

Francisco J. Acosta^a
Dulcinea Vega^b
Pedro Saavedra^c

Conocimiento del tratamiento en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y su relación con la no adherencia

^a Psiquiatra, Doctor. Servicio de Salud Mental. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Canarias, España. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5835-2795>

^b Psiquiatra, Doctora. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Gran Canaria, Canarias, España.

^c Matemático, Catedrático. Departamento de Matemáticas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Canarias, España.

RESUMEN

Introducción. El conocimiento del tratamiento ha sido escasamente estudiado en pacientes con psicosis, a pesar de su potencial importancia para la adherencia. Evaluamos la posible asociación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia, no adherencia no intencional (NANI) y no adherencia intencional (NAI).

Metodología. Se incluyeron 106 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que ingresaron consecutivamente. Las evaluaciones se realizaron durante la hospitalización y a los seis meses de seguimiento. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas y relacionadas con el tratamiento. La adherencia se definió como la concurrencia de adherencia al tratamiento antipsicótico y adherencia al seguimiento ambulatorio durante ese periodo de seis meses. Establecimos dos subtipos de no adherencia dependiendo del motivo principal de no adherencia: NANI y NAI.

Resultados. El 45,3% de los pacientes mostraron un inadecuado conocimiento del tratamiento. Los pacientes adherentes, comparados con los no adherentes, no mostraron diferencias en el conocimiento del tratamiento (mediana 77 vs. 77, respectivamente; $p = 0,232$). Sin embargo, los pacientes NANI presentaron peor conocimiento del tratamiento comparados con los pacientes adherentes (mediana 62 vs. 77 respectivamente; $p < 0,001$), mientras que los pacientes NAI presentaron mejor conocimiento del tratamiento comparados con los pacientes adherentes (mediana 86 vs. 77, respectivamente; $p = 0,026$).

Conclusión. Un alto porcentaje de los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo no tienen un adecuado conocimiento del tratamiento. Además, nuestros resultados sugieren que un inadecuado conocimiento del tratamiento puede contribuir a la no adherencia en pacientes con no adherencia no intencional.

Palabras clave. Conocimiento; Adherencia; Esquizofrenia; No adherencia intencional; No adherencia no intencional

Actas Esp Psiquiatr 2023;51(4): 157-66 | ISSN: 1578-2735

KNOWLEDGE OF THE TREATMENT IN SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER AND ITS RELATIONSHIP WITH NONADHERENCE

ABSTRACT

Background and objectives. Despite its potential importance for adherence, knowledge of the treatment has been little studied in patients with psychosis. We performed this study to assess the possible association between knowledge of the treatment and nonadherence, unintentional nonadherence (UNA) and intentional nonadherence (INA).

Methods. We assessed 106 consecutively admitted patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Evaluations were carried out during hospitalization and after six-months of follow-up. This included sociodemographic, clinical, psychopathologic variables and those related to treatment. Adherence was interpreted as the concurrence of adherence to antipsychotic treatment and adherence to outpatient follow-up over the course of the six-month period. We established two subtypes according to the main reason for nonadherence: unintentional and intentional nonadherence.

*Autor de correspondencia: Consejería de Sanidad. 3ª planta. Dirección General de Programas Asistenciales. C/ Pérez del Toro (Plaza Dr. Juan Bosch Millares, 1). E-35.004 Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España.

Tel.: 0034 928 217145 – Fax: 0034 928 217191

(Correo electrónico: facart@gobiernodecanarias.org)

Results. Inadequate knowledge of the treatment was detected in 45.3% of patients. Adherent patients, as compared to nonadherent patients, showed no difference regarding knowledge of the treatment (median 77 vs. 77, respectively; $p = 0.232$). Nevertheless, UNA patients showed worse knowledge of the treatment as compared to adherent patients (median 62 vs. 77 respectively; $p < 0.001$), whereas INA patients showed better knowledge of the treatment as compared to adherent patients (median 86 vs. 77, respectively; $p = 0.026$).

Conclusions. A large number of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder did not have an appropriate knowledge of their treatment. More importantly, our results suggest that inadequate knowledge of the treatment may contribute to nonadherence in patients with unintentional nonadherence.

Keywords. Knowledge; Adherence; Schizophrenia; Intentional nonadherence; Unintentional nonadherence

INTRODUCCIÓN

La no adherencia en la esquizofrenia sigue siendo un fenómeno frecuente, con una prevalencia aproximada entre el 40% y 50%.^{1,2} Desgraciadamente aún no disponemos de un conjunto de factores predictivos destacables.³ Hasta la fecha, los factores de riesgo más consistentes para la no adherencia incluyen la no adherencia previa, la deficiente conciencia de enfermedad, las actitudes negativas hacia el tratamiento, y el consumo de tóxicos.^{1,3-6}

La heterogeneidad de hallazgos relativos a muchos factores de riesgo para la no adherencia³ puede atribuirse a algunas circunstancias relevantes. Por una parte, la mayoría de estudios tienen limitaciones metodológicas, tales como la ausencia de un método de evaluación válido^{3,7} o un diseño transversal.^{1,3} Además, solo recientemente se ha dispuesto de un consenso que proporciona una definición conceptual y operativa de adherencia.² Por otra parte, la escasez de factores de riesgo hallados de manera consistente³ podría deberse a una heterogeneidad real entre los pacientes no adherentes. En esta línea, se ha hipotetizado la existencia de dos principales subtipos según la intencionalidad,⁷⁻¹¹ y recientemente hemos sustentado tal hipótesis en un estudio específicamente diseñado para evaluarla.¹² Por último, algunas variables aún están poco estudiadas.³

El conocimiento del tratamiento ha sido poco estudiado en pacientes con psicosis. Algunos estudios son descriptivos.¹³⁻¹⁵ Solo un estudio ha evaluado los factores demográficos asociados al conocimiento sobre los antipsicóticos prescritos,¹⁶ otro estudio evaluó los factores demográficos

asociados al conocimiento sobre el diagnóstico y el tratamiento,¹⁷ y otros dos estudios evaluaron tanto las características del conocimiento como su asociación con la no adherencia.¹⁸⁻¹⁹ Si bien en tales estudios no se halló asociación entre el conocimiento del tratamiento y la adherencia, Lau *et al.*¹⁸ hallaron una asociación entre la adherencia y el conocimiento de la finalidad de la toma de la medicación. Desafortunadamente, aún no existe una descripción precisa de los componentes del conocimiento del tratamiento farmacológico, y las definiciones operativas difieren significativamente en los estudios disponibles.¹⁸ Además, tal ausencia de asociación podría estar influenciada por la heterogeneidad en la naturaleza de los pacientes no adherentes con psicosis.

