

TESIS DOCTORAL



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA

Influencia de la adherencia al tratamiento
antidiabético en el control de la
Diabetes Mellitus tipo 2 en Farmacia
Comunitaria: Estudio Adh-DM2

Elisabet Esquivel Prados

Directores

Fernando Martínez Martínez

José Pedro García Corpas

Granada, Septiembre 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Elisabeth Esquivel Prados
ISBN: 978-84-1195-665-9
URI: <https://hdl.handle.net/10481/102134>

AGRADECIMIENTOS

Por fin ha llegado el día.

¡Jamás me hubiera imaginado formar parte de un proyecto como ha sido esta Tesis Doctoral! Al acabar la carrera estaba deseando incorporarme al mundo laboral. Sin embargo, tras pasar un año trabajando como farmacéutica adjunta sentí inquietudes y decidí que quería más; así que me matriculé en el máster de Atención farmacéutica en la UGR con mi amiga y compañera Elisa (¡las “Elis” nos llamaban!). Fue una etapa estupenda, donde conocí a muchos compañeros de diferentes ciudades con los que además de compartir las clases echábamos buenos ratos de tapeo por Granada. Con especial cariño recuerdo los ratitos con Bea y Lucía, la primera del equipo en convertirse en Doctora y animarme siempre a seguir adelante. Durante esa etapa, tuve el placer de ser alumna de un gran equipo de docentes y gracias a ellos, me surgió la curiosidad del doctorado.

En primer lugar, mi agradecimiento va dirigido al Dr. Fernando Martínez Martínez, por esa amabilidad y cercanía que muestra con los alumnos, por transmitir las ganas de trabajar por y para los pacientes y por brindarme la oportunidad de ser su doctoranda. Aceptó ser uno de mis directores de tesis, me ayudó a iniciar mi proyecto y me proporcionó todo lo que estaba a su alcance para desarrollarlo. Lo que más le agradezco es la comprensión demostrada a lo largo de estos años por entender que estar a tiempo parcial no permitía disponer del tiempo tan necesitado para una Tesis Doctoral. ¡Un millón de gracias Fernando! (¡¡trabajar en farmacia comunitaria a la vez que ser mamá doctoranda no da para mucho más!!). Del mismo modo quiero agradecer a la Dra. M José Faus Dáder la acogida como alumna en el Grupo de Investigación en Atención farmacéutica de la UGR (GIAF) y al resto de compañeros del grupo que han estado ahí para ayudar cuando se ha necesitado, en especial a Ana Moreno, siempre pendiente de todos nuestros trámites y solucionándonos las dudas al instante.

No cabe duda de que estaré siempre muy agradecida al Dr. José Pedro García Corpas. Fue el profesor más cercano a los alumnos en el master, entusiasta y divertido que

sin querer consiguió que me animase a matricularme en la escuela de doctorado y a interesarme por el proyecto de la adherencia de los pacientes. Con él realice mi TFM y finalmente se convirtió en mi otro director de tesis. A lo largo de todos estos años siempre ha estado dispuesto a enseñarme lo que hiciera falta, a aguantar mis periodos en “off” y a enseñarme como defenderme con el análisis estadístico multivariante. ¡GRACIAS por tu tiempo y dedicación a mi trabajo!. A pesar de nuestras “peleíllas” por ver quien tenía razón, me hacías pensar, reflexionar y expresarme de manera adecuada. Te vas a quedar descansando sin tener que decir “¡pero chiquillaaaaa que yo te entiendo pero no te explicas!”

A continuación, no podría olvidarme de las farmacias comunitarias que participaron desinteresadamente en mi proyecto: Farmacia Gómez Parera, Farmacia M^a José Paredes, Farmacia Purificación Mingorance, Farmacia Bola de Oro, Farmacia San Idelfonso, Farmacia Manuel La Rubia y Farmacia Maracena. Del mismo modo, no puedo olvidar a mis pacientes ya que esto no hubiera sido posible sin su colaboración. Gracias de corazón.

Yo no soy de escribir mucho ni de expresar mis sentimientos, pero después de todo este tiempo no puedo dejar de agradecer el apoyo incondicional de todos los que me han rodeado en esta aventura. Han sido unos años, a veces algo complicado a nivel personal, pero sobre todo por las dificultades que se presentaban a nivel académico. En ocasiones, hacían plantearme si merecía la pena continuar o no con mis estudios. Gracias a los de mí alrededor no tiré la toalla.

Uno de mis grandes apoyos ha sido mi equipo de farmacia Gómez Parera. Gracias a Don David (allá donde esté descansando) y a su mujer Doña M^a Teresa por dejar ese legado de pasión por los pacientes en el día a día. Gracias M^a Teresa por dejarme disponer de la farmacia como si fuera mía para los proyectos y siempre querer ayudarme en lo que se pudiera. A David, Mercedes, Encarni y Gisela por estar siempre pendientes de cómo iba y animarme. A mis “boticarias” Eva y Mara por estar siempre ahí, alentarme y cuidarme como vuestra hermana pequeña, y como no a mi Elisa, mi compañera de alegrías y fatigas. Han sido unos años que sin tu apoyo, nuestras continuas charlas e ir mano a mano en nuestras tesis, no la hubiera acabado. Mil gracias por todo “guapi”. Ahora empieza otra etapa en la que estoy segura de que

nos plantearemos algunos nuevos objetivos de investigación en la farmacia.

Ahora llega el turno de agradecer el apoyo a uno de los pilares de mi vida, mis amigas (Laura, Jessica, Lyda, Sandra y M^a José). Gracias por estar ahí y escucharme...o echarme una mano con las traducciones, ¿eh Jess? A mi familia, mis hermanos (Encarni, Félix y Eva) y mis cuñados y sobrinos por estar siempre interesados de cómo iba, darme ánimos o quedaros con los peques cuando lo he necesitado. ¡Os quiero! Continúo agradeciendo como no, al gran pilar de mi vida, mis padres Félix y Encarna, a los que le debo todo. No puedo tener queja absolutamente de nada. Desde que tengo uso de razón habéis estado ahí para todo, sin cuestionar ninguna decisión y dándome la oportunidad de decidir que quería hacer en mi futuro profesional. Gracias por animarme siempre a estudiar y por permitirme cursar la carrera de Farmacia. Sin vosotros este doctorado hubiera sido imposible. Sé que estáis orgullosos mí por alcanzar la meta planteada. Solo os puedo dar millones de gracias, dedicaros todo este trabajo y deciros que os quiero mil.

Y por supuesto, dar las gracias al gran apoyo en mí día a día, mi marido Juanjo. Gracias por tu eterna paciencia, por hacerte cargo de lo necesario para que pudiera sacar tiempo de estudio, por aguantar mis días malos y por apoyarme siempre. Gracias a la alegría de mi vida, mis niños Juanjo y Pablo, por darme fuerzas cuando me he encontrado cansada o desanimada. Os prometo que a partir de ahora estaré más ahí para vuestros mimos, juegos y estudios. Se acabaron las tardes eternas de ordenador. Me habré perdido muchos momentos pero me queda la satisfacción de que hayáis observado e interiorizado lo que significa el compromiso, la responsabilidad y el trabajo necesario para alcanzar cualquier meta que se os plantee en la vida. Os quiero infinito!

“Tener éxito no es aleatorio, es una variable dependiente del esfuerzo”

Sófocles.

Elisabet Esquivel Prados.

ÍNDICE

RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	19
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	21
Prevalencia de la DM2	22
Coste sanitario	22
Control de la DM2	23
Factores asociados al control de la DM2	27
Adherencia	32
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	41
OBJETIVOS	43
MÉTODO	47
Método para objetivo 1: Revisión sistemática de la literatura	49
Método para objetivo 2: Revisión sistemática de la literatura	51
Método para el resto de los objetivos	52
Consideraciones éticas	70
RESULTADOS	71
Resultados objetivo 1	73
Resultados objetivo 2	79
Resultados objetivo 3	85
Resultados objetivo 4	92
Resultados objetivo 5	92
Resultados objetivo 6	97
DISCUSIÓN	107
Discusión objetivo 1	109
Discusión objetivo 2	114
Discusión objetivo 3	118

Discusión objetivo 4	121
Discusión objetivo 5	122
Discusión objetivo 6	126
Limitaciones	132
CONCLUSIONES	134
BIBLIOGRAFÍA	159
ANEXOS	159
1. Informe del Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.....	161
2. Hoja de información al paciente	162
3. Hoja de consentimiento informado	164
4. Cuaderno de recogida de datos	165
5. Hoja de informe al médico	168
PUBLICACIONES DERIVADAS	169

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos	50
Tabla 2. Estrategias de búsqueda en las bases de datos	51
Tabla 3. Objetivo de control glucémico individualizado	54
Tabla 4. Versión en español del cuestionario “The Adherence to Refills and Medications Scale” (ARMS-e)	57
Tabla 5. Cuestionario CUM-ADO	58
Tabla 6. Características de la población de los estudios incluidos	74
Tabla 7. Resumen de los factores asociados a la falta de adherencia a la medicación ADO	76
Tabla 8. Características de la población de los estudios incluidos RSL	81
Tabla 9. Validez de los cuestionarios incluidos en la RSL	80
Tabla 10. Fiabilidad de los cuestionarios incluidos en la RSL	81
Tabla 11. Caracterización de la muestra del estudio	82
Tabla 12. Frecuencias de endose de los ítems y correlación ítem total del cuestionario ARMS-e	88
Tabla 13. Relación entre Adh-ADO medida con ARMS-e y el control de DM2	89
Tabla 14. Riesgo de tener la DM2 no controlada	90
Tabla 15. Riesgo de aumento del %HbA1c	91
Tabla 16. Acuerdo entre los métodos de medida de la Adh-ADO	92
Tabla 17. Relación entre el control de la DM2 y los diferentes puntos de corte de la Adh-ADO obtenida a través de los registros de dispensaciones	93
Tabla 18. Riesgo de tener la DM2 no controlada	93
Tabla 19. Riesgo de no tener la DM2 controlada	95
Tabla 20. Relación entre la HbA1c y la falta de Adh-ADO con los diferentes puntos de corte	96
Tabla 21. Descripción de los medicamentos ADO empleados en el análisis	97
Tabla 22. Frecuencias de endose y correlación ítem-total de los ítems del CUM-ADO	98

Tabla 23. Factores extraídos en el AFCP. Cargas factoriales de cada pregunta	99
Tabla 24. Descripción de la muestra de estudio en función del conocimiento del proceso de uso de la terapia ADO.	99
Tabla 25. Distribución del CUM-ADO en función de la Adh-SPE	102
Tabla 26. Relación entre el CUM-ADO y la falta de Adh-ADO	102
Tabla 27. Riesgo de falta de adherencia según el punto de corte del %Adh-ADO ..	103
Tabla 28. Distribución del CUM-ADO en función del control de la DM2	103
Tabla 29. Riesgo de falta de control de DM2	104
Tabla 30. Riesgo de tener falta de control de DM2 en función de los distintos %Adh-ADO	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dimensiones que agrupan a los factores que afectan a la adherencia, OMS (2003)	35
Figura 2. Dispositivo A1cNow+.	53
Figura 3. Cálculo del porcentaje de adherencia de un paciente “X” y determinación de su adherencia al tratamiento ADO.	55
Figura 4. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)	60
Figura 5. Procedimiento de Recogida de datos para los objetivos del 3 al 6	65
Figura 6. Proceso de identificación y selección de artículos (RSL 1).	73
Figura 7. Proceso de identificación y selección de artículos (RSL 2)	80

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADA: Asociación Americana de Diabetes.	ICC: Índice cintura cadera.
ADO: Medicamento antidiabético oral.	IDF: Federación Internacional de Diabetes
Adh-ADO: Adherencia al medicamento antidiabético oral.	IM: Infarto de miocardio.
%Adh-ADO: Porcentaje de adherencia a los ADO calculado a partir de dispensación electrónica.	IMC: Índice de masa corporal.
AF: Actividad Física.	KMO: Índice de Kaiser Meyer Olkin
AFCP: Análisis factorial de componentes principales.	MACE: Eventos cardiovasculares adversos mayores.
CCI: Coeficiente de Correlación Intraclase.	MET: Unidad de medida del índice metabólico.
CPM: Conocimiento del paciente sobre su medicación.	MMS: MET-minutos-semana
CPUET: Conocimiento del paciente sobre el uso de la estrategia terapéutica.	NADO: Nº de antidiabéticos orales.
CUMADO: Cuestionario de medida del CPUET antidiabético oral.	NTMP: Nº total de medicamentos prescritos
DM: Diabetes Mellitus.	OMS: Organización Mundial de la Salud.
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.	PA: Presión Arterial
E: Especificidad.	PDC: Proporción de días cubiertos.
EASD: Asociación Europea de Estudio de la Diabetes.	RSL: Revisión Sistemática de la literatura.
ECV: Enfermedad Cardiovascular.	RXXI: Sistema de receta electrónica de Andalucía.
ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica	S: Sensibilidad
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.	SAS: Sistema Andaluz de Salud.
HTA: Hipertensión Arterial.	SPE: Sistema de prescripción electrónica.
	SNS: Sistema Nacional de Salud.
	UBE: Unidad de bebida estándar.
	VPP: Valor Predictivo Positivo.
	VPN: Valor Predictivo Negativo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de todos los casos de Diabetes Mellitus (DM) que existen en el mundo. Debido a la alta morbilidad y mortalidad que presenta la OMS lo considera un importante problema de salud pública.

Se ha observado que mantener el porcentaje de hemoglobina glicosilada (%HbA1c) dentro de los límites que proporcionan la guías clínicas, disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a la DM2, mejora la calidad de vida del paciente y disminuye el gasto sanitario. En consecuencia, el principal objetivo de los profesionales sanitarios es ayudar a los pacientes con DM2 a mantener controlada la enfermedad.

Según el estudio Panorama, en Europa el 37,5% de los pacientes no alcanza los valores recomendados del %HbA1c, es decir, no mantienen controlada la DM2. Se conocen varios factores de riesgo responsables de esa falta de control. Principalmente hablamos del sobrepeso, obesidad, actividad física, hipertensión arterial, mantener un adecuado nivel de lípidos, el conocimiento que tienen los pacientes sobre su enfermedad o el tratamiento que tienen prescrito. Pero uno de los factores más importantes que afectan a esta falta de control es la adherencia al tratamiento antidiabético oral (Adh-ADO). Se ha estimado que aproximadamente el 32% de los pacientes con DM2 no son adherentes a su tratamiento ADO. Es una cifra preocupante ya que en la DM2 es fundamental que los pacientes tomen de manera adecuada sus tratamientos para lograr alcanzar los objetivos de control de la enfermedad.

La adherencia es un fenómeno muy complejo, que está afectado por multitud de factores que dependen tanto del paciente como de sus comorbilidades, de los medicamentos ADO, del sistema sanitario y de los profesionales sanitarios. Se han publicado muchos estudios abordando este tema pero en ocasiones se han descrito factores que tienen un comportamiento diferente según el estudio que se consulte, actuando como barreras o facilitadores de la adherencia a los ADO.

Por otro lado, la adherencia es un fenómeno difícil de cuantificar. A pesar de que existen varios métodos de medida no se ha podido elegir un método estándar para

ser utilizado en los estudios y poder comparar adecuadamente los resultados. Entre todos los métodos de medida, el uso de las dispensaciones de ADO en la farmacia comunitaria obtenidas a través del sistema de prescripción electrónica (SPE), es uno de los fáciles y asequibles de emplear. No obstante, el uso de un cuestionario es el método más utilizado en los estudios realizados en materia de Adh-ADO.

El farmacéutico es un profesional sanitario muy accesible para los pacientes y está en una posición ideal para realizar estudios en el campo de la adherencia terapéutica. Desde la farmacia comunitaria se puede trabajar con los pacientes y detectar errores en la medicación que pudieran afectar a su seguridad. Además se puede ofrecer educación sanitaria para mejorar la Adh-ADO y proporcionar información necesaria sobre el proceso de uso de los ADO cuando se detecte la necesidad.

Por estas razones, el objetivo de este estudio fue evaluar qué influencia tiene la falta de Adh-ADO en el control de la DM2 medida en la farmacia comunitaria a partir del SPE.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Estudiar la influencia de la adherencia al tratamiento antidiabético oral del paciente sobre el control de la DM2.

Objetivos específicos:

1. Estudiar qué factores pueden influir en la Adh-ADO en el paciente con DM2.
2. Recopilar los cuestionarios disponibles para medir la Adh-ADO y seleccionar el más adecuado a la muestra de estudio.
3. Estudiar la validez y la fiabilidad de la herramienta localizada en la muestra de estudio, y evaluar la adherencia al tratamiento ADO que tiene el paciente con DM2 según dicha herramienta.
4. Estudiar la concordancia existente entre los resultados de los diferentes métodos medida de la adherencia al tratamiento ADO.
5. Estudiar la relación existente entre la adherencia que tiene el paciente medida mediante el SPE y el control de la DM2.

6. Estudiar la influencia del conocimiento que tiene el paciente con DM2 sobre el proceso de uso sus medicamentos ADO sobre la adherencia y sobre el control de la DM2.

MÉTODO

Objetivo 1: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL) siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. La búsqueda bibliográfica se realizó en Medline (PubMed), Scopus, CINAHL y PsycINFO. Se actualizó por última vez el 29 de enero de 2022. Los criterios de inclusión fueron: a) Incluir pacientes diagnosticados con DM2 en tratamiento con ADO; b) debían estudiar la falta de adherencia al tratamiento con ADO; c) debían estudiar factores determinantes de falta de adherencia al tratamiento ADO; d) estar publicados en inglés, español, portugués, francés, italiano y alemán; e) utilizar un diseño de casos-control, cohortes o ensayos clínicos aleatorizados.

Objetivo 2: Se realizó una RSL siguiendo las recomendaciones de la declaración Prisma 2020 con el objeto de localizar aquellos cuestionarios que se hubieran utilizado para medir la Adh-ADO en pacientes con DM2. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Medline (PubMed), Scopus y LILACs. La última actualización se realizó el 31 de noviembre de 2022. Se incluyeron aquellos estudios que empleaban un cuestionario para la medida de la Adh-ADO en pacientes con DM2 donde se estudiara su validez y fiabilidad, y que estuvieran publicados en inglés o español.

Objetivo 3, 4, 5 y 6: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en cuatro farmacias comunitarias, de Granada capital y otras cuatro en pueblos del cinturón (Las Gabias, Maracena, Armilla y Peligros) elegidas por conveniencia. Se llevó a cabo entre septiembre 2020 y Octubre 2022. Se incluyeron pacientes mayores de 30 años con diagnóstico de DM2 que estuviesen al menos 6 meses en tratamiento con ADO y que retiraran su medicación mediante el SPE del Sistema Andaluz de Salud (SAS). La selección de la muestra se realizó mediante muestreo consecutivo durante un periodo de 3 meses en cada farmacia.

