chronic diseases: a prospective analysis of data from a pharmacy claims. *Clin Ther*, 2009; 31: 2.584-2.607.
21. Plaza V, Lopez-Viña A, Cosío BG, en representación del Comité Científico del Proyecto TAI. El test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol* 2017; 53 (7): 360-1.
22. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database System Rev* 2008; 2: CD000011.
23. Villanueva Montes MA, Gullón Blanco JA, Rodríguez García C et al. Adhesión terapéutica a fármacos inhalados: Factores condicionantes. *Arch Bronconeumol*. 2016; (Espec Congre 1) 1-387.
24. Covvey JR, Mullen AB, Ryan M et al. A comparison of medication adherence/persistence for asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom. *Int J Clin Pract* 2014; 68(10): 1.200–1.208.

25. Arora P, Kumar L, Vohra V et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *RespirMed* 2014; 108(7): 992–998.
26. Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007; 78(3): 233–245.
27. Olszanecka-Glinianowicz M, Almgren-Rachtan A. The adherence and illness perception of patients diagnosed with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with poly therapy using new generation Cyclohaler. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(4): 235–246.
28. Darbá J, Ramírez G, Sicras A, et al. The importance of inhalers devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int J our of COPD* 2015; 10 2.335–2.345.
29. M. Entrenas Castillo, P. Ramos Álvarez, J. Bohórquez Ríos et al. The Test of Adherence to Inhalers (TAI) overestimates adherence to asthma's medication. *European Respiratory Journal* 2019; 54: Suppl. 63, PA2603.
30. Espinosa de los Monteros Garde MJ, Mareque Ortega M, Fernandez Agüero L et al. Comparación de dos métodos indirectos utilizados para medir adhesión terapéutica en terapia inhalada; el cuestionario TAI y el registro de dispensaciones en receta electrónica en Farmacia. *Arch Bronconeumol* 2017; 53 (EspecCong 1):1-386.
31. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999; 47(6): 555–567.
32. D. Price, A. J. Lee, E. J. Sims et al. Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD: a retrospective cohort study. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2) :161–168.
33. D. Price, A. Robertson, K. Bullen, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *Jan 5, BMC Pulm. Med.* (2010) 10:1. doi: 10.1186/1471-2466-10-1
34. Sulaiman I, Greene G, MacHale E et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701126 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01126-2017>]
35. Giner J, Torrejón M, Peiró M, Gutierrez F et al. Evaluación de la adhesión terapéutica a los inhaladores en pacientes con asma mediante el registro electrónico de retirada de fármacos en farmacia y el TAI. Estudio preliminar Proyecto RETAI. *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (EspecCong 1): 1-387.
36. Curto E, Giner J, Alonso MB et al. Evaluación de la adhesión terapéutica a los inhaladores en pacientes con asma o EPOC mediante la combinación del test de adhesión a los inhaladores (TAI) y el registro electrónico de retirada de fármacos en farmacia (RERFF). Resultados del estudio RE-TAI. *Arch Bronconeumol* 2018; 54 (EspecCong 1): 1-444.