En este contexto, desarrollamos este estudio prospectivo con pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, que requirieron ingreso hospitalario. La no adherencia ha sido la causa más importante de ingreso hospitalario en el 58,6% de los pacientes,²⁰ y es frecuente en los meses posteriores al alta.²¹ Dado que parecen existir dos subtipos diferenciados de no adherencia según la intencionalidad, en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo¹², sería recomendable estudiar no solo la posible relación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia, sino también entre el conocimiento del tratamiento y la adherencia intencional y no intencional.

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Evaluar la prevalencia de un inadecuado conocimiento del tratamiento.
2. Evaluar las variables asociadas al inadecuado conocimiento del tratamiento.
3. Evaluar la posible relación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia.
4. Evaluar la posible relación entre el conocimiento del tratamiento y los subtipos de no adherencia según la intencionalidad.

Partimos de la hipótesis de que el conocimiento del tratamiento estaría asociado con la no adherencia; o de no ser así, con la no adherencia no intencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Este estudio naturalístico, observacional y prospectivo, con un seguimiento de seis meses, incluyó un total de 110 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno es-

quizaafectivo según criterios CIE-10, que requirieron ingreso hospitalario, de forma consecutiva, en la Unidad de Hospitalización de Agudos del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Canarias, España. La muestra se obtuvo en el marco de un periodo de inclusión de 18 meses (a partir de febrero de 2017) y cuyo seguimiento tuvo lugar en la Unidad de Salud Mental Comunitaria (USMC) de Vecindario, que cubre una población total de 195.410 personas. Los criterios de inclusión adicionales fueron: tener mayoría de edad, comprender la información correspondiente al estudio y estar de acuerdo en participar. Los criterios de exclusión fueron la discapacidad intelectual o la demencia. Si bien el número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fue de 115, cinco pacientes rechazaron participar. Dado que hubo cuatro casos perdidos en la evaluación a los seis meses, nuestra muestra final incluyó 106 pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Todos los pacientes recibieron información sobre las características del estudio y dieron su consentimiento por escrito.

Procedimiento

La evaluación basal se realizó en alguno de los siete días antes del alta, preferiblemente en el día anterior a esta. La evaluación del seguimiento se realizó a los seis meses tras el alta. Todos los pacientes fueron evaluados por la misma psiquiatra (D.V.), quien obtuvo además información complementaria sobre la adherencia de cada paciente a partir del equipo terapéutico de la USMC. La evaluación correspondiente al estudio fue adicional al seguimiento y evaluación estándar desarrollada por el equipo terapéutico de la USMC, conformado por profesionales de psiquiatría, enfermería de Salud Mental, y trabajo social en caso necesario.

La evaluación basal incluyó variables sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas y relacionadas con el tratamiento. Tales variables se muestran en las Tablas 1 y 2. Las escalas utilizadas para evaluar las variables psicopatológicas se han descrito en otras publicaciones previas.^{12,22}

Conocimiento del tratamiento

El conocimiento del tratamiento fue evaluado mediante un cuestionario ad hoc, cuyos ítems se muestran en la Tabla 3. Estos abarcan las áreas de conocimiento del tratamiento, del diagnóstico y del seguimiento. El conocimiento del tratamiento se restringió al antipsicótico principal, según consideración del profesional de psiquiatría. Cada ítem se formuló como una pregunta, y se asignó para cada respuesta una puntuación de 1 en caso de ser correcta, o 0 si era incorrecta. Para evitar un potencial sesgo derivado del "efecto Hawthorne"²³ no se comunicó a los pacientes de que su co-

nocimiento del tratamiento iba a ser evaluado a la hora, a las dos semanas y a los seis meses tras ser informados.

Evaluamos el conocimiento del tratamiento como una variable continua y dicotómica. La tratamos como una variable continua al analizar las diferencias entre los grupos según la adherencia y subtipos de no adherencia, y como variable dicotómica al analizar la relación entre el inadecuado conocimiento del tratamiento y las variables estudiadas. Definimos el inadecuado conocimiento del tratamiento como una puntuación total media inferior al 75%, y adecuado o suficiente conocimiento del tratamiento a la puntuación del 75% o mayor. Este punto de corte fue arbitrario, dada la ausencia de consenso sobre definiciones operativas en la literatura. La media total se calculó tras la evaluación a los seis meses, y representa la media de los valores de los tres puntos temporales incluidos.

El conocimiento del tratamiento fue evaluado desde una perspectiva global, que incluyó al tratamiento farmacológico, pero también el seguimiento ambulatorio.²⁴ También incluimos un ítem relacionado con el diagnóstico, dado que lo consideramos como un elemento esencial, y relacionado con la necesidad de tratamiento.

Adherencia

La adherencia fue conceptualizada como la adherencia al tratamiento antipsicótico y al seguimiento ambulatorio durante el periodo de seguimiento de seis meses. Se definió la adherencia al tratamiento antipsicótico como la concurrencia de adherencia objetiva y subjetiva.