Un único farmacéutico realizó las entrevistas a los pacientes en las distintas farmacias participantes. Durante la entrevista se pesó y talló al paciente y se realizó la prueba de

la HbA1c con sangre capilar mediante el dispositivo A1cNow+®. Se consideró que la DM2 estaba controlada si el valor de %HbA1C estaba dentro de los rangos adecuados según establece la “Guía de Diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS” creado por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). Se recogieron variables sociodemográficas, se registraron las prescripciones de todos los medicamentos que el paciente tenía en su receta electrónica así como las dispensaciones de medicamentos ADO realizadas hasta un año atrás de la fecha de la entrevista.

Para la medida de la adherencia al tratamiento ADO (Adh-ADO) se emplearon los registros de dispensación del SPE (Adh-SPE). Se clasificó a los pacientes como “adherente o no adherente” en función del $\text{Adh-SPE} \geq 80\%$. Además, se empleó la versión española del cuestionario ARMS (ARMS-e) como segundo método de medida de Adh-ADO (Adh-ARMS) y se estudió su validez y fiabilidad en la muestra. La concordancia entre ambos métodos de medida también fue analizada.

Se emplearon otros cuestionarios para recoger datos sobre la actividad física del paciente (IPAQ) y el conocimiento que tenía el paciente sobre el proceso de uso de su estrategia terapéutica ADO prescrita (CPUET). También se evaluó la relación del CPUET con la Adh-ADO y el control de la DM2.

RESULTADOS

Objetivo 1: se identificaron 460 artículos potenciales de los cuales 11 formaron parte de la revisión. Dos fueron estudios caso-control y nueve fueron estudios de cohortes, siendo siete retrospectivos. El coeficiente de acuerdo en la selección de los artículos por parte de los investigadores fue de $\kappa = 94,5\%$ ($p < 0,005$). Los factores que se asociaron a una mayor falta de Adh-ADO fueron: Clase de ADO, complejidad del régimen, tener copago, pacientes con perfil de falta de Adh-ADO, mayor número de comorbilidades, la depresión y tener valores de $\text{HbA1c} > 7$. Por el contrario, se determinaron factores que disminuían la falta de Adh-ADO: la edad, el sexo, el nivel socio-económico, la zona de residencia, las complicaciones asociadas a DM2, envío de prescripciones por email, menor número de prescripciones ADO y mayor número de visitas a los profesionales sanitarios.

Objetivo 2: De los 886 artículos potenciales 23 artículos formaron parte de la revisión. El acuerdo entre los revisores fue $\kappa = 87\%$ ($p < 0,05$). En los 23 artículos se localizaron 10 cuestionarios para medir la Adh-ADO en pacientes con DM2, los cuales fueron empleados en 14 países. El 8-item Self-Reported Medication Adherence Measure (MMAS-8) y el Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) fueron los más usados. Todos presentaron al menos una medida de validez y fiabilidad, siendo la validez de grupos conocidos la menos empleada.

Descripción de la muestra para el resto de los objetivos: se incluyeron 107 pacientes en el estudio. La edad media fue 70,5 (DE: 9,7) años y el 54,2% (58) fueron hombres. La media de años con diagnóstico de DM2 fue de 10 años (DE: 7,0). Del total de los pacientes, 85 (79,4%) tuvieron controlada la DM2 con un valor medio de %HbA1c de 6,5% (DE=0,6) y los otros 22 pacientes (20,6%) no tuvieron controlada la DM2, con un valor medio de %HbA1c de 8,1% (DE=1,4%).

Objetivo 3: se empleó la versión española del cuestionario ARMS-e por sus propiedades psicométricas. Se obtuvo una puntuación media de 12,9 (D.E: 1,9) puntos. El 33,6% de los pacientes obtuvo una puntuación de 11 y, por tanto, fueron considerados pacientes adherentes a su tratamiento ADO. Respecto a la validez del cuestionario, el AFPC extrajo 4 factores cuya varianza total explicada fue del 57,49%. La pregunta 11 fue eliminada del análisis debido a que no tuvo variabilidad en sus respuestas. Según el resultado de la prueba de esfericidad de Bartlett fue apropiado realizar el AFPC y el KMO obtenido fue 0,514. Para la medida de la validez de criterio predictiva del cuestionario se calcularon los valores de sensibilidad ($S=35,3\%$), especificidad ($E=72,7\%$), valor predictivo positivo (VVP= 83,3%) y el valor predictivo negativo (VPN=22,5%). Respecto a la fiabilidad, el alfa de Cronbach fue de 0,428 y el coeficiente kappa de 0,627 ($p > 0,001$). La correlación ítem-total fue mayor a 0,30 en todas las preguntas a excepción de la pregunta 2 (0,199).

Objetivo 4: No existió acuerdo entre ambos métodos de medida $\kappa = -0,009$ (0,860). La clasificación de los pacientes como “adherentes” fue muy diferente en función del método empleado (33,6% ARMS-e vs.13,1% SPE).

Objetivo 5: El control de la DM2 estuvo relacionada con la adherencia en los tres modelos estudiados: Adh-ADO \geq 80% (OR: 7,327; IC95%: 1,302-41,241), Adh-

ADO \geq 70% (OR: 11,302; IC95%: 1,302-98,200) y Adh-ADO \geq 60% (OR: 25,618; IC95%: 1,688-388,766). Otras variables de ajuste en el modelo mostraron asociación con el control de la DM2: la edad (OR: 0,850; IC95%: 0,743-0,972), la HTA (OR: 0,159; IC95%: 0,027-0,950), la obesidad abdominal (OR: 4,793; IC95%: 0,732-31,367) y el número de ADOs que tomaba el paciente (OR: 19,62; IC95%: 2,640-145-821 y OR: 30,256; IC95%:1,277-717,132).

La falta de Adh-ADO se relacionó con el %HbA1c independientemente del punto de corte empleado: Adh-ADO \geq 80% (β =0,742; p =0,007), Adh-ADO \geq 70% (β =0,929; p =0,003) y Adh-ADO \geq 60% (β =1,592; p =0,001). De las variables introducidas en el modelo tan solo el número de antidiabéticos orales usados estuvo relacionado con el %HbA1c.

Objetivo 6: se incluyeron 158 medicamentos ADO para el análisis del CPUET. El ADO más usados fue la metformina (39,9%). Tan solo el 44,9% de los pacientes conocía correctamente el proceso de uso de sus medicamentos ADO (CPUET \geq 5) y aún así, solo el 13,1% tenía falta de Adh-ADO. No obstante, no se encontró relación alguna entre la falta de Adh-ADO y el CPUET de los pacientes.

Por otro lado, de los 158 medicamentos 62 eran tomados por pacientes que tenían CPUET \geq 5 y además tenían la DM2 controlada. Otros 58 ADOs eran tomados por pacientes controlados a pesar de tener un CPUET $<$ 5. En este último caso, sí suponía un mayor riesgo de falta de control de DM2 en el paciente (OR= 5,544; IC95%:1,284-23,942).

CONCLUSIONES

1. Los factores que han demostrado influir en la a la falta de adherencia a los ADO fueron: la aportación económica por parte del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, complejidad del régimen terapéutico prescrito, número de visitas a los profesionales sanitarios, %HbA1C inadecuado, depresión diagnosticada, ser mujer, ser de raza diferente a la blanca, no estar casado y ser joven.
2. 10 cuestionarios para la medida de la adherencia a los ADO fueron incluidos en este estudio. Ninguno de ellos pudo ser considerado como un “gold estándar” en función de las pruebas psicométricas aportadas. Por lo tanto, el uso de cualquiera

de ellos debe basarse en el objetivo que persiga el clínico y/o el investigador, y en el tipo de paciente. En cualquier caso, es recomendable que la validez y fiabilidad sean evaluadas en la población de estudio donde sean utilizados.

3. Entre todos los cuestionarios localizados el ARMS-e parecía la mejor opción para este estudio en función de las pruebas psicométricas aportadas por otros estudios. Sin embargo, no se obtuvieron unos resultados de validez y fiabilidad en esta muestra, que pudiesen avalar su uso.

4. No hubo acuerdo entre la medida de adherencia al tratamiento antidiabético oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica y medido mediante el cuestionario ARMS-e. Puesto que dicho cuestionario no demostró tener validez y fiabilidad no fue un buen método para comprobar si la medida adherencia al tratamiento antidiabético oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica es un método válido.

5. La prevalencia de falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica obtenida en la muestra fue del 13,1%. El 20,6% de los pacientes de la muestra tuvo la Diabetes Mellitus tipo 2 no controlada. La falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral se relacionó de forma directamente proporcional con la falta de control de la Diabetes Mellitus tipo 2 (mayor falta de adherencia mayor riesgo de diabetes tipo 2 no controlada).

6. El 55,1% de los pacientes de la muestra tuvieron un conocimiento del proceso de uso de la estrategia terapéutica para la Diabetes Mellitus tipo 2 insuficiente. Este conocimiento no estuvo relacionado con la adherencia al tratamiento antidiabético oral, aunque sí con la falta de control de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Introducción



DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la diabetes mellitus (DM) como una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, que con el tiempo conduce a daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios¹. La diabetes tipo 2 (DM2) está determinada por la elevación de glucosa en sangre debida a una disminución de la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, por la disminución de la acción de la insulina sobre las células diana (resistencia a la insulina) o por ambas causas. La resistencia a la insulina es una condición en la cual la estimulación de las células diana de la insulina no funciona adecuadamente, por tanto se limita el paso de glucosa al tejido muscular y adiposo para su utilización y permanece en la sangre. Las principales causas de la DM2 son el aumento de la obesidad, el sedentarismo, dietas hipercalóricas y el envejecimiento de la población².

La DM2 se puede diagnosticar en base a los niveles de glucosa en sangre en ayunas de un mínimo de 8h ($>126\text{mg/dl}$ ó $7,0\text{ mmol/L}$), a través de la prueba de sobrecarga oral de 75g de glucosa ($>200\text{ mg/dL}$ ó 11.1 mmol/L) o mediante el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) ($\geq 6,5\%$ ó 48mmol/L), cuya determinación debe realizarse con un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program, (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)³. Si en una prueba se superan los valores establecidos, debe de ser confirmada con una segunda prueba, preferentemente con el mismo test. Si da dos veces positivo y en otro test diferente el resultado es negativo, de igual modo se diagnóstica la DM2⁴.

El desarrollo de la DM2 está influenciado por múltiples factores de riesgo. Unos no modificables (genética, sexo, edad, diabetes gestacional) y otros modificables. Estos últimos suelen estar relacionados con el estilo de vida (obesidad, tabaco, sedentarismo, dieta, adherencia al tratamiento farmacológico) y cabe destacar que la obesidad es el principal factor de riesgo en la DM2⁵.

Uno de los problemas que presenta la DM2 es que frecuentemente es diagnosticada de forma tardía tras su aparición en los pacientes. Esto es debido a que la hiperglucemia se produce de forma gradual y los pacientes no presentan síntomas en las primeras etapas, a diferencia de lo que ocurre con la diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

PREVALENCIA DE LA DM2

La prevalencia mundial de DM es del 10,5% (IC: 8,3-12%), ligeramente mayor en hombres que en mujeres (10,8% vs. 10,2% respectivamente) y va aumentando con la edad, observándose una mayor prevalencia (24%) en el grupo de 75-79 años de edad. Además la prevalencia de DM es mayor en poblaciones residentes en zonas urbanas frente a las residentes en zonas rurales (12,1% vs. 8,3%) y también se ha observado que es mayor en países con ingresos medios, respecto a países con ingresos altos y bajos (21,1 %, 12,2 % y 11,9 % respectivamente).

La DM2 supone el 90-95% de los casos de diabetes de todo el mundo³. En el Atlas de la Diabetes, 10ªed.” realizado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2021⁶, se estimó que a nivel mundial había 536,6 millones de personas con DM entre los adultos de 20-79 años y se prevé que en 2045 sean 783,2 millones de personas.

La IDF estimó que en Europa existían 61,4 (47,5–69,9) millones de personas adultas con DM (ajustado por edad de 20-79 años). La prevalencia calculada fue del 9,2% (IC: 7,1–10,4). Por su parte, en España, en 2021 la prevalencia de DM ajustada por edad en el grupo de personas de 20-79 años fue del 10,3%. De hecho, España es el segundo país europeo que mayor incremento de prevalencia de DM ha sufrido desde 2011 hasta el año 2021 (6,5%)⁷.

El mayor estudio de prevalencia realizado en España, Di@betes.es⁸ mostró que el 13,8 % de la población española (aproximadamente 5,3 millones de personas) presentaba DM2. En la última fase del estudio (publicada en 2020), la incidencia de diabetes fue 11,6 casos/1.000 personas-año (IC95% = 11,1– 12,1) ajustada por edad, sexo y forma de detección de la diabetes. Por lo que cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos de diabetes en la población adulta⁹.

COSTE SANITARIO

El Sistema Nacional de Salud (SNS) español tiene un elevado gasto económico en medicamentos y esto se ve reflejado en los datos obtenidos a través del gasto farmacéutico con fondos públicos. Según el último informe realizado por el Ministerio de Sanidad, en 2020 se facturaron 1.018 millones de envases en recetas médicas del SNS a través de las farmacias comunitarias, lo que ha supuesto un gasto farmacéutico

con cargo a fondos públicos de 11.525 millones de euros, siendo el grupo de fármacos usados en DM(A10) el que mayor importe a Precio de Venta al Público (PVP) factura, 1.825,6 millones de euros, el 14,1% del total¹⁰. Para valorar más detalladamente el gasto que supone la DM, en la versión anterior a este informe publicado por el Ministerio, se indicó que las personas con DM generaron 70,2 millones de visitas a los centros sanitarios en 2018, lo que supuso un 17,5% del total de consultas realizadas y una tasa de 22,9 visitas por persona/año. Las hospitalizaciones por DM ascendieron a 8,5/10.000 habitantes en ese año, siendo la tasa de hospitalización ajustada por edad cercana a 4/10.000 habitantes¹¹.

El gasto medio de recursos directos sanitarios que genera una persona con DM es de 3.110€ al año, respecto a los 1.804 € que genera una persona sin DM¹². Además, respecto al control de la DM2, el gasto sanitario total que suponen los pacientes con HbA1c \geq 7% es mayor comparado con aquellos pacientes que tienen la HbA1c $<$ 7%, suponiendo un aumento de más de 251- 712€ por persona/año¹³. Este gasto económico generado no solo afecta a los sistemas sanitarios sino que también afecta al paciente y su entorno familiar.

CONTROL DE LA DM2

En el estudio PANORAMA¹⁴, en el que participaron varios países europeos, se calculó que el 37,5% de los pacientes con DM2 no tenían un control adecuado de su enfermedad, es decir, que tenían un %HbA1c \geq 7. En España, el porcentaje de falta de control de la DM2 oscila entre el 20,1%¹⁵ y el 58,0%¹⁶. Estas diferencias son debidas a que los estudios han empleado criterios diferentes para determinar la prevalencia del control de DM2. Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes estaban controlados si %HbA1c \leq 7^{17,18}. Sin embargo, desde hace unos años éste criterio ha cambiado y se tienen en cuenta otras características de los pacientes (edad, complicaciones, comorbilidades, años con la enfermedad, etc).^{4,15,19}. En base a estas características, los pacientes pueden considerarse como “controlados” con diferentes valores de %HbA1c, incluso teniendo un porcentaje mayor al 7%.

El control de la glucemia se ha descrito como un importante factor predictor de la enfermedad cardiovascular (ECV). No mantener el control glucémico adecuado se

ha asociado con un mayor riesgo de sufrir ECV, aumento de toma de antidiabéticos orales (ADOs), un aumento de peso, mayor probabilidad de dislipemias y peor calidad de vida relacionada con la salud¹³. La importancia de mantener el control glucémico en la DM2 es que aumenta la posibilidad de retrasar y/o evitar la aparición de las posibles complicaciones asociadas a la DM2. Estas complicaciones tradicionalmente se han clasificado en dos grupos. Por un lado, en complicaciones microvasculares donde se incluyen la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética (pie diabético); y por otro lado las complicaciones macrovasculares, que son aquellas que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica².

El efecto de mantener un control estricto de la glucosa en los pacientes con DM2 ha sido ampliamente evaluado en estudios realizados a nivel mundial. Se ha demostrado que este control intenso de la enfermedad tiene un efecto beneficioso frente a las complicaciones microvasculares. Sin embargo, existe controversia respecto a las complicaciones macrovasculares ya que algunos resultados apuntaron a que el control estricto en los pacientes era perjudicial²⁰. En consecuencia, aun se sigue investigando al respecto.

Así pues, el estudio prospectivo de cohortes “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS)²¹ mostró que el control estricto de la glucosa disminuía en un 11% el valor de HbA1c (7,9-7%) y, a su vez, se reducía el riesgo de sufrir lesiones microvasculares en un 25%. Respecto a las lesiones macrovasculares, hubo una reducción no significativa del infarto de miocardio (IM) en un 16%. Además, se observó un aumento de la mortalidad por DM en el grupo de control estricto aunque no se pudo establecer una relación causal. Posteriormente se realizó otro gran ensayo clínico con pacientes que habían participado en el estudio UKPDS y se confirmó una reducción continua del riesgo de complicaciones microvasculares, disminución del riesgo de sufrir un IM y muerte por cualquier causa durante los 10 años posteriores al ensayo²².

Por el contrario, otros estudios no han demostrado que existiera un beneficio del control intensivo de la glucosa para las ECV sino que incluso podría ser perjudicial para los pacientes. Por ejemplo, el ensayo clínico “Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods” (ACCORD)²³ cuyo objetivo fue

evaluar si un control intensivo de glucosa en los pacientes disminuía el riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV) y el riesgo de mortalidad respecto a los pacientes que tenían su tratamiento habitual, finalizó antes de tiempo porque se observó una elevada tasa de mortalidad por cualquier causa en el grupo de intensificación del tratamiento (257 pacientes) respecto al grupo de tratamiento convencional (203 pacientes) (HR= 1.22; IC95% 1,01-1,46; p=0,04)²⁴. Por tanto, no se pudieron obtener conclusiones claras.

En otro estudio importante en este campo “The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation” (ADVANCE)²⁵, no se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de muerte por cualquier causa o enfermedad macrovascular grave entre el grupo control y el grupo de control intensivo de glucosa (HZ= 1,00; IC 95% 0,92 -1,08) y 1.00 (IC 95%; 0,92-1,08).