La adherencia objetiva se definió como la toma de más del 80% de la medicación prescrita, tal como ha sido recomendado por consenso de expertos.² La Ratio de Posesión de la Medicación (*Medication Possession Ratio*, MPR) se utilizó para evaluar la adherencia a los antipsicóticos orales. Las historias clínicas fueron la base para evaluar la adherencia a los antipsicóticos inyectables de larga duración (ILD). La MPR es una ratio del número de días en el que se tiene la medicación, respecto al número total de días, por participante.²⁵ Se calculó, para cada paciente, al dividir el número de días del periodo de seguimiento ambulatorio en los que el paciente había tenido dispensación de su medicación, entre el número de días de dispensación de medicación que requerían durante el periodo de seguimiento, de haber tomado el tratamiento con continuidad durante tal periodo, tal como se ha definido previamente.²⁶ En el caso de dos o más antipsicóticos orales, se obtuvo la media de los respectivos MPR. En cuanto a los antipsicóticos ILD, se definió una administración correcta como aquella que se realizó en un margen temporal de tres días respecto al día correspondiente a la administración; tal como se ha realizado previamente.⁹

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra durante la hospitalización y seguimiento a los seis meses, y diferencias entre los pacientes con y sin adecuado conocimiento del tratamiento.

	Hospitalización				Seguimiento a los seis meses			
	Total N=106	IC N=48	AC N=58	P-valor	Total N=106	IC N=48	AC N=58	P-valor
Edad (años)	40,6 ± 11,0	45,3 ± 11,3	36,7 ± 9,2	< ,001				
Sexo (masculino) ^a	65 (61,3)	33 (68,8)	32 (55,2)	0,153				
Estado civil (casado) ^b	25 (23,6)	12 (25,0)	13 (22,4)	0,755				
Nivel educativo (secundaria o superior) ^c	55 (51,9)	15 (31,2)	40 (69,0)	< 0,001				
Nivel socioeconómico (bajo) ^d	64 (60,4)	30 (62,5)	34 (58,6)	0,684				
Situación laboral (activo) ^e	12 (11,3)	3 (6,2)	9 (15,5)	0,134				
Situación social (vive solo) ^f	31 (29,2)	15 (31,2)	16 (27,6)	0,680				
Motivo del ingreso				0,841				
Cambio en el régimen de tratamiento	13 (12,3)	4 (8,3)	9 (15,5)					
No adherencia	11 (10,4)	6 (12,5)	5 (8,6)					
Abandono del seguimiento ambulatorio	52 (49,1)	25 (52,1)	27 (46,6)					
Consumo perjudicial de tóxicos	13 (12,3)	6 (12,5)	7 (12,1)					
Acontecimientos vitales estresantes	11 (10,4)	4 (8,3)	7 (12,1)					
Duración del ingreso (días)	23 (14 - 34)	26 (15 - 35)	19 (13 - 26)	0,010				
Duración de la enfermedad (a)	9,0 (4,0 - 18,0)	10,0 (5,0 - 20,0)	8,0 (3,0 - 13,0)	0,109				
Número de ingresos psiquiátricos previos	1,0 (0,0 - 4,0)	1,0 (0,0 - 3,0)	2,0 (0,0 - 4,0)	0,218				
Tiempo desde el último ingreso hospitalario psiquiátrico (a)	3,0 (1,5 - 6,0)	3,0 (1,9 - 7,1)	3,0 (1,5 - 5,0)	0,419				
Diagnóstico CIE-10				0,182				
Esquizofrenia	61 (57,5)	31 (64,6)	30 (51,7)					
Trastorno esquizoafectivo	45 (42,5)	17 (35,4)	28 (48,3)					
Consumo perjudicial o dependencia actual	49 (46,2)	22 (45,8)	27 (46,5)	0,941				
Antecedentes de consumo perjudicial o dependencia	61 (57,5)	26 (54,2)	35 (60,3)	0,522				
Número de tomas diarias (antipsicótico oral)	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	0,111				
Número de pastillas psicotrópicas al día	5,0 (4,0 - 8,0)	6,0 (4,8 - 9,0)	5,0 (3,0 - 8,0)	0,084				
SUMD, conciencia general de enfermedad	11 (9 - 15)	11 (9 - 15)	11 (9 - 15)	0,854	9,0 (6,0 - 11,0)	9,0 (6,0 - 13,5)	9,0 (5,0 - 10,5)	0,242
ICG-ESQ								
Síntomas psicóticos	3,0 (3,0 - 3,0)	3,0 (3,0 - 4,0)	3,0 (2,2 - 3,0)	0,024	2,0 (1,2 - 3,0)	2,5 (2,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 2,0)	0,002
Síntomas negativos	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (2,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 2,0)	0,028	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (2,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 2,0)	< 0,001
Síntomas depresivos	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	0,870	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 2,0)	0,131
Síntomas cognitivos	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (2,0 - 2,2)	1,0 (1,0 - 2,0)	< 0,001	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (2,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	< 0,001
Gravedad global	3,0 (3,0 - 3,0)	3,0 (3,0 - 3,0)	3,0 (2,0 - 3,0)	0,045	2,0 (2,0 - 3,0)	3,0 (2,0 - 3,0)	2,0 (2,0 - 3,0)	0,002
SCIP. Puntuación total	49 (39 - 57)	40 (31 - 52)	52 (44 - 61)	< 0,001	50 (42 - 58)	44 (33 - 51)	56 (47 - 61)	< 0,001
Aprendizaje verbal inmediato	13 (9 - 15)	10 (8 - 15)	13 (11 - 16)	0,003	14 (11 - 17)	12 (10 - 15)	15 (12 - 18)	< 0,001
Memoria de trabajo	17 (13 - 21)	14 (11 - 18)	19 (16 - 21)	< 0,001	17 (14 - 20)	14 (12 - 18)	18 (16 - 20)	< 0,001
Fluidez verbal	10 (8 - 13)	9 (6 - 10)	12 (9 - 14)	< 0,001	11 (8 - 13)	9 (7 - 11)	11 (9 - 13)	< 0,001
Aprendizaje verbal diferido	4,0 (2,0 - 5,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	4,0 (3,0 - 5,0)	0,002	4,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	< 0,001
Velocidad de procesamiento	4,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (2,0 - 4,2)	5,0 (3,0 - 6,8)	< 0,001	4,0 (3,0 - 6,0)	3,0 (2,8 - 5,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	< 0,001
SDM-Q-9. Puntuación total	17 (9 - 27)	13 (9 - 20)	20 (11 - 30)	0,002	21 (14 - 36)	18 (11 - 36)	24 (17 - 36)	0,068
BMQ Abuso	3,0 (2,2 - 3,5)	3,2 (2,4 - 3,5)	3,0 (2,2 - 3,7)	0,740	3,0 (2,5 - 3,5)	3,0 (2,5 - 3,3)	3,0 (2,5 - 3,5)	0,740
BMQ Daño	2,5 (2,0 - 3,0)	2,5 (2,0 - 2,8)	2,5 (2,1 - 3,2)	0,519	2,2 (2,0 - 3,0)	2,5 (2,0 - 3,0)	2,2 (1,8 - 2,8)	0,009
BMQ Necesidad	3,0 (2,4 - 3,8)	3,2 (2,4 - 4,0)	2,8 (2,2 - 3,6)	0,516	3,2 (2,6 - 3,7)	3,2 (2,4 - 3,6)	3,2 (2,6 - 4,0)	0,356
BMQ Preocupación	2,8 (2,4 - 3,4)	2,8 (2,4 - 3,0)	2,8 (2,4 - 3,6)	0,570	2,8 (2,4 - 3,4)	3,0 (2,4 - 3,4)	2,8 (2,2 - 3,4)	0,717
Inventario de Actitudes hacia la medicación (DAI)	2,0 (-3,0 - 7,0)	3,0 (-1,0 - 7,0)	1,0 (-3,0 - 7,0)	0,690	3,0 (-3,0 - 7,0)	3,0 (-3,0 - 5,5)	3,0 (-1,0 - 7,0)	0,818

AC: Adecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). IC: Inadecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). Los datos se muestran como medias \pm DE (desviación estándar), frecuencias (%) y medianas (IQR: Interquartile range, rango intercuartil). a: Hombre vs. mujer; b: Casado o relación estable vs. soltero, separado, divorciado o viudo; c: Primaria o inferior vs. secundaria, bachillerato o superior; d: Media/Alta vs. baja; e: Activo vs. inactivo. f: Vive solo vs. vive con familiares. BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire, Cuestionario de Creencias sobre la enfermedad; ICG-ESQ: Escala de Impresión Clínica Global, versión Esquizofrenia, subescala de gravedad; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, Screening del Deterioro Cognitivo; SDM-Q-9: Shared Decision-Making Questionnaire, Cuestionario de toma de decisiones compartidas; SUMD: Scale to Assess Unawareness of Mental Disorders, Escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental; a: años.

Tabla 2

Características relacionadas con el tratamiento de la muestra durante la hospitalización y seguimiento a los seis meses, y diferencias entre los pacientes con y sin adecuado conocimiento del tratamiento

	Hospitalización				Seguimiento a los seis meses			
	Total N=106	IC N=48	AC N=58	P-valor	Total N=106	IC N=48	AC N=58	P-valor
Supervisión del tratamiento				0,815				0,027
No	36 (37,1)	18 (38,3)	18 (36,0)		21 (19,8)	5 (10,4)	16 (27,6)	
Sí	61 (62,9)	29 (61,7)	32 (64,0)		85 (80,2)	43 (89,6)	42 (72,4)	
Vía de administración del antipsicótico				0,744				0,976
Inyectable / Inyectable y Oral	60 (56,6)	28 (58,3)	32 (55,2)		62 (58,5)	28 (58,3)	34 (58,6)	
Oral	46 (43,4)	20 (41,7)	26 (44,8)		44 (41,5)	20 (41,7)	24 (41,4)	
Tratamiento farmacológico								
Antipsicótico	104 (98,1)	48 (100,0)	56 (96,5)	1	106 (100)	48 (100)	58 (100)	1
Estabilizador del humor	33 (31,4)	15 (31,2)	18 (31,6)	0,971	34 (32,4)	14 (29,8)	20 (34,5)	0,609
Antidepresivo	20 (18,9)	10 (20,8)	10 (17,2)	0,638	26 (25,0)	10 (21,3)	16 (28,1)	0,426
Ansiolítico	96 (90,6)	44 (91,7)	52 (89,7)	1	79 (75,2)	39 (81,2)	40 (70,2)	0,190
Anticolinérgico	24 (22,6)	13 (27,1)	11 (19,0)	0,32	29 (27,6)	16 (34,0)	13 (22,4)	0,185
Hipnótico	100 (94,3)	46 (95,8)	54 (93,1)	0,687	79 (74,5)	41 (85,4)	38 (65,5)	0,019
Tratamiento no psiquiátrico	33 (31,1)	18 (37,5)	15 (25,9)	0,198	40 (38,5)	23 (50,0)	17 (29,3)	0,031
Motivos de no adherencia								
1. No cree necesitarla	75 (70,8)	36 (75,0)	39 (67,2)	0,382	74 (69,8)	33 (68,8)	41 (70,7)	0,829
2. Olvidos	24 (22,6)	15 (31,2)	9 (15,5)	0,054	52 (49,1)	46 (95,8)	6 (10,3)	< 0,001
3. Minimizar y/o evitar posibles efectos adversos.	53 (50,0)	23 (47,9)	30 (51,7)	0,834	64 (60,4)	21 (43,8)	43 (74,1)	< 0,001
4. Confusión con la pauta del tratamiento	6 (5,7)	2 (4,2)	4 (6,9)	0,687	18 (17,0)	12 (25,0)	6 (10,3)	0,045
5. Minimizar y/o evitar posible efecto adictivo	3 (2,8)	1 (2,1)	2 (3,5)	1	3 (2,8)	2 (4,2)	1 (1,7)	0,589
6. Hacer el régimen de tratamiento más aceptable a su estilo de vida.	13 (12,3)	4 (8,3)	9 (15,5)	0,262	23 (21,7)	3 (6,2)	20 (34,5)	< 0,001
7. Complejidad de la pauta de tratamiento.	4 (3,8)	3 (6,2)	1 (1,7)	0,327	9 (8,5)	7 (14,6)	2 (3,5)	0,075
8. Motivos económicos e impedimentos de acceso al tratamiento.	7 (6,6)	3 (6,2)	4 (6,9)	1	14 (13,2)	7 (14,6)	7 (12,1)	0,704
9. Probar a ver qué ocurre sin tratamiento.	13 (12,3)	4 (8,3)	9 (15,5)	0,262	32 (30,2)	6 (12,5)	26 (44,8)	< 0,001
10. Sustituirlo por tratamiento no médico.	4 (3,8)	2 (4,2)	2 (3,5)	1	6 (5,7)	1 (2,1)	5 (8,6)	0,218
11. Deficiente alianza terapéutica	2 (1,9)	0	2 (3,5)	0,5	10 (9,4)	2 (4,2)	8 (13,8)	0,108
12. Evitar el estigma asociado al tratamiento antipsicótico	28 (26,4)	11 (22,9)	17 (29,3)	0,457	31 (29,2)	9 (18,8)	22 (37,9)	0,031
13. Otros	3 (2,8)	3 (6,2)	0	0,090	6 (5,7)	2 (4,2)	4 (6,9)	0,687