En estos últimos años se ha seguido investigando y persisten los resultados ambiguos por lo que es difícil establecer una valoración definitiva. Por ejemplo, en el meta-análisis realizado por Ray et al.²⁶ se concluyó que en pacientes con un control intensivo de glucemia durante cinco años, disminuyó el %HbA1c en un 0,9%, se redujo en un 17% el riesgo de sufrir un IM no mortal (OR=0,83; IC95% 0,75-0,93) y también se redujo en un 15% los eventos de enfermedad coronaria (OR=0,85; IC95% 0,77-0,93). Sin embargo, no hubo un efecto significativo sobre los eventos de accidente cerebrovascular (OR= 0,93; IC95% 0,81-1,06) ni sobre la mortalidad por todas las causas (OR= 1,02; IC95% 0,87-1,19). En otro meta-análisis realizado por Cavero-Redondo et al.²⁷ también se evidenció que un valor HbA1c <6,0% o >8,0% en pacientes con DM2 era un factor de riesgo para la mortalidad por todas las causas estudiadas y riesgo de eventos cardiovasculares. Por tanto, se sugirió que el rango óptimo para %HbA1c podría establecerse entre 6,0% y 8,0% en estos pacientes. Por su parte, el meta-análisis realizado por Maiorino et al.²⁸ mostró una asociación entre la reducción del %HbA1c y la reducción de eventos cerebrovasculares mayores (MACE) no mortales (HR=0,90; IC95 %: 0,86-0,94; p < 0,001). Realizaron una meta-regresión que mostró una asociación entre la reducción del %HbA1c al final del estudio y el riesgo de sufrir MACE (β =-0,298; p=0,007) con un 97 % de la varianza total explicada. Sin embargo, no se relacionó la disminución del %HbA1c con un

menor riesgo de fallo cardiaco o mortalidad por todas las causas. Esto también fue observado en el meta-análisis realizado por Ghosh-Swaby et al.²⁹ en el que no se pudo establecer la asociación estadísticamente significativa entre la reducción del %HbA1c y el riesgo de sufrir un fallo cardiaco. Por tanto, se puede afirmar que es beneficioso mantener un intensivo control sobre el %HbA1c para disminuir el riesgo de las complicaciones microvasculares derivadas de la DM2, pero no hay evidencia suficiente para poder relacionar el control intensivo del %HbA1c con la reducción de todas las complicaciones macrovasculares.

Por esta razón, las asociaciones American Diabetes Association (ADA) y la European Association for Study of Diabetes (EASD), consensuaron que era adecuado exigir un control estricto en los primeros años de enfermedad y en personas jóvenes. En pacientes con alguna patología cardiovascular, con más años de evolución de la DM2 o personas ancianas, era aconsejable flexibilizar los objetivos del %HbA1c. De manera que lo ideal sería personalizar y acordar con los pacientes los objetivos de control en función de sus características personales³⁰.

Mantener el control estricto de la glucosa también tiene repercusión a nivel económico y sobre la calidad de vida de los pacientes. Esto se observó en un estudio reciente realizado en España (2022), donde un control estricto de la HbA1c en los primeros cinco años tras el diagnóstico de DM2, suponía un menor impacto para el paciente (aumentando su calidad de vida) y para el SNS (menor gasto económico y mayor valor social)³¹. El control no estricto de la DM2 costó 16.122€ paciente/5 años frente 13.473€ paciente/5 años de un control estricto. Dicho de otro modo, un control estricto de la DM2 generaría un valor social de 2.649€ paciente/5 años.

Por tanto, aunque se controle la HbA1c de manera intensiva, sobre todo en los primeros años tras el diagnóstico de DM2, es importante controlar el resto de factores de riesgo como son las dislipemias, la HTA, el sobrepeso u obesidad, el sedentarismo y la realización de actividad física regular.

Varios ensayos clínicos controlados³²⁻³⁴ han demostrado que las modificaciones en el estilo de vida dirigidas a disminuir la obesidad y el sedentario son eficaces para prevenir o retrasar la DM2. Hasta tal punto que en un estudio realizado en EEUU sobre Prevención de Diabetes se observó la reducción de la incidencia de DM2 en un 58% al mantener durante tres años el estilo de vida saludable³².

FACTORES ASOCIADOS AL CONTROL DE DM2

Sobrepeso y obesidad.

Según la revisión sistemática llevada a cabo por Franz et al.³⁵ aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad que redujeron un 5% su peso corporal tuvieron un mejor control de glucosa, de lípidos y de HTA. Debido a la falta de evidencia y sesgos en algunos estudios de esta revisión, se concluyó que hasta que no se encuentre mayor evidencia, el objetivo debería ser más que la pérdida de peso sí, insistir en mantener los hábitos alimenticios saludables para mejorar el control de la DM2. Este objetivo se alcanzaría controlando la ingesta de calorías, disminuyendo el tamaño de las raciones e incrementando la actividad física.

En otra revisión sistemática, realizada por Simões et al.³⁶, se evaluó la terapia nutricional en atención primaria y resultó que instaurándola como parte del tratamiento, se reducía el valor del %HbA1c en pacientes con DM2. Se llevaron a cabo programas educativos y de asesoramiento, que consistían en dar recomendaciones nutricionales para reducir la ingesta de grasas y el aporte calórico con hábitos saludables. Esto produjo un cambio medio de la HbA1c de $-0,37$ (IC95%: $0,57-0,17$; I^2 : 85,8%). Al realizar programas de sustitución de alimentos también se obtuvo como resultado un cambio medio en la HbA1c de $-0,54$ (IC95%: $0,75-0,32$, I^2 : 0%). Ambas intervenciones se compararon con la atención habitual que tenían los pacientes. Entre los diferentes tipos de dietas, la que demostró mantener un mejor control fue la dieta mediterránea.

La ADA recomienda individualizar el tipo de plan nutricional para cada paciente teniendo en cuenta su metabolismo y el peso corporal que debe disminuir. El objetivo que se pretende alcanzar es una disminución de al menos el 7% del peso inicial y mantenerlo en el tiempo. La dieta mediterránea, incrementando el consumo de cereales con grano completo, frutos secos, frutas, verduras y un consumo de la menor cantidad posible de alimentos refinados, se ha asociado a un menor riesgo de padecer DM2³⁷. La disposición de la grasa corporal en el paciente también afecta al riesgo de padecer DM2 y de sufrir complicaciones asociadas a la misma. La obesidad abdominal y la grasa visceral aumentan la resistencia a la insulina y se han asociado con mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. Un perímetro de la cintura por encima del recomendado y un mayor índice de masa corporal (IMC) se asocian con un mayor riesgo de DM2.

Actividad física.

La actividad física (AF) es otro factor que afecta directamente al sobrepeso u obesidad, a la glucemia y al %HbA1c. Según la OMS, se define la AF como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que produce un gasto energético por encima de la tasa del metabolismo basal. Incluye actividades de rutina diaria, como las tareas del hogar y del trabajo”. Según recoge el documento “Directrices de la OMS Sobre Actividad Física y Comportamientos Sedentarios”³⁸ existe una relación directa entre la actividad física y la salud metabólica, con una reducción del riesgo de DM2 y de síndrome metabólico. También existe una importante evidencia de la asociación entre el volumen de actividad física y el riesgo de mortalidad cardiovascular en los adultos con DM2.

Por lo que respecta a la HbA1c y a la presión arterial (PA) en los adultos con DM2, existe evidencia de un mayor efecto con más actividad aeróbica (más de 150min/semana frente a menos de 150 min/semana), pero la evidencia escasea en relación con la intensidad³⁴. La actividad aeróbica, la actividad de fortalecimientos musculares y ambas combinadas están asociadas con una mejora de los indicadores secundarios del riesgo de progresión cardiovascular (HbA1c, PA, IMC y lípidos) en los adultos con DM2.

Para la población adulta y personas mayores con enfermedades crónicas, la recomendación sería la práctica de una actividad aeróbica moderada entre 150 y 300 minutos de actividad (o 75 minutos de actividad vigorosa) y actividad de fortalecimiento muscular en dos o tres sesiones por semana. Los 150 minutos por semana se pueden conseguir de diferentes maneras, por ejemplo 30 minutos diarios durante cinco días o tres días con una duración de 50 minutos al día. A pesar de ello, no existe evidencia que indique que los beneficios aumentan a partir de los 300 minutos por semana. Se recomienda hacer AF de manera regular a lo largo de la semana³⁸. La intensidad de la AF va a depender de la capacidad física de cada persona. Para los adultos de más de 65 años las recomendaciones son las mismas y para aquellos que se inicien en la AF, debido a que la capacidad de realizar AF disminuye con la edad, se adaptará gradualmente el plan de AF en cuanto a la intensidad, frecuencia y duración.

Por tanto, la AF se podría considerar como un tratamiento no farmacológico en pacientes con DM2. Se mejoran las cifras de glucosa independientemente de la intensidad y de la progresión de la DM2³⁹. Se ha demostrado que el efecto terapéutico de la AF en pacientes con DM2 está relacionado con un mejor control del metabolismo glucídico y lipídico, sobre la presión arterial y la ECV, así como con la reducción del IMC y el aumento de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético⁴⁰.

Presión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es definida generalmente como presión arterial (PA) <140/90mmHg. Se sabe que la HTA es un importante factor de riesgo de sufrir complicaciones microvasculares y de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica presuntamente de origen aterosclerótica. De hecho, ésta enfermedad es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con DM2⁴¹.

Se ha intentado establecer la relación entre el control intensivo de la PA en los pacientes con DM2 y la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares, pero aún no está claro el beneficio en dicha asociación. Se realizaron dos grandes estudios en pacientes con DM2, HTA y con alto riesgo cardiovascular para evaluar el tratamiento intensivo en el control de la PA frente al tratamiento convencional: "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure trial" (ACCORD-BP)⁴² y "Systolic Blood Pressure Intervention Trial" (Sprint)⁴³. Tras los resultados obtenidos en estos estudios, la ADA recomendó para el control de la PA en pacientes con DM2 lo siguiente:

- a) Los pacientes con alto riesgo de ECVA a 10 años ($\geq 15\%$) o que tengan enfermedad aterosclerótica, deben mantener una PA de <130/80 mmHg si se alcanza con seguridad.
- b) Los pacientes con bajo riesgo de tener ECVA en 10 años (<15%) mantener unas cifras de PA <140/90mmHg.

Para establecer estas cifras también se tuvieron en cuenta los posibles efectos adversos de la intensificación del tratamiento (hipotensión, caídas, lesiones renales), la edad de los pacientes, la existencia de enfermedad renal y otros tratamientos. En estas situaciones es preferible marcar unos objetivos menos estrictos y mejorar la calidad de vida del paciente⁴¹.

Control de lípidos.

Las alteraciones en el metabolismo lipídico dan lugar a un aumento de la resistencia a la insulina y en consecuencia se incrementa la glucemia y el %HbA1c. El primer paso para el control lipídico es llevar un estilo de vida sano, con pérdida de peso si es necesario, hábitos dietéticos para disminuir la PA (dieta baja en sal) reducir las grasas trans y aumentar los ácidos grasos omega-3, fibra soluble y esteroides vegetales, así como aumentar la AF. Con todos estos factores se podría mejorar el perfil lipídico del paciente⁴¹.

Tabaquismo.

El tabaquismo aumenta el riesgo de DM2, de ECV y muerte prematura por lo que debería evitarse, incluso el pasivo²⁰. En un meta-análisis, realizado hace casi 20 años, ya se estableció la asociación entre el tabaco y la incidencia de DM2⁴⁴. El riesgo relativo (RR) de sufrir DM2 en fumadores fue RR: 1,44 (IC95%: 1,31-1,58) respecto a los no fumadores. Parece existir una relación dosis-respuesta, ya que el RR fue mayor para aquellos pacientes fumadores de más de 20 cigarrillos/día respecto a los fumadores con menos cigarrillos/día y fue menor aún en los pacientes exfumadores. Esta relación podría haberse visto influenciada por otros factores de riesgo como la dieta poco saludable y la falta de actividad física, debido a que frecuentemente fumar se asocia con otros comportamientos nocivos que favorecen el aumento de peso y/o la DM2. Esto está apoyado por otros estudios más recientes recogidos en el meta-análisis realizado por Pan et al.⁴⁵ que concluye que el riesgo de sufrir DM2 aumenta tanto con el tabaquismo pasivo como el activo, y donde se muestra la relación dosis-respuesta para la comparación entre los fumadores y los no fumadores (RR=1,37; IC95%:1,33-1,42); entre ex-fumadores y no fumadores (RR= 1,14; IC95%:1,10-1,18) y para la comparación entre no fumadores con y sin exposición al humo pasivo (RR=1,22; IC95%:1,10-1,35).

Conocimiento del paciente sobre su enfermedad y su medicación.

El conocimiento, las creencias y las actitudes que tienen los pacientes sobre su enfermedad afecta tanto a la adherencia al tratamiento como al control de la enfermedad. De hecho, la falta de adherencia al tratamiento se ha relacionado con un menor “conocimiento en salud” que viene derivado de una menor “alfabetización sanitaria” (Health Literacy). La OMS la definió como “la alfabetización para la salud supone alcanzar un nivel de conocimientos, habilidades personales y confianza que permiten adoptar medidas que mejoren la salud personal y de la comunidad, mediante un cambio de los estilos de vida y de las condiciones personales de vida”⁴⁶.

Así pues, en el meta-análisis realizado por Miller TA⁴⁷, los pacientes con menor alfabetización sanitaria tuvieron un 14% más de riesgo de falta de adherencia al tratamiento que aquellos pacientes con una mayor alfabetización ($r=0,14$, 95%IC: 0,08-0,19). De modo que una inadecuada alfabetización sanitaria implican menor conocimiento sobre las condiciones de salud, menor conocimiento de la enfermedad en pacientes con enfermedades crónicas y mayor hospitalización de forma significativa⁴⁸.

Existen estudios donde se ha relacionado un mayor conocimiento del paciente acerca de la DM2 con una mayor adherencia a los ADOs (Adh-ADO), con una disminución de las cifras de HbA1c y con un mejor control de la enfermedad⁴⁹⁻⁵¹. Hasta la fecha, se han desarrollado cuestionarios que miden el conocimiento del paciente sobre la DM2, (preguntas sobre el autocuidado, actividad física, nutrición, complicaciones asociadas a la enfermedad, etc.) como por ejemplo el Michigan Diabetes Knowledge Test (MDKT)⁵², the revised Diabetes Knowledge Test (DKT2)⁵³ o the Diabetes Knowledge Questionnaire (DKQ)⁵⁴. Sin embargo, no abordan el conocimiento que tienen los pacientes sobre el uso adecuado de los medicamentos ADO. De hecho, no constan muchos estudios que evalúen el conocimiento del paciente sobre su medicación ADO así como la relación que pueda tener con la adherencia al tratamiento ADO y el control de la DM2⁵⁵.

El conocimiento que tienen el paciente sobre el medicamento (CPM) fue definido por García-Delgado et al.⁵⁶ como “El conjunto de información adquirida por el paciente sobre su medicamento, necesaria para un correcto uso del mismo, que incluye el objetivo terapéutico (indicación y efectividad), el proceso de uso (posología, pauta,

forma de administración y duración del tratamiento), la seguridad (efectos adversos, precauciones, contraindicaciones e interacciones) y su conservación”. También diseñó y validó un cuestionario para medir el CPM que constó de 11 ítems y fueron agrupados en 4 factores (dimensiones): “proceso de uso” (posología, pauta, duración del tratamiento y forma de administración); “seguridad” (preguntas referidas a precauciones, efectos adverso, contraindicaciones e interacciones); “objetivo terapéutico” (engloba la indicación y la efectividad); y “conservación”⁵⁷. Cada uno de estos factores aporta información importante para estudiar el CPM, pero desde el punto de vista del control de la DM2, merece la pena prestar más atención al proceso de uso del medicamento porque puede afectar directamente a la toma del ADO en sí y, en consecuencia, a la Adh-ADO en la DM2.

La falta de conocimiento sobre los medicamentos en pacientes con enfermedad crónica oscila entre el 30-70%^{58,59} y se ha observado que aumenta a medida que el número de medicamentos prescritos es mayor^{60,61}. Respecto a la DM2, no existe apenas información sobre el conocimiento que tienen los pacientes con DM2 sobre su medicación ADO⁵⁵.

Adherencia al tratamiento farmacológico.

Uno de los factores que más afecta al control de la DM2 es la Adh-ADO⁶². Si se asume la efectividad de los tratamientos ADO, que la prescripción realizada por el médico es la adecuada para cada paciente y que los pacientes ingieren los ADO de manera correcta, los valores de glucosa en sangre se ven directamente afectados por la Adh-ADO. Por tanto, la Adh-ADO es fundamental para lograr los objetivos establecidos de glucemia y/o %HbA1c en los pacientes.

ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento de los pacientes es un fenómeno complejo que se ha estudiado desde hace varias décadas. A lo largo de ellas se han empleado diferentes términos para describir el comportamiento del paciente a la hora de tomar los medicamentos y seguir las recomendaciones dadas por los profesionales de la salud (adherencia, persistencia, cumplimiento, concordancia...). Sackett y Haynes

(1976) definieron este concepto como “El cumplimiento es el grado en que el comportamiento del paciente (en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o ejecutar otros cambios en el estilo de vida) coincide con la prescripción clínica” o como “el cumplimiento es el grado en que la conducta del paciente coincide con la prescripción clínica, independientemente de cómo fue generada”⁶³. En 2003, la OMS definió la adherencia como “el grado en que el comportamiento de los pacientes, en relación con la toma de medicación, seguimiento de la dieta o cambios de estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”⁶⁴. Para adoptar esta definición se dio mucha importancia a diferenciar el término adherencia del cumplimiento. Se argumentó que el término “adherencia” requería el acuerdo del paciente con las recomendaciones dadas por los profesionales sanitarios, mientras que el “cumplimiento” podría llevar asociada una connotación negativa como si se tratase de una imposición al paciente. Se consideró que el paciente era una pieza fundamental en la toma de decisiones que afectaban a su cuidado y que debía de existir buena comunicación entre él y los profesionales de la salud para conseguir una adecuada adherencia al tratamiento prescrito.

Debido a que los términos adherencia y cumplimiento se habían empleado indistintamente en los estudios, fue necesario acordar una serie de definiciones concisas y adecuadas para satisfacer las necesidades tanto de la práctica clínica como de la investigación. De manera que en 2009, en el “European Consensus Meeting” organizado por la European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence (ESPACOMP), se hizo una propuesta sobre la taxonomía o terminología en el campo de la adherencia del paciente⁶⁵. En ella se hizo una clara distinción entre la “adherencia a los medicamentos” y “gestión de la adherencia”. El primer elemento se definió como “el proceso mediante el cual los pacientes se toman los medicamentos según lo prescrito” y que estaba formado por tres componentes: “Inicio” cuando el paciente toma la primera dosis del tratamiento prescrito, “implementación del régimen de dosificación” es decir, cuando el paciente toma realmente la dosis prescrita desde el inicio hasta que se toma la última dosis y “discontinuación”, cuando se deja de tomar el tratamiento. La persistencia es otro término que se conoce como “el tiempo transcurrido entre la primera dosis y la última dosis que toma el paciente”. No obstante, la falta de adherencia al tratamiento se puede dar en cualquiera de estas etapas.