AC: Adecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). IC: Inadecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). Los datos se muestran como medias \pm DE (desviación estándar), frecuencias (%) y medianas (IQR: Interquartile range, rango intercuartil).

La adherencia subjetiva se definió como una puntuación de tres o cuatro en el test de Morisky-Green,²⁷ y una puntuación superior al 80% en la Brief Adherence Rating Scale (BARS) tras seis meses. La escala BARS es una escala de cuatro ítems específicamente diseñada para estimar la adherencia al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia.²⁸

La adherencia al seguimiento ambulatorio se definió como la asistencia a las consultas programadas superior al 80% (tras eliminar las ausencias justificadas) y ausencia de abandono, definido como no asistir a consultas programadas durante un periodo de al menos seis meses.

Por lo tanto, la no adherencia se definió como la no adherencia al tratamiento antipsicótico, no adherencia al seguimiento ambulatorio, o ambas. Por su parte, la no ad-

herencia al tratamiento antipsicótico se definió como la ocurrencia de no adherencia objetiva, no adherencia subjetiva, o ambas.

Subtipos de no adherencia

Los subtipos se establecieron a los seis meses de seguimiento, tras evaluación clínica, información del equipo terapéutico de la USMC, información de la historia clínica, y entrevista con familiares si se estimaba necesario. Se establecieron dos subtipos según el motivo principal de no adherencia: no adherencia no intencional (NANI) y no adherencia intencional (NAI).¹² Cuando los pacientes aludieron varios motivos, estos fueron registrados, con el fin de identificar pacientes con motivos mixtos (esto es, relacionados con ambos subtipos, NANI y NAI). El conjunto completo utilizado

Tabla 3 Características del conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento, en los tres momentos temporales evaluados.

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

AC: Adecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). IC: Inadecuado conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento ($\geq 75\%$). Los datos se muestran como frecuencias (%).

de motivos de no adherencia estuvo basado en revisiones exhaustivas de la literatura,^{29,30} y se muestran en la Tabla 2.

Análisis estadístico

Las variables categóricas y continuas se muestran respectivamente como frecuencias y porcentajes, y como medias y desviación estándar cuando los datos seguían una distribución normal; o como mediana y rangos intercuartílicos (*Interquartile range*, IQR= percentil 25-75) cuando no mostraban una distribución normal. Los porcentajes se compararon, según fuese oportuno, mediante el test de la Chi-cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher. Las medias y medianas fueron comparadas mediante la prueba t de Student y el test de Wilcoxon para datos independientes, respectivamente. La significación estadística se estableció en $P < 0,05$. La tendencia a la significación fue establecida como los p-valores entre 0,05 y 0,1. Los análisis de los datos se realizaron con el programa *R package*, versión 3.3.1.³¹ Los análisis estadísticos fueron realizados por un estadista.

RESULTADOS

Características de la muestra y conocimiento del tratamiento

En nuestra muestra el número de hombres (61,3%) fue mayor que el de mujeres, y la edad media fue de 40,7 años. El diagnóstico más frecuente fue la esquizofrenia (57,5%),

la duración del trastorno psiquiátrico tuvo una mediana de nueve años, y la prevalencia del consumo perjudicial de tóxicos o dependencia actual fue alta (46,2%). El conjunto completo de variables sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas y relacionadas con el tratamiento se muestra en las Tablas 1 y 2. La descripción del conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento, incluyendo los ítems incluidos y su prevalencia a la hora, 20 días y seis meses, se muestra en la Tabla 3. Hasta el 45,3% de los pacientes mostraron un inadecuado conocimiento del tratamiento (puntuación media menor al 75%, incluyendo los tres momentos temporales de evaluación).

Variables asociadas al inadecuado conocimiento del tratamiento

Los pacientes con inadecuado conocimiento del tratamiento, en comparación con aquellos con adecuado conocimiento del tratamiento, mostraron una mayor edad (45,3 vs. 36,7; $P < 0,001$), peor nivel educativo (secundaria o mayor: 31,2% vs. 69%; $P < 0,001$), mayor estancia hospitalaria (26 vs. 19; $P = 0,010$), mayor prevalencia de supervisión del tratamiento a los seis meses (89,6% vs. 72,4%; $P = 0,027$), mayor prevalencia de toma de hipnóticos a los seis meses (85,4 % vs. 65,5 %; $P = 0,019$), de tratamiento no psiquiátrico a los seis meses (50% vs. 29,3%; $P = 0,031$); mayor gravedad global, de los síntomas psicóticos, negativos y cognitivos, evaluados mediante la Escala de Impresión Clínica Global, versión Esquizofrenia (ICG-ESQ), subescala de gravedad, tanto al ingreso como a los seis meses; mayor deterioro cognitivo,

medido por la Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry scale (SCIP), versión en español; peor percepción del grado de toma de decisiones compartidas, y diversas diferencias en los motivos de no adherencia. En esta área, los olvidos fueron el único motivo de no adherencia que se asoció con el inadecuado conocimiento del tratamiento, tanto al ingreso (tendencia a la significación) como a los seis meses. La descripción detallada de las variables asociadas al conocimiento inadecuado del tratamiento se muestra en las Tablas 1 y 2.

No adherencia y subtipos de no adherencia

En la muestra evaluada, un total de 64 pacientes (58,2%) cumplieron los criterios de no adherencia una vez finalizado el periodo de seguimiento del estudio. En cuanto a algunos componentes de la no adherencia, la no adherencia al tratamiento antipsicótico se halló en un total de 62 pacientes (56,4%); la prevalencia de no adherencia objetiva y subjetiva fue de 33,6% (n=37) y 48,2% (n=53) respectivamente; y la no adherencia al seguimiento se produjo en un 20,9% (n=23) de los pacientes. En los pacientes no adherentes (N=64), 32 (50%) cumplieron con los criterios de no adherencia intencional (NAI) y 32 (50%) con los de no adherencia no intencional (NANI). Los motivos mixtos (esto es, la simultaneidad de dos o más motivos, que tienen relación con ambas, NAI y NANI) se detectaron en el 42,2% de los pacientes. La descripción detallada de estos subtipos se ha publicado previamente.¹²

Conocimiento del tratamiento y no adherencia, NANI y NAI

Los pacientes adherentes, en comparación con los no adherentes, no mostraron diferencias en cuanto al conoci-

miento del tratamiento (mediana 77 vs. 77, respectivamente; $P=0,232$). Sin embargo, cuando se tuvieron en consideración los subtipos de no adherencia, los pacientes NANI mostraron un peor conocimiento del tratamiento en comparación con los pacientes adherentes (mediana 62 vs. 77 respectivamente; $P<0,001$), mientras que los pacientes NAI mostraron un mejor conocimiento del tratamiento en comparación con los pacientes adherentes (mediana 86 vs. 77, respectivamente; $P=0,026$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa una posible relación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia no intencional y no adherencia intencional. Un primer hallazgo destacable de este estudio fue la alta prevalencia (45,3%) de un inadecuado conocimiento del tratamiento, a pesar del hecho de que los pacientes fueron evaluados en los meses subsiguientes y cruciales que siguen al alta hospitalaria. Al analizar los componentes específicos de este conocimiento a los seis meses del alta, hallamos que aspectos esenciales, tales como el nombre del antipsicótico, su dosis, y el diagnóstico, son conocidos solo por el 66%, 38,7% y 59,4% de los pacientes, respectivamente. Nuestros resultados son congruentes con los hallazgos de otros estudios. En una muestra de 109 pacientes hospitalizados con esquizofrenia, se halló que solo el 60,6% conocían su diagnóstico, y el 67% conocía detalles sobre su plan de tratamiento.¹⁷ En otro estudio se halló una prevalencia considerable de desconocimiento del nombre del antipsicótico (51,4%), y de su dosis (28,6%).¹⁸ En contraposición a estos hallazgos, en una muestra de pacientes ambulatorios con esquizofrenia, el 93% de los pacientes conocían los nombres de las medicaciones que tenían prescritas.¹³

Tabla 4	Relación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia, incluyendo subtipos							
	Muestra total (N=106)	Adherentes (N=45)	vs. No adherentes (N=61)	P	vs. NANI (N=30)	P	vs. NAI (N=31)	P
Conocimiento* (continua)								
A la hora	75 (67 - 92)	75 (67 - 92)	75 (58 - 92)	0,329	67 (58 - 74)	0,001	83 (75 - 92)	0,125
A los 20 días	75 (64 - 91)	75 (67 - 91)	83 (64 - 92)	0,640	65 (42 - 73)	0,002	83 (83 - 92)	0,022
A los seis meses	80 (60 - 90)	80 (62 - 100)	80 (60 - 90)	0,233	60 (40 - 70)	< 0,001	90 (80 - 100)	0,059
Media de los tres momentos	77 (63 - 88)	77 (66 - 88)	77 (62 - 86)	0,232	62 (50 - 71)	< 0,001	86 (81 - 92)	0,026
Conocimiento* (dicotómica)								
Inadecuado (<75%)	48 (45,3)	20 (44,4)	28 (45,9)	0,882	27 (90,0)	< 0,001	1 (3,2)	< 0,001
Adecuado (≥75%)	58 (54,7)	25 (55,6)	33 (54,1)		3 (10,0)		30 (96,8)	

Los datos son puntuaciones del conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento: medianas (percentil 25-75) y n (%)

*Conocimiento del tratamiento, diagnóstico y seguimiento; evaluado como variable continua y dicotómica.