Por otro lado, en esta convención se definió la gestión de la adherencia como “ el proceso por el cual se monitorea y se apoya la adherencia de los pacientes a los medicamentos y cuyo objetivo es lograr un uso adecuado de los medicamentos prescritos por parte de los pacientes”.

Falta de adherencia al tratamiento farmacológico.

Se puede distinguir entre dos tipos de falta de adherencia. El primero sería una falta de adherencia intencionada o voluntaria, donde el paciente decide no tomar el tratamiento o realizar cambios de dosis o de pauta sin haberlo consultado previamente con el médico prescriptor. Se debe al temor del paciente a sufrir efectos secundarios, a creencias de no necesitar el tratamiento o simplemente existen pacientes que no quieren tomar medicación para toda la vida⁶⁶. El segundo tipo de falta de adherencia sería la falta de adherencia involuntaria. El paciente no tiene intención de “fallar” en la toma de su tratamiento, sino que por olvido, distracción o falta de medicación no lo toma de manera adecuada.

La falta de adherencia al tratamiento se ha visto como una de las principales causas para no alcanzar los objetivos terapéuticos. La OMS lo ha considerado como un importante problema de salud pública, sobre todo en las enfermedades crónicas donde la falta de adherencia al tratamiento es del 50%⁶⁷. Concretamente en DM2, se ha estimado que la Adh-ADO es del 67,9%, es decir casi un 32% de los pacientes no tiene una correcta Adh-ADO⁶⁸.

En España, la falta de Adh-ADO en pacientes con DM2 se sitúa en torno al 50-56%^{19,69}. Esto, además de afectar al control de la enfermedad con las consecuencias en salud que supone, también lleva asociado un alto coste económico tanto directo (tratamientos farmacológicos, ingresos hospitalarios, etc.) como indirecto (pérdida de productividad).

Factores que afectan a la adherencia al tratamiento

La adherencia es un fenómeno que se ve afectado por múltiples factores y la OMS los agrupó en cinco dimensiones⁷⁰:

- Factores relacionados con el paciente, como es el conocimiento sobre la enfermedad, sus actitudes y creencias, las percepciones y expectativas que tiene sobre el tratamiento, el olvido, estrés psicosocial, la ansiedades sobre posibles efectos adversos, baja motivación etc.
- Factores relacionados con la enfermedad, la severidad de los síntomas, el nivel de discapacidad, la evolución y gravedad de la enfermedad o la disponibilidad de tratamientos efectivos.
- Factores relacionados con el tratamiento, complejidad del régimen terapéutico, duración del tratamiento, cambios durante el tratamiento, aparición de los efectos beneficiosos o de efectos secundarios, etc.
- Factores relacionados con el sistema sanitario, la relación entre el paciente y los profesionales sanitarios, planificación de visitas a centros sanitarios, sistema de distribución de medicamentos o por ejemplo los programas de educación sanitaria.
- Factores socio-económicos, como el nivel de ingresos, nivel educativo, alto coste de medicamentos, la cultura y creencias sobre la enfermedad o el tratamiento, etc.

Figura 1. Dimensiones que agrupan a los factores que afectan a la adherencia, OMS (2003).



Algunos de estos factores pueden actuar como barreras para la adherencia, aumentando la falta de adherencia por parte del paciente y otros actuar como facilitadores de la adherencia, mejorando la adherencia. En la revisión sistemática llevada a cabo por Capoccia et al.⁷¹ los factores que se relacionaban con la falta de Adh-ADO fueron la influencia de raza y/o etnia, tener un diagnóstico de depresión, el coste económico en las recetas o tener un copago, clase de ADO que se emplea para tratar la DM2, la complejidad del régimen prescrito y el escepticismo acerca de la eficacia del tratamiento. Aunque se han descrito numerosos factores que afectan a la falta de Adh-ADO, Polonsky et al.⁷² recomendaban centrarse en seis factores: percepción del paciente sobre la eficacia del tratamiento, riesgo de sufrir hipoglucemias, complejidad y conveniencia del tratamiento, coste que suponía el tratamiento para el paciente, creencias del paciente sobre la medicación y su confianza en el médico.

En otra revisión sistemática, realizada por Krass et al.⁷³ aparecieron diversos factores que podían afectar de una manera u otra en función del estudio publicado. Para evaluar la influencia de dichos factores lo adecuado hubiera sido realizar un meta-análisis. Sin embargo, los autores justificaron que no se pudo realizar dicho meta-análisis debido a que existía una gran variabilidad en diversos aspectos de los trabajos incluidos (en el método de medida de la adherencia, en el punto de corte utilizado para la adherencia, en los criterios de inclusión de los estudios, etc). Concluyeron que tanto el diagnóstico de depresión como los costes en salud fueron factores consistentes de falta de Adh-ADO en DM2. Jamm et al.⁷⁴ determinaron que el olvido en la toma de medicamentos, tener prescritos varios medicamentos y los efectos secundarios fueron factores asociados a la falta de adherencia a los ADOs.

Por tanto, aunque existe una amplia información sobre los factores que afectan a la Adh-ADO, debido a la gran variabilidad detectada entre los trabajos publicados, en ocasiones resulta difícil determinar en qué dirección afectan a la adherencia algunos de los factores, y si actúan como barreras o facilitadores. Por lo general, hay más información de factores que actúan como barreras de la adherencia frente a los que actúan como facilitadores⁷⁵.

Medida de la adherencia al tratamiento

Existen números métodos de medida de adherencia al tratamiento que se pueden clasificar en métodos directos o indirectos⁷⁶⁻⁷⁸:

a) Directos: son aquellos que determinan la concentración de fármacos en sangre u orina en el paciente. Son muy precisos pero tienen un coste muy elevado por lo que no son accesibles en todos los ámbitos de estudio, como en el caso de la farmacia comunitaria.

b) Indirectos: se incluyen diferentes métodos como el recuento de comprimidos manual o través de sistemas electrónicos de monitorización “Medication Events Monitoring System” (MEMS), las bases de datos electrónicas con registros de prescripciones y/o dispensaciones, y cuestionarios al paciente. Estos últimos son los más los más empleados porque son económicos, sencillos de utilizar en cualquier ámbito de estudio y se obtiene información importante desde el propio paciente (o en su defecto de un familiar o cuidador directo). Además también se recaba información sobre las conductas de los pacientes relacionadas con la enfermedad.

Todos los métodos presentan algunas ventajas e inconvenientes pero para elegir entre ellos el más adecuado hay que tener en cuenta el objetivo y ámbito del estudio.

Los diferentes métodos se pueden considerar como complementarios entre sí puesto que pueden proporcionar información de distintos aspectos de la adherencia de los pacientes⁷⁹. Así por ejemplo, con los cuestionarios se pueden identificar posibles causas de falta de adherencia y obtener una perspectiva del propio paciente sobre su adherencia, mientras que con el método basado en los registros de dispensación electrónica, se puede obtener una información longitudinal del paciente y observar cómo se comporta en función de las sucesivas retiradas de medicamentos.

A pesar de que existen números estudios que emplean distintos métodos de medida indirectos, no ha sido posible determinar cuál podría ser el método de referencia en la medida de la adherencia al tratamiento⁸⁰. Esto se debe a que en los estudios publicados existen muchas diferencias en cuanto a la metodología e incluso a veces no está lo suficientemente detallada para ser reproducible. Otro motivo que también

dificulta la homogenización del método es que la medida de la adherencia se realizan en poblaciones con patologías muy específicas o bien que las herramientas de medida han sido diseñadas para determinadas enfermedades crónicas⁷⁵. En consecuencia, no ha sido posible estandarizar un único método de medida y, por tanto, se recomienda emplear al menos dos métodos de medida para evaluar la adherencia⁸¹.

Cuestionarios

Son ampliamente utilizados por los profesionales sanitarios. Se pueden emplear durante una entrevista al paciente o bien pueden ser auto-administrados. A la hora de elegir un cuestionario es importante tener en cuenta sus propiedades psicométricas⁸². Habitualmente cuando se diseña un cuestionario, los autores deben de evaluar la validez y fiabilidad en el tipo de población donde se pretende utilizar.

La **validez** se define como “el grado de confianza que podemos tener de que la medición corresponde a la realidad del fenómeno que se está midiendo”⁸³, es decir, la validez valora si el cuestionario mide lo que se desea medir⁸⁴. Habitualmente, la validez de una escala se divide en cuatro tipos de validez diferente aunque estos no son independientes entre sí, si no que intentan proporcionar un grado de confianza en la extrapolación que realicemos acerca de las personas que tuvieron la puntuación en la escala^{85,86}:

1. Validez de contenido: evalúa cualitativamente si el cuestionario recoge todas las dimensiones relacionadas con el fenómeno que se desea medir⁸³. Se considera que el cuestionario es válido si se comprueba que todas las dimensiones están representadas por algún ítem del cuestionario⁸⁷. Se suele evaluar mediante un panel de expertos (por ejemplo empleando el método Delphi) o mediante una RSL.
2. Validez de aparente: con ella se mide el grado en el que los ítems parecen que miden lo que deben de medir, es decir, consiste en valorar si los ítems son relevantes para el fenómeno que se quiere medir. La suelen evaluar expertos en función de su conocimiento y en este caso no hay criterio estadístico^{83,86}.
3. Validez de constructo: evalúa la relación del cuestionario con la teoría y la conceptualización teórica⁸⁷. Cuando se va a diseñar un cuestionario se debe

de plantear si la variable de estudio se puede medir físicamente y si no es así, se trataría de una variable “latente”. En este caso, se necesitan otras variables relacionadas con esa variable latente que sí se puedan medir. Para esto, se realiza un modelo teórico, que se suele denominar constructo y posteriormente se comprueba de forma matemática. Uno de los métodos utilizados es el análisis factorial de componentes principales (AFCP). Con los diferentes factores extraídos por éste análisis se pretende es explicar la máxima variabilidad entre los individuos respecto al fenómeno en estudio, de manera que cuanto mayor sea el porcentaje de varianza explicado, mejor quedará explicado el fenómeno por los ítems del cuestionario.

4. Validez de criterio: indica el grado de correlación entre la puntuación obtenida con el cuestionario y otra medida de la misma variable de estudio que sirva de referencia (criterio)^{85,87}.

a) validez concurrente: se mide la correlación del cuestionario de estudio y otro método de referencia (cuestionario o no), que ya ha demostrado medir de manera adecuada. Para estudiar la validez concurrente, la medida con ambos instrumentos se realiza sobre las mismas personas y en el mismo momento. Para demostrar que el nuevo cuestionario aporta mayor beneficio frente a la herramienta existente, se debe obtener un valor $>0,8$ ⁸⁶.

b) validez predictiva: se mide la correlación existente entre el cuestionario y una medida a futuro de la misma variable⁸⁷. Por tanto, se mide si el cuestionario predice la evolución de un fenómeno a futuro. Dentro de este tipo de validez encuadramos a la validez de grupos conocidos, donde se estudia la asociación entre un fenómeno (adherencia en este caso) y el efecto que ésta pueda tener sobre un evento (control de la DM2). Para detallar este tipo de validez es necesario calcular la sensibilidad (S: probabilidad que tiene un paciente de no ser adherente entre los pacientes con DM2 no controlada), especificidad (E: probabilidad que tiene un paciente adherente de tener la DM2 controlada), el valor predictivo positivo (VPP: probabilidad que tiene un paciente con DM2 no controlada de ser no adherente) y el valor predictivo negativo (VPN: probabilidad que tiene un paciente con DM2 controlada de ser adherente).

Respecto a la fiabilidad, es una propiedad del cuestionario que nos indica la capacidad que tiene de dar resultados reproducibles^{84,88}. La fiabilidad puede verse afectada por tres tipos de error consecuencia de la variabilidad del observador, la variabilidad del observado y la variabilidad del cuestionario⁸⁹. Debido a ello, es necesario estudiar tres aspectos: la homogeneidad o consistencia interna, la estabilidad temporal o test-retest y la fiabilidad del interobservador:

1. Homogeneidad (consistencia interna): mide el grado de relación existente entre los ítems del cuestionario. Debido a que los diferentes ítems miden distintos aspectos de la misma variable, deberían de estar relacionados. Si están muy relacionados, está midiendo lo mismo y en ese caso, habría que eliminar algún ítem. Por el contrario, si no lo están, pueden que estén midiendo características diferentes. El estadístico más utilizado para su medida es el alfa de Cronbach (α), que oscila entre 0 y 1. Se considera aceptable está entre 0,7 y 0,9⁸³. También se puede utilizar la correlación ítem-total como medida de homogeneidad de la escala. Para que haya consistencia entre los ítems la puntuación de cada pregunta con el total tiene que ser $>0,30$.

2. La estabilidad temporal o test-retest, evalúa si el cuestionario mide el mismo fenómeno en dos instantes de tiempo diferentes⁸³. El cuestionario debería de dar resultados iguales o muy parecidos cuando se utiliza en las mismas condiciones a los mismos pacientes en momentos de tiempo diferentes⁸⁸. Se usan medidas de correlación y de acuerdo como el coeficiente de correlación intraclass (CCI) y se recomienda un valor $>0,8$, aunque valore entre 0,7 y 0,8 se consideran aceptables^{84,87}.

3. Fiabilidad inter o intra-observador: La fiabilidad inter-observador es la correlación entre los valores del mismo cuestionario cuando éstos se han obtenidos mediante diferentes observadores en la misma muestra de pacientes, mientras que la fiabilidad intra-observador es la correlación entre los valores obtenidos del cuestionario empleándolo en el mismo paciente y con el mismo observador pero en diferentes periodos⁸⁹. También usan estadísticos que miden acuerdo⁸⁷.

Sistema de registro de dispensaciones del Sistema de Prescripción Electrónica.

En España, desde hace más de una década está implantado el sistema de prescripción electrónica (SPE) y está disponible en todos los centros sanitarios públicos y farmacias comunitarias⁹⁰. Concretamente, en Andalucía está instaurado el sistema de receta electrónica “RXXI”. Es un sistema donde se recogen todas las prescripciones que realizan los médicos a sus pacientes así como las dispensaciones realizadas en las farmacias comunitarias. Por tanto, estas bases de datos son una herramienta accesible para los distintos profesionales sanitarios y un método de medida fácil. Además, permite realizar estudios retrospectivos a largo plazo y observar el comportamiento que han tenido los pacientes a través de sus retiradas de medicamentos sin que se sientan observados o cohibidos por su participación en los estudios.

La información obtenida sobre las dispensaciones de los pacientes del SPE se emplea para calcular el porcentaje de adherencia (%Adh) y para ello existen distintas formas de calcularlo⁹¹. Una de las más utilizadas es la proporción de días cubiertos (PDC). Se calcula teniendo en cuenta un periodo determinado de medición. El numerador contiene los días que el paciente tiene medicación y en el denominador los días transcurridos desde la primera dispensación hasta el fin del periodo establecido. Para considerar que un paciente es adherente se considera un valor de PDC>80%. Este porcentaje es ampliamente aceptado aunque puede que no sea el valor más adecuado en todos los casos⁹²⁻⁹⁴.

JUSTIFICACIÓN

La DM2 es un importante problema de salud pública. Se asocia tanto a costes económicos directos (tratamientos farmacológicos, ingresos hospitalarios, etc.) como indirectos (pérdida de productividad) para la administración pública.

Se ha observado que mantener el porcentaje de hemoglobina glicosilada (%HbA1c) dentro de los límites que proporcionan la guías clínicas, disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a la DM⁹⁵⁻⁹⁶, mejora la calidad de vida del paciente y disminuye el gasto sanitario⁹⁷. Por esa razón la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la American Association of Diabetes (ADA) recomiendan que se establezca el %HbA1c en función de las características de cada paciente³⁰.

Se ha estimado que en Europa el 37,5% de los pacientes con DM2 no tienen el %HbA1c dentro de los límites recomendados, y por tanto no tienen un control adecuado de la enfermedad¹⁴. La falta de Adh-ADO es uno de los principales factores de riesgo que impiden alcanzar los objetivos terapéuticos, y, en el meta-análisis publicado por Iglay et al.⁹⁸ se mostró que la cantidad de pacientes adherentes al tratamiento ADO sólo llegó al 67,9%. Varios estudios muestran que la intervención del farmacéutico sobre los pacientes con DM2 tiene un impacto positivo y pueden mejorar este porcentaje⁹⁹⁻¹⁰².

Dada la importancia que tiene la Adh-ADO sobre el control de la DM2, es necesario tener métodos de medida válidos y fiables que permitan conocerla. Los métodos indirectos utilizados hasta ahora no han podido ser considerados como gold estándar, por esta razón es interesante probar otros métodos como el registro de dispensaciones del SPE^{103,104}. Este método es accesible y fácil de utilizar, y tiene la ventaja de que permite observar el comportamiento del paciente sobre la retirada de sus medicamentos en largos periodos de tiempo (a diferencia de los cuestionarios)⁷⁹.

Aprovechando las ventajas de este método de medida y teniendo en cuenta el importante problema de salud que es la DM2, se diseñó este estudio con el objetivo principal de evaluar la influencia de la Adh-ADO sobre el control de la DM2.

Objetivos



Objetivo general:

Estudiar la influencia de la adherencia al tratamiento antidiabético oral del paciente sobre el control de la DM2.

Objetivos específicos:

1. Estudiar qué factores pueden influir en la Adh-ADO en el paciente con DM2.
2. Recopilar los cuestionarios disponibles para medir la Adh-ADO y seleccionar el más adecuado a la muestra de estudio.
3. Estudiar la validez y la fiabilidad de la herramienta localizada en la muestra de estudio, y evaluar la adherencia al tratamiento ADO que tiene el paciente con DM2 según dicha herramienta.
4. Estudiar la concordancia existente entre los resultados de los diferentes métodos medida de la adherencia al tratamiento ADO.
5. Estudiar la relación existente entre la adherencia que tiene el paciente medida mediante el SPE y el control de la DM2.
6. Estudiar la influencia del conocimiento que tiene el paciente con DM2 sobre el proceso de uso sus medicamentos ADO sobre la adherencia y sobre el control de la DM2.

Método



MÉTODO PARA EL OBJETIVO 1. “Estudiar qué factores pueden influir en la Adh-ADO en el paciente con DM2”.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL) siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020¹⁰⁴. Esta fue registrada en la base de datos “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO)¹⁰⁵ con la referencia CRD42021170339.

Fuentes de información y búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed), Scopus, CINAHL y PsycINFO. Se diseñó una estrategia de búsqueda para Medline y las estrategias de búsqueda para el resto de las bases de datos se basaron en ésta (Tabla 1). La búsqueda se fue actualizando periódicamente y se hizo por última vez el 29 de enero de 2022.

Criterios de elegibilidad y extracción de datos

Se incluyeron los artículos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) Incluir pacientes diagnosticados con DM2 en tratamiento con ADO; b) debían estudiar la falta de adherencia al tratamiento con ADO; c) debían estudiar factores determinantes de falta de adherencia al tratamiento ADO; d) estar publicados en inglés, español, portugués, francés, italiano y alemán; e) utilizar un diseño de casos-control, cohortes o ensayos clínicos aleatorizados.

Tras obtener los artículos potenciales de las distintas bases de datos, se eliminaron los artículos duplicados. Posteriormente se seleccionaron los artículos por título y abstract. En caso de duda, se procedió a la lectura del texto completo para la inclusión o eliminación del mismo. Además, se revisó la bibliografía de los artículos incluidos para localizar artículos que pudieran formar parte de ésta revisión. Este proceso fue llevado a cabo por dos revisores de forma independiente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor hizo de mediador para llegar a un consenso. Se midió el grado de acuerdo entre los autores para la inclusión de los artículos mediante el estadístico Kappa (κ). Se consideró un acuerdo aceptable $\kappa > 80\%$.

Para el proceso de extracción de datos se creó un formulario que fue empleado por ambos autores de manera independiente y se pilotó con los tres tipos de estudio. Los datos extraídos fueron: título, año de publicación, país del estudio, diseño, objetivo,

Tabla1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

BBDD	N	ESTRATEGIA
MEDLINE	147	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Medication Adherence"[Mesh]) AND (((("Risk Factors"[Mesh]) OR "Epidemiologic Factors"[Mesh]) OR "Protective Factors"[Mesh]))) AND ((Journal Article[ptyp] NOT Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))) Filters: Journal Article; English; French; German; Italian; Portuguese; Spanish
SCOPUS	175	((TITLE-ABS-KEY ("Adherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Nonadherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Nonadherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Noncompliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Noncompliance,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non-Adherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non Adherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Non-Adherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Persistence") OR TITLE-ABS-KEY ("Persistence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Compliance,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non-Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Non-Compliance,Medication"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus, Type 2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus, Type II")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus Type 2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Type 2 Diabetes Mellitus")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes, Type 2"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("protective factor")) OR (TITLE-ABS-KEY ("RISK factor")) OR (TITLE-ABS-KEY ("epidemiologic factor"))) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Italian") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese"))
CINAHL	166	((risk+factors)+OR+(Epidemiologic+Factors)+OR+(Protective+Factors))+AND+(diabetes+mellitus+type+2+OR+diabetes+2+OR+diabetes+type+2)+AND+(medication+compliance+OR+medication+adherence)&lang=es&type=1&searchMode=Standard&site=ehost-live&scope=site
PSYINFO	8	MAINSUBJECT.EXACT("Type 2 Diabetes") AND MAINSUBJECT.EXACT("Treatment Compliance") AND (MAINSUBJECT.EXACT("Risk Factors") OR "EPIDEMIOLOGIC FACTORS" OR MAINSUBJECT.EXACT("Protective Factors"))

criterios de inclusión, duración del estudio, tamaño de muestra, edad media, sexo, análisis estadístico, método de medida de adherencia, porcentaje de adherencia, resultados del análisis, factores que afectan a la falta de adherencia, sesgos y limitaciones del estudio según los autores.

MÉTODO PARA EL OBJETIVO 2. “Recopilar los cuestionarios disponibles para medir la Adh-ADO y seleccionar el más adecuado a la muestra de estudio”.

Se realizó una RSL con el objeto de localizar aquellos cuestionarios que se hubieran utilizado para medir la Adh-ADO en pacientes con DM2. Uno de los cuestionarios localizados fue elegido para ser utilizado en este estudio en base a las propiedades psicométricas que se habían publicado.

Fuentes de información y búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed), Scopus y LILACs. Las estrategias se basaron en una estrategia principal diseñada para Medline. Las estrategias para el resto de las bases de datos se basaron en ésta (Tabla 2). Se adoptaron las recomendaciones PRISMA 2020¹⁰⁴. La última actualización se realizó el 31 de noviembre de 2022.

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en las bases de datos.

BBDD	N	ESTRATEGIA
MEDLINE	552	(((((medication adherence[MeSH Terms]) OR medication adherence[Title/Abstract]) AND patient compliance[MeSH Terms]) OR patient compliance)) AND ((questionnaire[MeSH Terms]) OR questionnaire[Title/Abstract])) AND ((Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Type 2[Title/Abstract])
SCOPUS	322	(TITLE-ABS-KEY (“medication adherence”) AND TITLE-ABS-KEY (“Diabetes mellitus, type 2”) AND TITLE-ABS-KEY (questionnaires)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , “ar”)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , “Spanish”))
LILACS	12	(Diabetes Mellitus, Type 2)AND (medication adherence) AND (questionnaires) AND (db:(“LILACS”) AND la:(“en” OR “es”))

Criterios de elegibilidad y extracción de datos

Se incluyeron aquellos estudios que empleaban un cuestionario para la medida de la Adh-ADO en pacientes con DM2 donde se estudiara su validez y fiabilidad, y que estuvieran publicados en inglés o español.

Tras obtener los artículos potenciales de las distintas bases de datos, se eliminaron los artículos duplicados. Posteriormente se seleccionaron los artículos por título y abstract. En caso de duda, se procedió a la lectura del texto completo para la inclusión o eliminación del mismo. Además, se revisó la bibliografía de los artículos incluidos para localizar artículos que pudieran formar parte de ésta revisión. Este proceso fue llevado a cabo por dos revisores de forma independiente y empleando un mismo formulario de extracción de datos. En caso de desacuerdo, un tercer revisor hizo de mediador para llegar a un consenso. Se midió el grado de acuerdo entre los autores para la inclusión de los artículos mediante el estadístico Kappa. Se consideró un acuerdo aceptable $\kappa > 80\%$.

Para el proceso de extracción de datos se creó un formulario que fue empleado por ambos autores de manera independiente. Los datos extraídos fueron: título, año de publicación, país del estudio, tamaño de muestra, edad media de la población, cuestionario utilizado, pruebas de validez (de constructo, de criterio) y de fiabilidad (homogeneidad y estabilidad temporal).

METODOLOGÍA OBJETIVO 3, 4, 5 Y 6.

Diseño y población estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal que se llevó a cabo en cuatro farmacias comunitarias de Granada capital y pueblos del cinturón (Las Gabias, Maracena, Armilla y Peligros). Las farmacias fueron elegidas por conveniencia. El estudio se llevó a cabo entre septiembre 2020- Octubre 2022. El periodo de estudio fue interrumpido por la pandemia de la Covid-19 por no poder garantizar las medidas de seguridad sanitaria en las farmacias comunitarias.

Se incluyeron pacientes mayores de 30 años con diagnóstico de DM2 que estuviesen al menos 6 meses en tratamiento con ADOs y que retiraran su medicación mediante el sistema de prescripción electrónica (SPE) del Sistema Andaluz de Salud (SAS).

Fueron excluidos aquellos pacientes que no pudiesen comunicarse en español, que estuviesen en tratamiento con insulina u otro inyectable para el tratamiento de la DM2, que necesitase ayuda para tomar la medicación (cuidador o similar que preparase sus Sistemas de Dosificación Personalizada), o que tuviesen daños de salud severos o daños cognitivos que hicieran que no pudiesen llevar a cabo la entrevista.

La selección de la muestra se realizó mediante muestreo consecutivo. Puesto que existen tratamientos que se renuevan cada 60 días, se estimó un periodo de 3 meses en cada farmacia para que a todos los pacientes con DM2 que fuesen a retirar su medicación pudiesen ser invitados a participar en el estudio.

El tamaño de muestra se calculó en base a la prevalencia estimada de pacientes con DM2 no controlada (37,5%)¹⁴. Se realizó el cálculo para una proporción para un intervalo de confianza del 95% (IC95%), con un error de la estimación del 10%. Para este supuesto eran necesarias 91 personas. Además se estimó un 20% más por posibles pérdidas. Fue necesario un total de 109 pacientes.

Variable resultado

→ **Control de DM2:** variable cualitativa dicotómica categorizada en “Controlado”/ “No Controlado”. Se consideró que la DM2 estaba controlada si el valor de %HbA1C estaba dentro de los rangos adecuados según establece la “Guía de Diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS” creado por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)⁴ (Tabla 3). Esta guía se elaboró en base a las recomendaciones dadas por la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la American Association of Diabetes (ADA)³⁰. En ella se recomienda que el objetivo glucémico se adapte de manera individual a las características y circunstancias de cada paciente. Así pues, los pacientes se clasificaron como controlados o no controlados en función de los criterios mostrados en la tabla 3.



Tabla 3. Objetivo de control glucémico individualizado

EDAD (años)	DURACIÓN DM, PRESENCIA COMPLICACIONES O COMORBILIDADES	% HbA1c OBJETIVO
≤ 65	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0
66-75	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0- 8,0
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5**
> 75	independientemente de otro factores	< 8,5**

* Puede plantearse un objetivo de %HbA1c en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

**No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

El %HbA1c se midió empleando el dispositivo A1cNow+^{®106} (Figura 2). Este dispositivo proporciona el %HbA1c en muestras de sangre capilar en unos cinco minutos. En este estudio, la muestra de sangre se tomó mediante punción capilar en el dedo índice del paciente.

Otras variables

→ Adherencia al tratamiento ADO según el SPE (Adh-SPE). Variable dicotómica (Adherente/No Adherente). Se consideró que un paciente era adherente a su tratamiento ADO si retiraba al menos el 80% de cada uno de los medicamentos que tuviera prescrito para la DM2. Para medir este porcentaje de adherencia (%Adh-ADO) se empleó el registro de dispensaciones del del SPE del SAS. Para el cálculo del %Adh-ADO se utilizó el método de “Proporción de días cubiertos” (PDC) que se definió como la proporción de comprimidos que el paciente retiraba de la farmacia (CR) respecto al número de comprimidos necesarios para cumplir con la terapia prescrita por el médico en un tiempo determinado (CN).

$$\% \text{ Adh} = \frac{\text{CR}}{\text{CN}} \times 100$$

Figura 3. Cálculo del porcentaje de adherencia de un paciente "X" y determinación de su adherencia al tratamiento ADO.

Sitagliptina 100 MG, 56 comprimidos								
Fecha Fin	Fecha Inicio	Días	Dosis por día	CN	cajas retiradas	CC	CR	Adh
15/12/21	20/10/21	56	1	56	1	56	56	100%
20/10/21	25/08/21	56	1	56	1	56	56	100%
25/08/21	29/06/21	57	1	57	1	56	56	98,2%
29/06/21	05/05/21	55	1	55	1	56	56	101,8%
05/05/21	09/03/21	57	1	57	1	56	56	98,2%
09/03/21	12/01/21	56	1	56	1	56	56	100%
12/01/21	20/11/20	53	1	53	1	56	56	105,7%
%ADH								100,6%
Dapagliflozina 10 MG, 28 comprimidos								
Fecha Fin	Fecha Inicio	Días	Dosis por día	CN	cajas retiradas	CC	CR	Adh
10/01/22	10/12/21	31	1	31	1	28	28	90,3%
10/12/21	10/11/21	30	1	30	1	28	28	93,3%
10/11/21	12/10/21	29	1	29	1	28	28	96,6%
12/10/21	15/09/21	27	1	27	1	28	28	103,7%
15/09/21	18/08/21	28	1	28	1	28	28	100,0%
18/08/21	20/07/21	29	1	29	1	28	28	96,6%
20/07/21	29/06/21	21	1	21	1	28	28	133,3%
29/06/21	29/05/21	31	1	31	1	28	28	90,3%
29/05/21	30/04/21	29	1	29	1	28	28	96,5%
30/04/21	03/04/21	27	1	27	1	28	28	103,7%
03/04/21	04/03/21	30	1	30	1	28	28	93,3%
04/03/21	05/02/21	27	1	27	1	28	28	103,7%
05/02/21	07/01/21	29	1	29	1	28	28	96,5%
07/01/21	09/12/20	29	1	29	1	28	28	96,6%
%ADH								99,6%

>80%

>80%

>80%

ADHERENTE

ID

CN: Comprimidos necesarios; CC: Comprimidos por caja; CR: Comprimidos retirados; ID: intervalo de dispensación.

Dónde CN fue el número de comprimidos diarios que necesitaba el paciente según la prescripción médica (CD) multiplicado por el número de días que transcurrían entre dos dispensaciones consecutivas del medicamento (intervalo

de dispensación (ID).

$$CN = CD \times ID$$

Para calcular la media que indica si un paciente era adherente o no, se estudiaron todos los intervalos de dispensación que permitieron los registros electrónicos hasta un máximo de un año hacia atrás. Además, para minimizar errores, se le preguntó al paciente si había retirado algún envase mediante otro sistema diferente al de receta electrónica (receta de papel, receta particular...) y se tuvo en cuenta para los cálculos. En la figura 3 se muestra un ejemplo.

→ **Adherencia al tratamiento ADO según el cuestionario ARMS (Adh-ARMS).** Variable dicotómica (Adherente/No Adherente). El cuestionario "The Adherence to Refills and Medications Scale" (ARMS), elaborado por Kripalani et al¹⁰⁷ es un cuestionario de 12 ítems con dos sub-escalas, una relacionada con la retirada de los medicamentos según las prescripciones médicas (ocho ítems) y otra con la toma de los medicamentos (cuatro ítems). La escala de medida es tipo Likert de 1-4 puntos. Para las preguntas 1-11 las respuestas fueron: ninguna (1 punto); alguna (2 puntos); la mayoría (3 puntos) y siempre (4 puntos). Sin embargo, para la pregunta 12 la puntuación de la escala fue a la inversa (ninguna = 4 puntos). Para calcular el total de la escala se sumaron todos los puntos, de tal forma que cuanto más baja es la puntuación total mayor fue la adherencia que presentaba el paciente (rango de puntuación: 12-48 puntos). Se consideró que el paciente era adherente si su puntuación total en las preguntas era ≤ 12 puntos.

En la validación original de este cuestionario se empleó una población afroamericana con diagnóstico de enfermedad coronaria arterial. La fiabilidad se midió estudiando la consistencia interna mediante el alfa de Cronbach ($\alpha=0.814$) y la correlación ítem-total, que osciló entre 0,353 (sub-escala de toma de medicamentos) y 0,579 (sub-escala de retirada de los medicamentos). La estabilidad temporal se evaluó mediante la prueba del test-retest, empleando a 96 pacientes, y mostró una correlación moderada ($\rho= 0,693$, $P < 0,001$). Posteriormente se realizó una validación del cuestionario en población con DM2¹⁰⁸. Se mantuvo la estructura del cuestionario con dos factores pero se eliminó la pregunta nueve, resultando 11 ítems. La fiabilidad, estudiada a través de la consistencia interna, fue buena ($\alpha=0.86$) y para la evaluación de la validez

de criterio se empleó la sub-escala de medicación del cuestionario " Summary of Diabetes Self-Care Activities Medications Subscale" (SDSDA-MS)¹⁰⁹. Es un cuestionario ampliamente utilizado en la medida de las actividades relacionadas con la DM2 y entre sus preguntas se evalúa la adherencia al tratamiento ADO. Hubo asociación entre ambos cuestionarios ($\rho = -0.52$; $p < 0.001$). Además, ha sido validado en varios países como Turquía¹¹⁰, Corea¹¹¹ y Arabia Saudí¹¹² con pacientes diagnosticados de DM2 y otras enfermedades cardiovasculares. En España, González-Bueno. et al.¹¹³ publicaron la adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS en una muestra de pacientes pluripatológicos. Por tanto, en este estudio se empleó la versión española del cuestionario ARMS-e (Tabla 4).

Tabla 4. Versión en español del cuestionario "The Adherence to Refills and Medications Scale" (ARMS-e)

	N	AV	CS	S
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicamentos para la DM2?				
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicamentos para la DM2?				
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia los medicamentos para la DM2 que le han recetado?				
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicamentos para la DM2?				
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación para la DM2 antes de ir al médico?				
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 cuando se encuentra mejor?				
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 cuando se encuentra mal?				
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 por descuido?				
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación para la DM2 y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?				
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicamentos para la DM2 cuando debe tomarlas más de una vez al día?				
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicamentos para la DM2 de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?				
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicamentos para la DM2 antes de que se le acaben?				

N: Nunca; AV: Algunas Veces; CS: Casi Siempre; S: Siempre

Tabla 5. Cuestionario CUM-ADO

	ADO 1		ADO 2		ADO 3		ADO 4		ADO 5	
	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
1. ¿Conoce el nombre del medicamento para la DM2? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
2. Entre todos sus medicamentos, sabe identificar de alguna forma (forma, color, envase...) su medicamento para la DM2? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
3. Sabe en que momento del día tiene que tomar el ADO (mañana, mediodía o noche)? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
4. Sabe si tiene que tomar el medicamento antes, durante o después de la comida? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
5. Sabe cuanta cantidad debe tomar en cada ocasión? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
6. ¿Sabe hasta cuando tiene que tomar éste medicamento? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										

ADO1: Antidiabético oral 1; ADO2: Antidiabético oral 2; ADO3: Antidiabético oral 3; ADO4: Antidiabético oral 4.; S: Sí; N: No.

→ **Conocimiento del paciente sobre el proceso de uso del medicamento ADO (CUM-ADO).**

Variable dicotómica (Conoce/No Conoce). Se diseñó un cuestionario que incluía preguntas relacionadas con el proceso de uso de cada uno de los medicamentos que usaba el paciente. Además, se incorporaron dos preguntas: “si conocía el nombre del medicamento” y “si lo identificaba de alguna manera (forma y/o tamaño del comprimido, tamaño, forma y/o color del envase)” para asegurar que el paciente sabía de qué medicamento se trataba.

El cuestionario final estuvo constituido por seis preguntas con dos posibles respuestas

- a. No conoce" (0 puntos) cuando el paciente afirmó no saberlo verbalmente, si la pregunta estaba en blanco, si la respuesta era incorrecta o si la información estaba incompleta.
- b. "Conoce" (1 punto), si la información dada por el paciente coincidía con la información recogida en su prescripción electrónica y en la ficha técnica del medicamento

Mediante la suma de las puntuaciones de cada pregunta se obtuvo una escala discreta con una puntuación total que variaba entre 0 (con un conocimiento nulo del proceso de uso del ADO) y 6 (conocimiento óptimo del uso del ADO). Se consideró que un paciente conocía un ADO si alcanzaba un CUM-ADO \geq 5.