Un hallazgo interesante de este estudio fue la identificación de un perfil característico asociado al inadecuado conocimiento del tratamiento, comparado con aquellos con un adecuado conocimiento, que consistió principalmente en una mayor edad, peor nivel educativo, mayor deterioro cognitivo, síntomas más graves, un uso más frecuente de hipnóticos y tratamientos no psiquiátricos a los seis meses, y una mayor prevalencia de olvidos a los seis meses, como motivo de no adherencia. Es posible que los olvidos sean más frecuentes en pacientes con déficit cognitivos, y que este déficit favorezca una peor comprensión del tratamiento y su memorización.^{32,33} La memoria prospectiva puede jugar un papel clave en las destrezas necesarias para el manejo de la medicación.³⁴ Otros autores también han hallado una asociación entre el inadecuado conocimiento del tratamiento y una mayor edad y peor nivel educativo.^{16,18} La complejidad del tratamiento se ha hallado asociada a la no adherencia,^{35,36} y los hipnóticos pueden afectar a la función cognitiva.³⁷ En la práctica clínica, la identificación de este perfil podría señalar la conveniencia de ser especialmente cuidadoso al explicar el tratamiento, de tal forma que se adapte a las capacidades cognitivas, así como evaluar el conocimiento del tratamiento; ambos aspectos de forma periódica.

El principal hallazgo de este estudio fue la relación entre el inadecuado conocimiento del tratamiento y la no adherencia no intencional. Mientras que el inadecuado conocimiento del tratamiento no se asoció a la no adherencia, al considerar los subtipos de no adherencia, se asoció a la no adherencia no intencional. Este hallazgo sugiere dos aspectos importantes. En primer lugar, y desde una perspectiva general, el hecho de que haya tan pocas variables consistentemente asociadas a la no adherencia en esquizofrenia³ podría deberse a una diversidad real entre los pacientes no adherentes.¹² Esta heterogeneidad podría conducir, como en este caso, a la suposición de que determinada variable no resulta relevante para la no adherencia, cuando de hecho, puede ser relevante para un subtipo específico de pacientes no adherentes. En el marco de este razonamiento, esta heterogeneidad podría ser la causa subyacente de que los dos únicos estudios que han explorado la relación entre el conocimiento del tratamiento y la no adherencia^{18,19} no hallaran tal asociación. En segundo lugar, y más importante, indica la importancia del conocimiento del tratamiento para conseguir la adherencia en pacientes con esquizofrenia, que tienen la voluntad de adherirse al tratamiento, pero carecen de la capacidad para ello. A pesar de que este razonamiento parece obvio, hasta la fecha ha sido un área desatendida, tanto en investigación como en la práctica clínica. Hemos señalado previamente la escasez de estudios en esta área específica. En la práctica clínica, es habitual asumir que una vez que se ha explicado el tratamiento, el paciente ha asimilado tal información, descuidando la necesaria adaptación a

las capacidades del paciente, o la indagación sobre hasta qué punto la información ha sido comprendida correctamente. Los médicos tienden a sobreestimar la comprensión de los pacientes sobre su tratamiento,³⁸ y deben ser cautos, considerando que los pacientes pueden tener un conocimiento insuficiente de la medicación que tienen prescrita.³⁹ Por último, nuestros resultados parecen lógicos y comprensibles en el contexto de los subtipos. Así, mientras el inadecuado conocimiento del tratamiento parece relevante para conseguir una adherencia en pacientes que quieren seguir el plan de tratamiento, puede ser menos importante en pacientes que no quieren tomar ninguna medicación.

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones. Como en cualquier área emergente de investigación, las definiciones operativas del conocimiento del tratamiento difieren significativamente en la literatura, no hay una descripción uniforme sobre sus componentes,¹⁸ y no se dispone de escalas validadas para evaluarlo. Por su parte, el método utilizado para evaluar la adherencia no fue el estándar de referencia, la monitorización electrónica.^{36,40} Sin embargo, este estándar es una medida indirecta de la adherencia y también tiene sus limitaciones.^{6,41} Para la evaluación hemos utilizado un enfoque que integra métodos objetivos y subjetivos, a partir de diversas fuentes de información, para evaluar la adherencia, tal como ha sido recomendado.^{2,3,6,42} Además, utilizamos definiciones operativas acordes a los criterios operativos de no adherencia recomendados en el consenso de expertos.² Una de las escalas utilizadas para evaluar la adherencia ha deparado hallazgos aproximados a los aportados por la monitorización electrónica.²⁸ En cuanto a los subtipos, no existe consenso en términos de diferenciación de estos, ni instrumentos estandarizados para evaluarlos, y detectamos varios motivos y mixtos (esto es, simultaneidad de dos o más motivos, pertenecientes a ambos subtipos, NAI y NANI) en un 42,2% de los pacientes; si bien este hallazgo es compatible con la idea de que parece haber un solapamiento entre ambos tipos de motivos y subtipos.^{8,10,43,44} Por último, el tipo de muestra puede tener influencia en la generalización de nuestros hallazgos. Las fortalezas del estudio incluyen una aproximación metodológica estricta para evaluar la adherencia. Por su parte, en comparación con los habituales diseños transversales con una evaluación subjetiva, nuestro estudio incluyó evaluaciones objetivas y subjetivas, un periodo de seguimiento de seis meses, y una definición operativa de adherencia que incluyó no solo al tratamiento farmacológico, sino también al seguimiento ambulatorio.²⁴ Otra fortaleza fue la inclusión de un amplio rango de variables, incluyendo diversas de naturaleza subjetiva, variables relacionadas con el tratamiento y otras habitualmente ignoradas en la literatura. Por último, todos los pacientes fueron evaluados por la misma psiquiatra, lo que descarta el posible problema de la fiabilidad inter-evaluador.