Respecto al Conocimiento que tiene el paciente sobre el proceso de uso de la estrategia terapéutica para tratar la DM2 (CPUET), se consideró que un paciente "Conoce" el proceso de uso de los todos los ADOs que tiene prescritos cuando tiene una puntuación en el CUM-ADO de cada uno de ellos \geq 5.

→ **Actividad Física (AF).** Para evaluar esta variable se utilizó la versión en español del "Cuestionario Internacional de Actividad Física" (IPAQ)^{114,115}. Está constituido por siete preguntas que hacen referencia a la frecuencia, duración e intensidad de la actividad física (AF) realizada en los últimos siete días. Las dos primeras preguntas evalúan las actividades físicas intensas, la tercera y cuarta evalúan actividades físicas moderadas y las preguntas quinta y sexta evalúa cuantos días por semana camina el paciente al menos 10 minutos seguidos. En la séptima pregunta hace referencia a cuanto tiempo permanece sentado el paciente a lo largo de un día hábil.

Se consideraron actividades físicas moderadas aquellas que producían un incremento algo más fuerte de lo normal de la respiración, frecuencia cardíaca y sudoración durante al menos 10 minutos seguidos. Las actividades intensas fueron aquellas que produjeron un incremento mucho mayor de la respiración, sudoración y frecuencia cardiaca durante al menos 10 minutos.

Para calcular el índice de actividad física semanal se utilizó la unidad de medida del índice metabólico (MET) y cuyos valores de referencia para la medida de la intensidad fueron:

Figura 4. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)^{92,93}.

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

Días por semana (indique el número): _____

Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día: _____

Indique cuántos minutos por día: _____

No sabe/no está seguro

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar

Días por semana (indique el número): _____

Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día: _____

Indique cuántos minutos por día: _____

No sabe/no está seguro

5. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

Días por semana (indique el número): _____

Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día: _____ Indique cuántos minutos por día: _____

No sabe/no está seguro

7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

Indique cuántas horas por día: _____

Indique cuántos minutos por día: _____

No sabe/no está seguro

- Caminar = 3,3MET x minutos de caminata x días por semana
- AF moderada= 4 MET x minutos de AF x días por semana
- AF intensa= 8 MET x minutos de AF x días por semana

A continuación, para hallar la AF total se sumaron los tres valores calculados y se obtuvieron los MET-Minutos-Semana (MMS):

$$\text{Total AF} = \text{caminata} + \text{AF moderada} + \text{AF vigorosa}$$

Para la clasificación del tipo de AF, en el cuestionario se seguían los siguientes criterios:

- AF Moderada:
 - 3 o más días de AF vigorosa por lo menos 20 minutos/día
 - 5 o más días de AF moderada y/o caminata al menos 30 minutos/día
 - 5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, AF moderada o vigorosa logrando como mínimo un total de 600 MMS.
- AF Vigorosa:
 - AF Vigorosa por lo menos 3 días/semana logrando un total de al menos 1500 MMS.
 - 7 días de cualquier combinación de caminata, con AF moderada y/o AF vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MMS.

Por lo tanto, era posible obtener los mismos MMS haciendo una AF vigorosa durante tres días como haciendo cualquier otra AF de intensidad baja durante siete días. Se realizó el test de tendencia lineal para comprobar si se podría utilizar en el análisis posterior en su forma continua. En caso negativo se utilizaría la forma categórica (Baja/Media/Alta).

- **Edad.** Variable cuantitativa discreta, expresada en años.
- **Sexo.** Variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- **Nivel de estudios.** Variable cualitativa ordinal (sin estudios, estudios primarios y estudios secundarios / formación profesional (FP) / universitarios).
- **Vivir Acompañado.** Variable cualitativa dicotómica. Se consideró "Sí" cuando el paciente indicaba que vivía con alguna persona en el mismo domicilio (pareja,

familiar, amigo o cuidador); y “No” cuando vivía solo en su domicilio.

- **Antecedentes familiares de DM2.** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se consideró que existían antecedentes si el familiar era de primer grado (padres e hijos) y segundo grado (abuelos o hermanos).
- **Índice de Masa Corporal.** Variable cuantitativa continua que se mide en Kg/m^2 y calculada mediante el índice de Quetelet (IMC): $\text{peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$. En caso de que la variable no cumpliera los criterios de linealidad necesarios para el análisis estadístico, se categorizaría en: Normo-peso: $19\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$; Sobrepeso: $\geq 25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$; Obesidad: $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- **Obesidad abdominal.** Variable cuantitativa continua medida mediante el Índice cintura cadera (ICC), resultado del cociente entre el contorno de la cintura del paciente, medido a la altura de la última costilla flotante, y el contorno de la cadera midiendo por el perímetro máximo, expresados en cm. En caso de que la variable no cumpliera los criterios de linealidad necesarios para el análisis estadístico, se categorizaría según las recomendaciones de la OMS¹¹⁶. Esto es, que para los hombres se consideró que existía obesidad abdominal cuando el ICC $\geq 0,90$ y en el caso de las mujeres cuando el ICC $\geq 0,85$.
- **Consumo de alcohol.** Variable cuantitativa continua. Para evaluar el consumo de alcohol consumido era importante conocer tanto el tipo de alcohol ingerido (ya que varía la cantidad de etanol puro que contiene la bebida alcohólica), la frecuencia y cantidad ingerida del mismo. Se empleó la “unidad de bebida estándar” (UBE), la cual equivale a 10g de etanol puro en España¹¹⁷. Cada tipo de bebida alcohólica tiene una graduación diferente por lo que se tomó como referencia:
 - Vinos y cervezas= 1 UBE
 - Licores alta graduación= 2 UBE

Se le preguntó al paciente con qué frecuencia consumió alcohol en el último mes dando las siguientes opciones de respuesta: nunca; 1 vez/semana; 2-3 veces/semana y >4 veces/semana. Además se registró el número de bebidas cada vez que el paciente indicaba ingesta de alcohol.

Finalmente, se calculó el consumo total de alcohol (gramos/mes) teniendo en cuenta el tipo y número de bebidas consumido en cada ocasión, y la frecuencia del consumo. Se tomó como referencia un mes para poder equiparar a pacientes que consumían diariamente con aquellos pacientes con un consumo eventual o de fin de semana¹¹⁸.

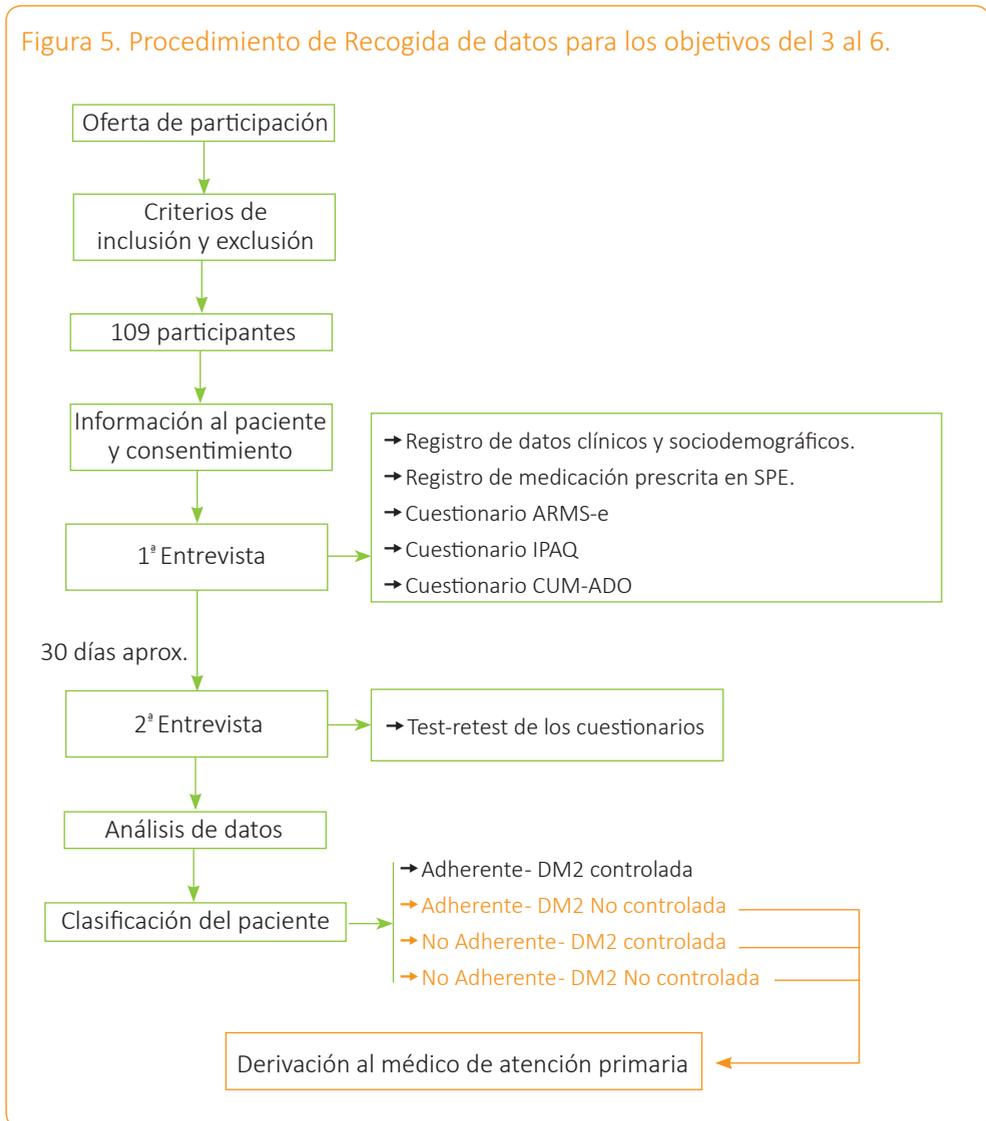
- **Hábito tabáquico.** Variable cualitativa dicotómica. Se consideró “Fumador” al paciente que refirió fumar regular o esporádicamente en la actualidad y “No fumador” a la persona que no había fumado nunca o que refería ser exfumador.
- **Tiempo en tratamiento farmacológico para la DM2.** Variable cuantitativa continua que se definió como el número de años que el paciente refirió estar tomando ADO para la DM2. En el caso de que el paciente no recordara claramente el tiempo y proporcionara un intervalo, se calculó la media de dicho intervalo.
- **Número Total de Medicamentos Prescritos (NTMP).** Variable cuantitativa discreta, que se definió como el número de medicamentos que el paciente tenía registrados en su receta electrónica. No se tuvieron en cuenta los medicamentos de indicación farmacéutica debido a su carácter agudo y eventual. Así mismo no se tuvo en cuenta cualquier medicamento o similar que el paciente tomara por iniciativa propia porque en ellos no existe una base para la adherencia. Debido a que esta variable no cumplía los criterios de linealidad para el análisis estadístico, se categorizó en: 1) tomar uno, dos o tres medicamentos; y 2) tomar más de tres medicamentos.
- **Número de Medicamentos Antidiabéticos Orales (NADO).** Variable cuantitativa discreta, que se definió como el número de medicamentos que el paciente tenía prescritos para el tratamiento de la DM2. Esta variable no cumplió los criterios de linealidad para el análisis estadístico y se categorizó en 1 ADO / 2 ADO /3-4 ADOs.
- **Retinopatía.** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico.
- **Neuropatía.** Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.

- **Nefropatía**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Hipertensión arterial (HTA)**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Infarto de miocardio (IM)**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Ictus**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Insuficiencia Venosa Profunda**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Dislipemias**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Insuficiencia renal crónica**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.
- **Depresión**. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se consideró “Sí” cuando el paciente indicó tener un diagnóstico médico y se pudiera comprobar que tuviera medicación prescrita en el SPE.

PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS.

Todos los pacientes fueron entrevistados por un único farmacéutico que fue visitando las distintas FC participantes, con el fin de disminuir el sesgo provocado por el entrevistador. Cuando el paciente acudía a la FC a retirar la medicación ADO

Figura 5. Procedimiento de Recogida de datos para los objetivos del 3 al 6.



se le ofrecía participar en el estudio. Tras comprobar que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión, se le proporcionaba toda la información necesaria a cerca del estudio y se le entregaba la hoja de información al paciente y el consentimiento informado que firmó en caso de estar de acuerdo y querer participar en el estudio. En tal caso, se proporcionaba una cita al paciente para llevar a cabo la entrevista que duraba unos 20 minutos.

Cuando el paciente acudió a la cita fue pesado y tallado, y se extrajo unas gotas de sangre capilar para medir la Hb1AC. Durante el tiempo que tardaba el el dispositivo

A1cNow+® en proporcionar el resultado, se preguntó al paciente por sus datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y nivel de estudios), el tiempo que había transcurrido desde el diagnóstico de la DM2, enfermedades concomitantes, posibles complicaciones de la DM2 y si existían antecedentes familiares de DM2. Además, se registraron las prescripciones de todos los medicamentos que el paciente tenía en su receta electrónica así como las dispensaciones de medicamentos ADO realizadas hasta un año atrás de la fecha de la entrevista.

Una vez recogida esta información se preguntaron los cuestionarios que medirían el conocimiento que tenía el paciente sobre su medicación ADO, la adherencia al tratamiento (ARMS-e) y la AF que realizaba el paciente.

Posteriormente se comprobó el %HbA1C. En el caso de valores por encima de lo recomendado, el paciente era derivado al médico con una hoja de información del estudio en el que estaba incluido. Se pidió al paciente volviera a la farmacia tras su visita al médico para poder registrar la intervención del médico (Anexo 4).

Con el objetivo de evaluar la estabilidad temporal de los cuestionarios empleados en el estudio, se seleccionó a la mitad de los participantes en el estudio de forma aleatoria para que pasado un mes volvieran a la farmacia y respondieran de nuevo a los cuestionarios.

ANÁLISIS DE DATOS.

Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar la muestra del estudio. Se utilizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y un análisis de frecuencias para las variables cualitativas.

Se realizaron diferentes pruebas estadísticas para cada uno de los objetivos y son descritas a continuación.

Objetivo 3. Estudio de la validez y fiabilidad del cuestionario “ARMS-e”.

Para el estudio de la validez de constructo se llevó a cabo un análisis factorial de componentes principales (AFCP) con rotación Varimax. Para la extracción de factores

se consideraron auto-valores mayores que 1. Se utilizó el test de esfericidad de Bartlett para garantizar que este método era aplicable a la muestra del estudio y para comprobar la adecuación de la muestra se utilizó la prueba del test de Kaiser-Meyer-Oklin (KMO). Se consideraron los siguientes intervalos:

- $KMO > 0,90$ Excelente
- $0,80 \geq KMO < 0,90$ Buena
- $0,70 \geq KMO < 0,80$ Normal
- $0,60 \geq KMO < 0,70$ Medio
- $KMO < 0,60$ Insuficiente

La validez de criterio convergente se evaluó empleando como método de comparación el porcentaje de adherencia obtenido a través de los registros de dispensación electrónica (método explicado en la descripción de variables).

La validez de criterio predictiva se estudió mediante la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), que se evaluaron empleando la clasificación de los pacientes en “controlados” y “no controlados” y “adherentes” o “no adherentes”.

La fiabilidad del cuestionario fue evaluado mediante varios puntos de vista. La homogeneidad fue estudiada mediante consistencia interna, y se utilizaron el test de correlación item-total de la escala (aceptables valores $\geq 0,3$) y el estadístico alfa de Cronbach (α) (valor aceptable $\alpha \geq 0,7^{87,119}$). Por su parte, la estabilidad temporal se estudió mediante la prueba de test-retest que consiste en valorar el acuerdo entre dos mediciones repetidas separadas durante algún tiempo (un mes en este caso). Este acuerdo se estudió mediante el coeficiente Kappa (κ), y se un valor de aceptable $\kappa \geq 0,8$.

Objetivo 4: Concordancia entre RXXI y ARMS

Se estudió la concordancia entre ambos métodos de medida de la adherencia (cuestionario ARMS-e y RXXI) para la clasificación de los pacientes como adherentes o no adherentes al tratamiento ADO. Se utilizó el estadístico Kappa y se consideró un valor aceptable $\kappa \geq 0,8$.

Objetivo 5: relación entre la Adh-SPE y el control de la DM2

Se estudiaron las diferencias existentes entre las variables del estudio en función del control de la DM2. Para las variables cualitativas se empleó la prueba Chi cuadrado o Test de Fisher y para las cuantitativas la prueba t-students.

La relación del %Adh-ADO con el control de la DM2 se estudió mediante un análisis de regresión logística binaria multivariante. Para comprobar la bondad de ajuste del modelo se realizó la prueba de Hosmer-Lemeshow (calibración).

El valor del %Adh-ADO empleado como referencia para considerar que un paciente tenía una adecuada adherencia fue el 80%. Sin embargo, se realizaron otros dos modelos estadísticos considerando el valor del 70% y 60% del %Adh-ADO.

Por otro lado, se estudió la relación entre el %Adh-ADO y el valor del %HbA1c. Para ello se llevó a cabo un análisis de regresión lineal multivariante. Para estudiar el diagnóstico del modelo obtenido se comprobaron los supuestos de colinealidad, homocedasticidad e independencia de los errores (test de Durbin-Watson). Las variables independientes que no cumplieron los supuestos de linealidad fueron categorizadas. Con el fin de facilitar la comparación de los modelos en función del %Adh-ADO introducido, se mantuvieron las mismas variables aunque no fuesen estadísticamente significativas. Se realizaron los modelos con los %Adh-ADO del 80,70 y 60%.

Objetivo 6: CUM-ADO y relación entre el CPUET-ADO con la Adh-ADO y el control de la DM2.

Se llevó a cabo un estudio de las propiedades psicométricas del cuestionario CUM-ADO. En estas pruebas la unidad de análisis fue el medicamento ADO, es decir, se analizó si cada medicamento ADO era conocido o no por los pacientes. De tal modo, que si un paciente conocía el proceso de uso todos sus medicamentos se podría decir que conocía su estrategia terapéutica para la DM2.

Para evaluar la validez de constructo se realizó un AFPC con rotación Varimax. Para la extracción de factores se consideraron aquellos con auto-valores mayores que 1. Se utilizó el test de esfericidad de Bartlett para garantizar que este método era

aplicable a la muestra del estudio y para comprobar la adecuación de la muestra se utilizó la prueba del test de Kaiser-Meyer-Oklin (KMO). Se consideraron los siguientes intervalos:

- $KMO > 0,90$ Excelente
- $0,80 \geq KMO < 0,90$ Buena
- $0,70 \geq KMO < 0,80$ Normal
- $0,60 \geq KMO < 0,70$ Medio
- $KMO < 0,60$ Insuficiente

La validez de criterio del CUM-ADO se evaluó calculando los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VVP) y el valor predictivo negativo (VVN) en función de la falta de adherencia de los pacientes. Además se tuvo en cuenta el valor de %HbA1c y si tenían controlada la DM2.

La capacidad discriminante de los ítems se evaluó mediante la frecuencia de endose de los ítems.

Respecto a la fiabilidad, la consistencia interna de la escala se evaluó mediante el alfa de Cronbach (α) y se consideró un valor aceptable $\alpha > 0,7^{119}$. Para medir la estabilidad temporal se utilizó el test re-test y para ello se empleó el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Se consideró aceptable un valor de $CCI > 0,8$. También se evaluó la correlación ítem total de la escala, considerando aceptable los valores $> 0,30$.

Para el análisis de las variables predictoras en función del conocimiento de los pacientes se realizó la prueba Chi-cuadrado o test de Fisher (variables cualitativas) y t-Student para muestras independientes (variables cuantitativas). Se consideró $p < 0,05$ para determinar que era estadísticamente significativo.

Se realizó un primer análisis de regresión logística multivariante para evaluar la influencia del CPUET sobre la falta de Adh-ADO y un segundo análisis para evaluar el riesgo de tener falta de control en DM2. Para comprobar la bondad de ajuste del modelo se realizó la prueba de Hosmer-Lemeshow (calibración) y se utilizó el coeficiente R^2 de Cox y Snell para estimar la proporción de la varianza explicada por el modelo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (0057-N-15) (Anexo 1).

Antes de comenzar el estudio, al paciente se le informó verbalmente del objetivo del estudio así como de las obligaciones del investigador y del paciente. Se le informó de que la participación era voluntaria y que podían abandonar el estudio en cualquier momento. Además se le entregó por escrito toda esta información recogida en la “hoja de información al paciente” (Anexo 2).

Una vez concluidas las explicaciones pertinentes y resueltas las posibles dudas, se le pidió que firmase el documento “consentimiento informado” (Anexo 3) para iniciar el estudio.

Resultados



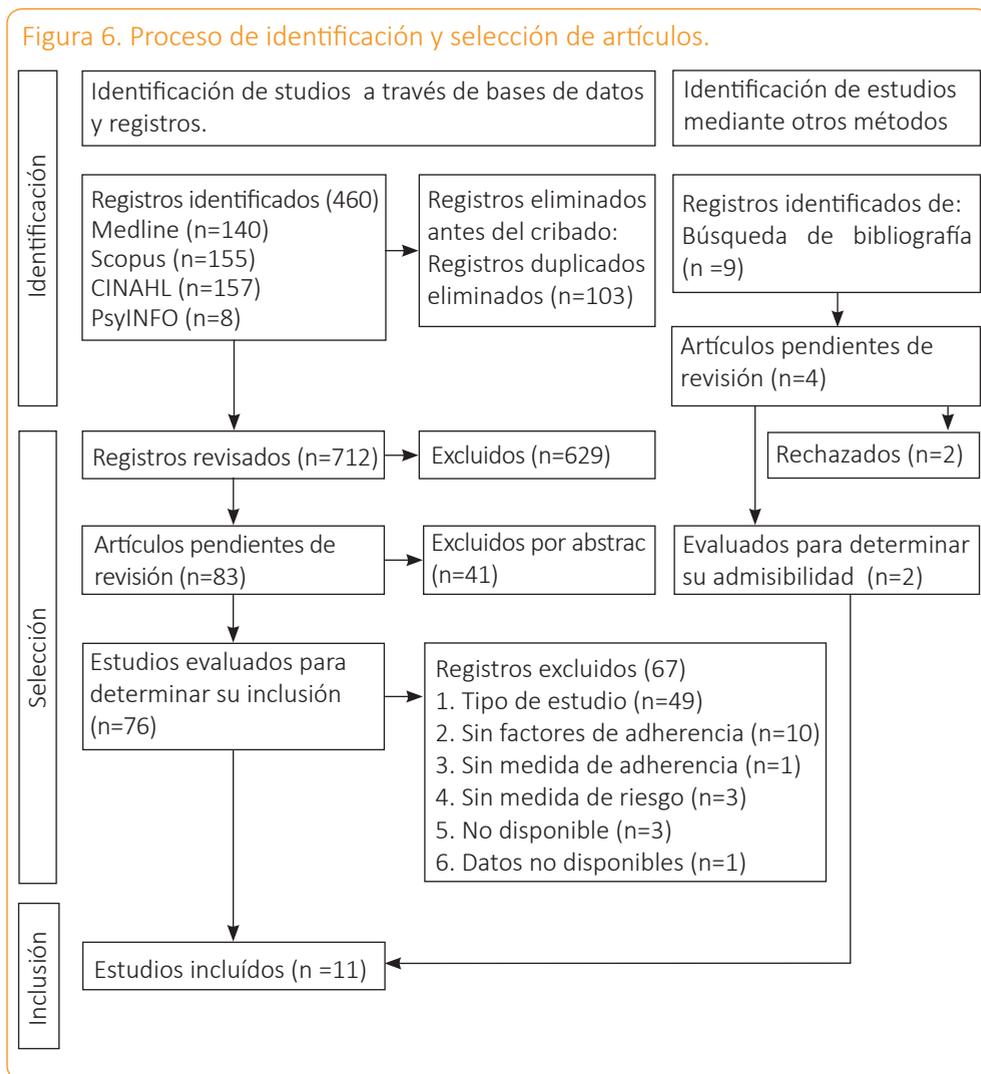
AZUCAR EN
SANGRE

ALTA

RESULTADOS OBJETIVO 1. “Estudiar qué factores pueden influir en la Adh-ADO en el paciente con DM2”.

De los 460 artículos potenciales localizados 11 fueron incluidos en la revisión: dos fueron estudios caso-control y nueve estudios de cohortes, siendo siete de ellos retrospectivos. El coeficiente de acuerdo en la selección de los artículos por parte de los autores fue de Kappa= 94,5 % (p<0,005) (Figura 6).

Figura 6. Proceso de identificación y selección de artículos.



De estos 11 artículos, cuatro se llevaron a cabo en Europa¹²⁰⁻¹²³, cuatro en EEUU¹²⁴⁻¹²⁷ y 3 en Canadá^{128,130}. El porcentaje de falta de adherencia a los ADO osciló entre

20,3% obtenido en el estudio de Flory et al.¹²⁵ y el 48% encontrado en los estudios de Kreyenbuh et al.¹²⁴ y Lunghi et al.^{128,129}. Los métodos de medida de la falta de adherencia fueron variados: PDC^{120,122,127-129} Medication Posesion Ratio o tasa de posesión de medicación (MPR)^{124,126,130} y registros de prescripción electrónica^{121,123,125} (Tabla 6).

Tabla 6. Características de la población de los estudios incluidos.

Autor, Año	País	Diseño estudio	n	Edad (DE)	Sexo (%)	Periodo (años)	Medida ADH	NO-ADH (%)
Kostev K, et al. 2018 ¹²¹	Alemania	CC	12898	63,7 (11,8)	42,8 ¹	3	PE	32,5 ²
Kreyenbuh J, et al. 2010 ¹²⁴	EEUU	CC	22540	55,7 (10,7) ¹	95 ¹	1	MPR	48
McGovern A, et al. 2018 ¹²³	Reino Unido	CR	60327	66,1 (13,8)	58,7	6 ³	PE	68,5 ²
Flory J, et al. 2018 ¹²⁵	EEUU	CR	1259	60,87 (13,0) ¹	30	6	PE	20,3 ²
Lunghi C, et al. 2017 ¹²⁸	Canadá	CR	3106	64 (14,3)	42,5	6	PDC	48
Lunghi C, et al. 2017 ¹²⁹	Canadá	CR	73739	66,01 (12,5)	50,9	7	PDC	48
Tunceli K, et al. 2015 ¹²⁷	EEUU	CR	133449	60,7 (12,6)	51	5	PDC	41
Tunceli K, et al. 2015 ¹²⁰	Reino Unido	CR	6276	65 (51,5)	57	1	PDC	40
Kivimäki M, et al. 2013 ¹²²	Finlandia	CR	412	62	43,4	7	PDC	7,5 ⁴
Axon R, et al. 2016 ¹²⁶	EEUU	CP	740197	61,66 (11,3) ¹	96 ¹	4	MPR	33,3
Simard P, et al. 2016 ¹³⁰	Canadá	CP	160231	67(10)	49	10	MPR	33

No-ADH: falta de adherencia; MPR: Medication posesion Ratio; PDC: Proportion of Days Covered; PE: prescripción electrónica; CR: estudio de cohortes retrospectivo; CP: estudio de cohortes prospectivo; CC: estudios de casos-control; ¹ Datos correspondientes a la población expuesta o casos; ² Medida de persistencia; ³ Años de media en el estudio; ⁴ Tasa de prevalencia

Factores asociados a una mayor falta de adherencia (Tabla 7).

Entre los factores relacionados con los ADO, la dosis o el grupo de medicamento mostraron asociación con la falta de adherencia. Pacientes que tenían pauta mayor dosis de ADO tuvieron mayor riesgo de falta de adherencia¹²⁵. Así una dosis

de metformina >1500mg/día presentó el doble de riesgo de falta de adherencia que una dosis <500mg/día (OR=2,24; CI95%:1,02-4,73). En cuanto al grupo farmacológico de ADO, tener prescrito inhibidores de la alfa-glucosidasa en lugar de biguanidas supuso casi el triple de riesgo de tener falta de Adh-ADO (OR=2,90; CI95%: 2,42-3,47)¹³⁰ (OR=2,45; CI95%:1,98-3,02)¹²³. En los grupos de Meglitidinas, Sulfonilureas e inhibidores DPP-4 también aumentó el riesgo. Sin embargo, en el grupo de las Tiazolidindionas se mostraron resultados contradictorios^{123,130}. El perfil de adherencia del paciente también mostro una fuerte asociación. Aquellos pacientes con un perfil de falta de Adh-ADO al inicio del estudio tuvieron mayor riesgo de no ser adherentes al final del mismo (OR=7,86; CI95%: 6,63-9,33)¹²⁹.

Respecto a las enfermedades concomitantes de los pacientes, aquellos que tenían una o más comorbilidades presentaron mayor riesgo de falta de Adh-ADO^{124,126}. La depresión fue una de las comorbilidades más estudiadas y se asoció a mayor falta de Adh-ADO^{123,124,126,128,129}.

Dentro de los factores sociodemográficos, las razas diferentes a la blanca estuvieron relacionadas con mayor la falta de Adh-ADO^{123,124,126}. Sin embargo, en el estudio de Flory et al.¹²⁵, la raza negra y la raza asiática mostraron menor riesgo de adherencia que la raza blanca (OR=0,53; IC95%:0,32-0,86 y OR=0,41; IC95%: 0,17-0,9 respectivamente). El estado civil del paciente también fue factor de riesgo de mayor falta de Adh-ADO¹²⁶. Cualquier estado civil distinto de “estar casado” supuso un mayor riesgo de no ser adherente. En cuanto al copago, varios autores coincidieron en que a mayor aportación económica por parte del paciente mayor era el riesgo de falta de Adh-ADO^{124,127,130}. Por último, el uso de sustancias de abuso como el alcohol también mostró ser un factor de riesgo^{123,124}.

Factores asociados a una menor falta de adherencia (Tabla 7).

La edad fue uno de los factores más estudiados. En cinco de los estudios incluidos la asociación fue estadísticamente significativa y todos coincidieron en que el riesgo de falta de adherencia disminuía cuando la edad aumentaba. Así mismo, vivir en medio rural^{126,130} tener un nivel socioeconómico bajo¹²⁸ y ser del género masculino^{123,126,127} también fueron factores predictores de menor falta de adherencia.

Por otro lado, cuantos más medicamentos prescritos tenía un paciente menor fue su falta de adherencia^{120,124,127,129,130}. El diagnóstico de esquizofrenia fue un factor protector de la falta de adherencia (OR=0,75 ;IC95 %: 0,70-0,80)¹²⁴. Asimismo sucedió con otros desórdenes mentales (OR=0,62; IC95 %:0,57–0.67)¹³⁰.

Respecto a las complicaciones relacionadas con la DM2 (neuropatía, nefropatía y retinopatía) hubo controversia. En dos de los estudios analizados la presencia de estas complicaciones fue un factor protector de la falta de adherencia (OR= 0,52; IC95 %: 0,33- 0,79)¹²⁸ y (OR= 0,83; IC95 %: 0,72-0,95)¹²⁹. Sin embargo, en otros estudios la presencia de neuropatía se mostró relacionada con mayor falta de adherencia (OR= 1,08; IC95 %:1,04–1,12)¹²³ y (OR= 1,05; IC95 %: 1,01-1,08)¹³⁰.

Mantener la HbA1C en los valores recomendados fue un factor que disminuyó la falta de adherencia, como mostró el estudio de Flory, et al.¹²⁵ en pacientes con valores de A1C ≤ 6,5 (OR= 0,73; IC95 %: 0,59- 0,88).

Por último, cuanto mayor fue el número de consultas del paciente con DM2 al profesional sanitario mejor fue la adherencia^{124,129,130} y el envío de prescripciones por correo electrónico también mostró una disminución del riesgo de falta de adherencia (OR= 0,89; IC95 %: 0,83-0,95)¹²⁴.

Tabla 7. Resumen de los factores asociados a la falta de adherencia a la medicación ADO.

Factores asociados a la Adherencia	Cohortes Retrospectivos		
	Tunceli et al. (USA) ¹²⁷	Tunceli et al. (UK) ¹²⁰	McGovern et al. ¹²³
Edad ^b	<45: 0,33 (0,31-0,33) 45-65:0,60 (0,58-0,61)	<45: 0,54 (0,44-0,67) 45-65:0,81(0,72-0,90)	30- 50: 1,00 [ref] <30: 1,66 (1,46-1,87) 51-60: 0,83 (0,80-0,86) 61-75: 0,76 (0,73-0,78) >75: 0,75 (0,71-0,78)
Sexo ^c	1,14 (1,11-1,17)	0,98 (0,88-1,09)	0,93 (0,91-0,95)
Raza ^d	-	-	1,53 (1,47-1,59) 1,83 (1,73-1,93) 1,29 (1,15-1,45) 1,58 (1,41-1,77)
Copagos ^l	0,72 (0,69-0,75)	-	-
Esquizofrenia/ desorden mental	-	-	1,07 (1,01-1,14)
Sustancias abuso	-	-	1,09 (1,02-1,16)
Depresión ^t	-	-	1,08 (1,04-1,12)

Tabla 7. Resumen de los factores asociados a la falta de adherencia a la medicación ADO (Continuación).

Factores asociados a la Adherencia	Cohortes Retrospectivos		
	Tunceli et al. (USA) ¹²⁷	Tunceli et al. (UK) ¹²⁰	McGovern et al. ¹²³
Complejidad régimen	-	-	1,08 (1,04-1,12) 0,93 (0,90-0,97)
Dosis ADO	0,82 (0,80-0,84)	1,02 (0,89-1,17)	-
ADO prescrito ^m	-	-	1,20 (1,16-1,24) 1,71 (1,64-1,77) 1,43 (1,38-1,49) 1,04 (0,93-1,17) 2,25 (1,97-2,58) 2,45 (1,98-3,02)
>NMP	0,42 (0,41-0,44) 0,67 (0,65-0,70) 0,87(0,84-0,89)	0,70 (0,57-0,87) 0,86 (0,76-0,97)	-
Terapia inicial	0,83 (0,81-0,85)	1,07 (0,94-1,22)	-
Complicaciones de DM2	-	-	1,08 (1,04-1,12)
HbA1c ≤6,5	-	-	42≤x< 50 1,00 [ref] x<42: 1,13 (1,04-1,22) 50≤ x<60 : 0,95 (0,92-1,00) 60≤ x<70: 0,99 (0,95-1,03) 70 ≤ x<100 1,10 (1,06-1,15) ≥100 1,16 (1,10-1,23)
Factores asociados a la Adherencia	Flory et al. ¹²⁵	Lunghi et al. ¹²⁹	Kivimäki et al. ¹²²
Edad ^b	50-65:1,02(0,66- 1,57) ≥65: 1,06 (0,65- 1,72)	45-54 : 0,57(0,40-0,81) 55-64: 0,40(0,28-0,56) 65-74: 0,35(0,24-0,50) 75-84: 0,41(0,24-0,50) >85: 0,31 (0,18-0,53)	1,66 (0,84- 3,29)
Sexo ^c	-	0,89 (0,77-1,02)	-
Raza ^d	0,53 (0,32- 0,86) 0,41 (0,17- 0,9) 0,78 (0,53 1,16)	-	-
Situación laboral ^f	-	-	2,4 (1,37- 4,2) 1,11 (0,62- 1,98)
Medio rural ^g	-	No publicados	-
Nivel socioeconómico ^h	-	0,62 (0,50- 0,78)	-
Comorbilidades ^j	-	-	3,15 (0,92- 10,8)
Esquizofrenia/ desorden mental	-	0,63 (0,46-0,87)	-
Depresión ^t	0,7 (0,44- 1,11)	≤90%: 1,24(1,13-137) <85%: 1,16(1,25-1,18) <80%: 1,17(1,05- 1,30)	2,22 (1,03- 4,78)

Tabla 7. Resumen de los factores asociados a la falta de adherencia a la medicación ADO (Continuación).

Factores asociados a la Adherencia	Flory et al. ¹²⁵	Lunghi et al. ¹²⁹	Kivimäki et al. ¹²²
	Dosis ADO	2,24 (1,02- 4,73) 1,66 (1,13- 2,44)	-
>NMP	-	0,64 (0,49- 0,84)	-
Cambio de terapia inicial	-	0,61 (0,51-0,73) 1,76 (1,03-3,07)	-
Complicaciones de DM2	0,52 (0,33- 0,79)	0,83 (0,72-0,95)	-
HbA1C ≤6,5	0,73 (0,59- 0,88)	-	-
Adherente al inicio	-	7,86 (6,63- 9,33)	-
Obesidad	0,58 (0,41- 0,83)	-	-
nº consultasº	-	1,03 (1,01-1,03)	-
Factores asociados a la Adherencia	Cohortes Prospectivos		
	Axon et al. ¹²⁶	Simard et al. ¹³⁰	
Edad ^b	18-49: 1,00 50-64: 0,78 (0,78-0,79) 65-74: 0,91 (0,90-0,92) >75: 1,09 (1,08-1,10)	45-64: 1,00 65-74: 0,88 (0,85-0,90) 75-85: 0,90 (0,87-0,94)	
Sexo ^c	1,04 (1,02-1,06)	1,02 (1,00-1,03)	
Raza ^d	1,58 (1,57-1,59) 1,34 (1,32-1,35) 1,37 (1,36-1,38)	-	
Estado civil ^e	1,15 (1,14-1,16) 1,15 (1,13-1,16) 1,16 (1,15-1,17) 1,50 (1,38-1,63)	-	
Medio Rural	0,91(0,90- 0,92)	0,89(0,86-0,91)	
Copagos	-	<195: 1,58 (1,48- 1,68) >195-612: 1,80 (1,70- 1,92) 612- 992: 1,87 (1,77- 1,97)	
Comorbilidades ^j	0,86 (0,85- 0,87) 0,91 (0,90- 0,92) 1,09 (1,08- 1,10)	1,06 (0,90- 1,24) 1,05(1,01- 1,08) 1,09 (1,03-1,14) 1,21 (1,05-1,39)	
Esquizofrenia/ desorden mental ^k	-	0,62 (0,57- 0,67)	
Depresión	1,12 (1,11- 1,13)	-	
ADO prescrito			
Sulfonilureas		1,29 (1,25- 1,34)	
Tiazolidindionas	-	0,65 (0,51- 0,82)	
Meglitinidas		1,25 (1,04- 1,51)	
Inh. α-glucosidasa		2,90 (2,42- 3,47)	
NMP	-	0,80 (0,78- 0,82)	
nº consultas	-	1,10(1,07- 1,13)	

Tabla 7. Resumen de los factores asociados a la falta de adherencia a la medicación ADO (Continuación).