CONCLUSIONES

Hemos hallado que una considerable proporción de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo no muestran un adecuado conocimiento del tratamiento, a pesar de estar en un proceso de hospitalización y seguimiento ambulatorio tras el alta. El perfil identificado en estos pacientes puede resultar útil para el clínico, ya que puede caracterizar un subgrupo en quienes debería reforzarse la información sobre el tratamiento, adaptarla a los déficits cognitivos, y comprobar el grado de comprensión. Como hallazgo más importante, nuestros resultados sugieren que el inadecuado conocimiento sobre el tratamiento puede favorecer la no adherencia en pacientes con no adherencia no intencional, mientras que en aquellos con no adherencia intencional, su conocimiento sobre el tratamiento puede ser menos relevante.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de referencia. Todos los pacientes fueron informados sobre el estudio y sus características, dieron su consentimiento por escrito, y se cumplió con todos los procedimientos éticos aplicables.

FINANCIACIÓN

Este estudio tuvo financiación por el Colegio de Médicos de Las Palmas [número de identificación I03/19], en el contexto de una convocatoria de financiación competitiva. Tal institución no tuvo implicación en el diseño ni en el desarrollo de este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen conflicto de interés alguno que declarar.

Bibliografía

- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892-909.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, *et al.* The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 47-8.
- Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015;225(1-2):14-30.
- Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13.
- García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, *et al.* Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):355-71.
- Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty J. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:449-68.
- Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, *et al.* Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull*. 2005;32(4):724-42.
- Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res*. 2008;64(1):41-6.
- Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS®) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):213-7.
- Gibson S, Brand SL, Burt S, Boden ZVR, Benson O. Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: a survey of what service users do and why. *Understanding treatment non-adherence in schizophrenia and bipolar disorder: a survey of what service users do and why*. *BMC Psychiatry*. 2013;13:153.
- Haddad P, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5:43-62.
- Vega D, Acosta FJ, Saavedra P. Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study. *World J Psychiatry*. 2020;10(11):260-271.
- Linden M, Chaskel R. Information and consent in schizophrenic patients in long-term treatment. *Schizophr Bull*. 1981;7(3):372-8.
- Macpherson R, Double DB, Rowlands RP, Harrison DM. Long-term psychiatric patients' understanding of neuroleptic medication. *Hosp Community Psychiatry*. 1993;44(1):71-3.
- Tempier R. Long-term psychiatric patients' knowledge about their medication. *Psychiatr Serv*. 1996;47(12):1385-7.
- Lau KC-K, Lee EH-M, Hui CL-M, Chang W-C, Chan SK-W, Chen EY-H. Demographic correlates of medication knowledge in Hong Kong early psychosis patients. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(1):107-112.

17. Huang J, Chioyenda A, Shao Y, Ma H, Li H, Good MD. Low level of knowledge regarding diagnosis and treatment among inpatients with schizophrenia in Shanghai. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:185–91.
18. Lau KC-K, Lee EH-M, Hui CL-M, Chang W-C, Chan SK-W, Chen EY-H. Psychosis patients' knowledge, adherence and attitudes towards the naming of antipsychotic medication in Hong Kong. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(5):422–7.
19. Nagai N, Tani H, Suzuki T, Ikai S, Gerretsen P, Mimura M, *et al.* Patients' knowledge about prescribed antipsychotics and medication adherence in schizophrenia: a cross-sectional survey. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(6):264–269.
20. San L, Bernardo M, Gómez A, Martínez P, González B, Peña M. Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients. *Nord J Psychiatry*. 2013;67(1):22–9.
21. Misdrahi D, Tessier A, Husky M, Lange AC, Vrijens B, Llorca PM *et al.* Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study. *Schizophr Res*. 2018;193:114–8.
22. Vega D, Acosta FJ, Saavedra P. Nonadherence after hospital discharge in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A six-month naturalistic follow-up study. *Compr Psychiatry*. 2021;108:152240.
23. Wickström G, Bendix T. The "Hawthorne effect"—what did the original Hawthorne studies actually show? *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(4):363–7.
24. Nosé M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(7):1149–60.
25. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1280–88.
26. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L *et al.* Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care*. 2002;40(8):630–9.
27. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.
28. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2008;100(1–3):60–9.
29. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, *et al.* Concordance, adherence and compliance in medicine taking. London: NCCSDO; 2005.
30. Pound P, Britten N, Morgan M, Yardley L, Pope C, Daker-White G, *et al.* Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc Sci Med*. 2005;61(1):133–55.
31. Core Team R [computer program]. The R Project for Statistical Computing. Austria; 2019.
32. Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(1):25–40.
33. Maeda K, Kasai K, Watanabe A, Henomatsu K, Rogers MA, Kato N. Effect of subjective reasoning and neurocognition on medication adherence for persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2006;57(8):1203–5.
34. Raskin SA, Maye J, Rogers A, Correll D, Zamroziewicz M, Kurtz M. Prospective memory in schizophrenia: relationship to medication management skills, neurocognition, and symptoms in individuals with schizophrenia. *Neuropsychology*. 2014;28(3):359–65.
35. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):991–4.
36. Yaegashi H, Kirino S, Remington G, Misawa F, Takeuchi H. Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2020;34(6):579–598.
37. Liu L, Jia L, Jian P, Zhou Y, Zhou J, Wu F, *et al.* The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11:00755.
38. Calkins DR, Davis RB, Reiley P, Phillips RS, Pineo KL, Delbanco TL, *et al.* Patient-physician communication at hospital discharge and patients' understanding of the postdischarge treatment plan. *Arch Intern Med*. 1997;157(9):1026–30.
39. Nagai N, Tani H, Yoshida K, Gerretsen P, Suzuki T, Ikai-Tani S, *et al.* Drug Attitude, Insight, and Patient's Knowledge About Prescribed Antipsychotics in Schizophrenia: A Cross-Sectional Survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:781–7.
40. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074–90.
41. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74–82.
42. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res*. 2010;69(6):591–9.
43. Hui CL, Chen EY, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CP. Detection of non-adherent behaviour in early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(5):446–51.
44. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012;12:98.