Factores asociados a la Adherencia	Casos Control	
	Kostev y Jacob ¹²¹	Kreyenbuh et al. ¹²⁴
Edad ^b	≤ 60: 1,06 (0,92–1,23) 61- 70: 1,05 (0,96- 1,14) 71- 80: 1,00 (0,93- 1,09) >80: 1,03 (0,97- 1,09)	1,00 (0,99–1,00)
Sexo ^c	1,00 (0,95- 1,07)	0,87 (0,74–1,02)
Raza ^d	-	1,37 (1,27-1,48)
Estado civil ^e	-	0,99 (0,93–1,06)
Copagos ^f	-	0,87 (0,81-0,93)
Comorbilidades ^g	-	1,09 (1,03-1,16)
Esquizofrenia/ desorden mental ^k	-	0,75 (0,70-0,80)
Sustancias abuso	-	1,45 (1,28-1,64)
Depresión ^l	1,06 (0,99- 1,07)	1,25 (1,12-1,38)
Complejidad régimen	-	0,98 (0,97-0,99)
>NMP	-	0,12 (0,10-0,14)
Prescripción vía mail	-	0,89 (0,83-0,95)
nº consultas	-	0,99 (0,99-0,99)

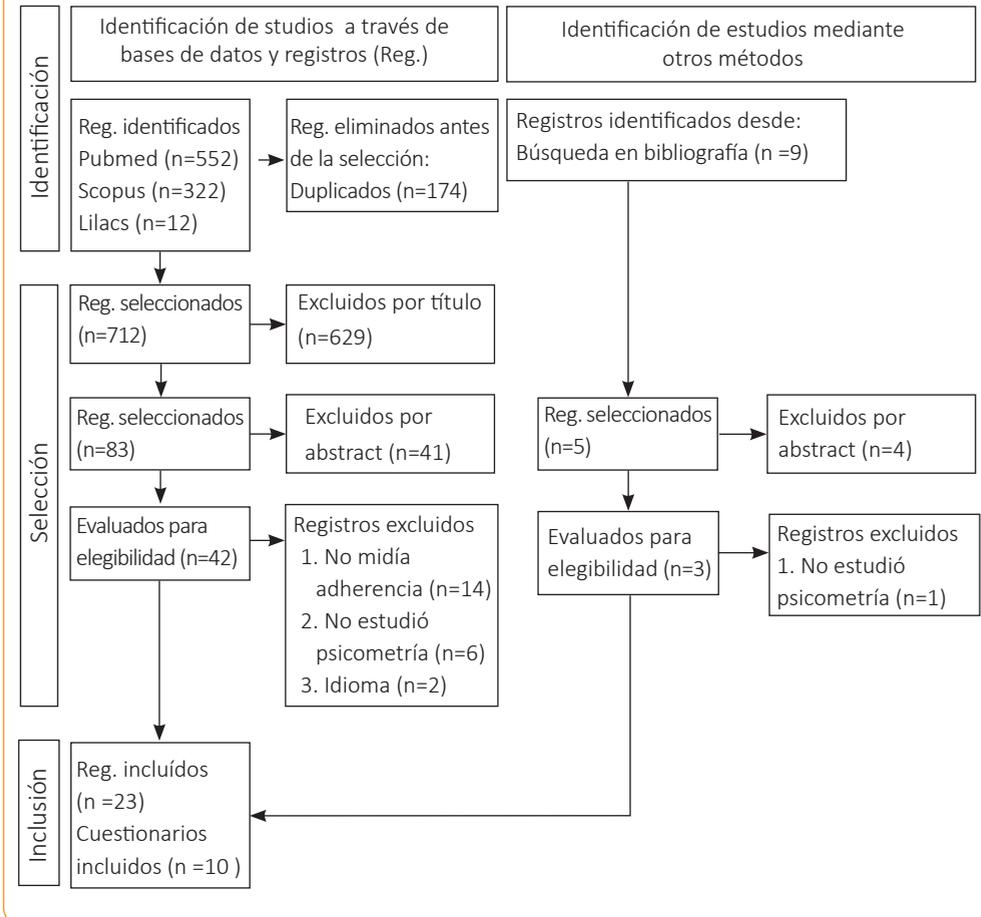
NMP: Número de medicamentos prescritos; ^aHazard Ratio IC95%; ^bOR Mayor Edad/menor edad; ^cOR Masculino/femenino; ^dOR Otras razas /raza blanca; ^eOR Otras situaciones/ Casado; ^fOR Estar Jubilado/No jubilado, valor por separado grupo de hombres (2,4) y mujeres (1,11); ^gOR Vivir medio rural/medio urbano; ^hOR Nivel socioeconómico bajo/alto; ⁱOR Tener copago /sin copago en dólares; ^jOR tener comorbilidades/no tener; ^kOR tener esquizofrenia-desorden mental/no tener; ^lOR Tener depresión/no tener; ^mOR respecto a biguanidas; ^oOR Mayor número de visitas al médico/no visitas ; ¹OR Tener complicaciones DM2/no tener (1,05 neuropatía, 1,09 Gota, Infección viral 1,21).

RESULTADOS OBJETIVO 2. “Estudiar qué factores pueden influir en la Adh-ADO en el paciente con DM2”.

Un total de 886 artículos potenciales fueron localizados en las tres bases de datos consultadas. Tras el proceso de selección 23 artículos fueron incluidos en la revisión (Figura 7). El acuerdo entre los revisores fue de $\kappa=0,869$ ($p<0,05$).

Estos 23 artículos estudiaron 10 cuestionarios de medida de la adherencia al tratamiento ADO en pacientes con DM2 validados en 14 países distintos. Cuatro cuestionarios fueron

Figura 7. Proceso de identificación y selección de artículos.



validados a varios idiomas: “8-item Self-Reported Medication Adherence Measure” (MMAS-8)^{131,136}, “Adherence to Refills and Medications Scale” (ARMS)^{107,108,110-112}, “Escala de Adherencia al Tratamiento de la DM2-Versión III” (EATDM-III)^{137,138} y “Malaysian Medication Adherence Scale” (MALMAS)^{139,140}. El número de ítems de los cuestionarios osciló entre 4 en el Morisky Green Leveane (MGL)¹⁴¹ y 68 en el Adherence Scale Culig’s (ASC)¹⁴². El tamaño de muestra (N) varió entre los 500 pacientes en el estudio de Ayoub, et al.¹⁴³ y los 90 en el estudio de Boas et al.¹⁴⁴ (Tabla 8).

Tabla 8. Características de la población de los estudios incluidos RSL.

Cuestionario	Autor, año	N	País	% Mujer	Edad(años)
ARMS	^c Kripalani, et al., 2009 ¹⁰⁷	435	EEUU	55,6	63,7 ± 10,3
	Mayberry, et al.,2013 ¹⁰⁸	314	EEUU	64,7	51,8 ± 11,7
	Kim, et al., 2016 ¹¹¹	304	Corea	61,2	57,4 ± 12,3
	^c Gökdoğan, et al.2017 ¹¹⁰	100	Turquía	61,0	63,3 ± 9,4
	Alammari, et al.,2021 ¹¹²	232	Turquía	30,2	^d
MMAS-8	Sakthong, et al., 2009 ¹³¹	303	Tailandia	71,0	61,1 ± 11,4
	Al-Qazaz, et al.,2010 ¹³²	175	Malasia	53,7	60,56 ± 9,2
	Lee, et al.,2013 ¹³³	317	Corea	38,5	59,3 ± 11,2
	Tandon, et al., 2015 ¹³⁴	154	África	73,0	57,5 ± 10,0
	Ashur, et al., 2015 ¹³⁵	103	Arabia	68,9	52,7 ± 8,6
	Martínez-P, et al., 2021 ¹³⁶	232	España	41,8	65,4 (23-85)
MGL	Wang, et al., 2012 ¹⁴¹	294	Singapur	47,6	58,0 ± 9,0
EATDM-III	^b Urzúa, et al., 2015 ¹³⁷	274	Chile	58,8	59 ± 11,4
	Demirtas, et al,2017 ¹³⁸	350	Turquía	74,6	59,0 ± 10,3
MAT_OAD	Boas G-V,et al.,2016 ¹⁴⁴	90	Brasil	67,8	60± 8,0
	^a Díaz-Romero,et al.,2004 ¹⁴⁵	81	México	100	31,,3 ± 5,6
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ¹³⁹	136	Malasia	53,7	58,1 ± 10,2
	Lai, et al., 2020 ¹⁴⁰	100	Malasia	48,0	64,0(59–71)
ATTA	Prado-A,et al.,2009 ¹⁴⁶	407	México	62,2	57,7 ± 9,6
ASC	Momirovic, et al.,2016 ¹⁴²	225	Croacia	-	-
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ¹⁴³	500	Líbano	59,8	59, ±10,7
	Mallah et al., 2019 ¹⁴⁷	300	Líbano	57,0	57.9 ± 1172
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ¹⁴⁸	495	Líbano	46,3	57,2 ±10,8

ARMS: Adherence to Refills and Medications Scale; MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; MGL: Morisky Green Leveane; EATDM-III: escala de adherencia al tratamiento de la DM2-Versión III;MAT-OAD: Medida de Adhesión a los Tratamientos antidiabéticos orales; MALMAS: Malaysian Medication Adherence Scale; ATTA: Attitude toward Treatment Adherence; ASC: Adherence Scale Culig's; DMAS-7:Diabetes medication adherence scale; MyMAAT: Malaysia Medication Adherence Assessment Tool. ^aPoblación con DM2 en estado de embarazo; ^bPoblación incluida con DM1 y DM2; ^cPoblación con enfermedades crónicas, entre ellas se estudia a pacientes con DM2. ^del 65.2 % de la población de estudio tiene más de 50 años.

Validez

En todos los estudios se realizó algún tipo de prueba para evaluar la validez. La validez de contenido fue estudiada por algunos autores a través de un panel de expertos^{107,111,145,146} y en dos de los estudios mediante del análisis factorial

Tabla 9. Validez de los cuestionarios incluidos en la RSL.

	Autor, año	Constructo			Criterio		Grupos conocidos			
		N.I.	F ^c	VTE (%)	VC ^a	%HbA1c	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
ARMS	Kripalani, et al., 2009 ¹⁰⁷	12	2	45,4	MGL; $\rho=-0,65$ CMG; $\rho=0,32$	–	–	–	–	–
	Mayberry, et al., 2013 ¹⁰⁸	11	2	65	SDSCA; $\rho=0,52$	$p<0,01$	–	–	–	–
	Kim, et al., 2016 ¹¹¹	12	3	54,7	MMAS-K; $r=-0,698$	$p<0,05^d$	–	–	–	–
	Gökdoğan, et al., 2017 ¹¹⁰	7	2	59,4	–	–	–	–	–	–
	Alammari, et al., 2021 ¹¹²	12	2	100	–	–	–	–	–	–
MMAS-8	Sakthong, et al., 2009 ¹³¹	8	3	57,4	MGL3; $r=0,77$ MA-VAS; $r=0,57$	–	51,0	64,0	71,0	43,0
	Al-Qazaz, et al., 2010 ¹³²	8	–	–	MGL; $r=0,79$	$p<0,01$	77,6	45,4	46,8	76,6
	Lee, et al., 2013 ¹³³	8	3	62,4	MGL; $r=0,88$	$p<0,01$	48,6	68,8	69,7	47,6
	Tandon, et al., 2015 ¹³⁴	8	–	–	MGL; $r=0,68$	$p<0,05$	75,0	48,4	56,8	68,2
	Ashur, et al., 2015 ¹³⁵	8	–	–	–	$p<0,05$	63,9	82,3	94,8	31,1
	Martínez-P, et al., 2021 ¹³⁶	8	3	50,7	–	–	–	–	–	–
MGL	Wang, et al., 2012 ¹⁴¹	4	1	48,8	–	$p<0,05$	–	–	–	–

confirmatorio^{110,133}. Por su parte, la validez de constructo se estudió en todos los casos mediante análisis factorial de componentes principales. El número de factores obtenido fue muy diverso y dependió del número de preguntas que tenía el cuestionario. La varianza total explicada (VTE) varió entre el 45,4 %¹⁰⁷ y el 100%¹¹² (Tabla 9).

En 14 de los 23 estudios se estudió la validez convergente mediante un cuestionario previamente validado. Por otro lado, en 12 de los 23 trabajos se estudió la validez de grupos conocidos. La versión malaya del MALMAS¹⁴⁰ fue la que mostró una mayor

Tabla 9. Validez de los cuestionarios incluidos en la RSL. (continuación)

	Autor, año	Constructo			Criterio		Grupos conocidos			
		N.I.	F ^c	VTE (%)	VC ^a	%HbA1c	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
EATDM-III	Urzúa, et al., 2015 ¹³⁷	36	6	54,0	–	–	–	–	–	–
	Demirtas, et al., 2017 ¹³⁸	30	7	47,4	ATTA; r= 0,31	–	–	–	–	–
MAT_OAD	Boas G-V, et al., 2016 ¹⁴⁴	7	–	–	MAT	p< 0,05	84,0	70,0	–	–
	Díaz-Romero, et al., 2004 ¹⁴⁵	16	6	78,3	–	p< 0,05	77,0	48,0	73,0	54,0
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ¹³⁹	8	–	–	MMAS-8; ρ=0,715	p< 0,05	88,9	29,6	31,7	87,9
	Lai, et al., 2020 ¹⁴⁰	8	–	–	MMAS-8; ρ=0,78	p< 0,01	92,0	32,8	37,1	90,5
ATTA	Prado-A, et al., 2009 ¹⁴⁶	11	6	77,5	MMAS-8; ρ=0,71	p< 0,05	57,2	51,1	30,4	76,5
ASC	Momirovic, et al., 2016 ¹⁴²	68	12	58	–	–	–	–	–	–
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ¹⁴³	7	3	62,9	LMAS14; ρ=0,69 AUC=0,62 (CI: 0,574–0,676)	–	70,4	51,5	74,0	47,0
	Mallah et al., 2019 ¹⁴⁷	7	–	–	LMAS14; ρ=0,85 ICC=0,67 AUC=0,67	–	64,8	43,0	–	–
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ¹⁴⁸	12	2	61,8	SEAMS; ρ=0,44 HbA1c ^a ; MPR ^a	–	72,9	43	49,4	67,6

N.I.: Número de ítems; F: Factores extraídos; ^a significación estadística p<0,001; ^bsignificación estadística p<0,05; ^cEn todos los análisis factoriales se consideraron las preguntas con un eigenvalue>1; ρ: coeficiente de correlación Rho de Spearman con p<0,001 ; r: coeficiente de correlación de Pearson p<0,001 ; CMG:cumulative medication gap, método de medida de adherencia con la retirada de medicamentos; MA-VAS: método visual de medida de la adherencia; ^dtest deFisher's: (ARMS-K = 12)vs.(ARMS-K >12), S: sensibilidad; E:especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

sensibilidad (S=92,0 %) y mayor valor predictivo negativo (VPN= 90,5 %). Por su parte, la versión arábiga del MMAS-8¹³⁵ mostró mayor especificidad (E=82,3 %) y mayor valor predictivo positivo (VPP= 94,8 %) (Tabla 9).

Tabla 10. Fiabilidad de los cuestionarios incluidos en la RSL.

	Autor, año	Medidas de Fiabilidad		
		Homogeneidad		Estabilidad temporal
		Consistencia Interna (α)	C. ítem-total	Test Re-test
ARMS	Kripalani, et al., 2009 ¹⁰⁷	0,81	0,35-0,58	$\rho = 0,69^a$
	Mayberry, et al., 2013 ¹⁰⁸	0,86	0,41-0,66	–
	Kim, et al., 2016 ¹¹¹	0,80	0,28- 0,49	–
	Gökdoğan, et al. 2017 ¹¹⁰	0,75	0,32-0,59*	ICC=0,80 ^e
	Alammari, et al., 2021 ¹¹²	0,82	0,22-0,62	ICC=0,97 ^e
MMAS-8	Sakthong, et al., 2009 ¹³¹	0,61	–	ICC=0,83 ^a
	Al-Qazaz, et al., 2010 ¹³²	0,67	0,28-0,45	$\rho = 0,816^a$
	Lee, et al., 2013 ¹³³	0,66	0,23-0,66	ICC=0,79 ^a
	Tandon, et al., 2015 ¹³⁴	0,47	0,06-0,38	–
	Ashur, et al., 2015 ¹³⁵	0,70	0,34–0,51	$\rho = 0,65^e$
	Martínez-P. et al., 2021 ¹³⁶	0,40	0,72 -0,46	ICC=0,72 (IC95%:0,564- 0,823) ^b
MGL	Wang, et al., 2012 ¹⁴¹	0,62	0,59 – 0,69	–
EATDM-III	^b Urzúa, et al., 2015 ¹³⁷	0,87	0,23-0,55	–
	Demirtas, et al, 2017 ¹³⁸	0,77	0,21-0,44	$r^2=0,99^a$
MAT_OAD	Boas G-V, et al., 2016 ¹⁴⁴	0,84	0,38- 0,77	–
	Díaz-Romero, et al., 2004 ¹⁴⁵	0,90	–	$p = 0,95^d$
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ¹³⁹	0,56	–	$\rho = 0,41^a$
	Lai, et al., 2020 ¹⁴⁰	0,65	0,18-0,50	c
ATTA	Prado-A, et al., 2009 ¹⁴⁶	0,74	0,57-0,90	–
ASC	Momirovic, et al., 2016 ¹⁴²	0,94	–	–
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ¹⁴³	0,61	0,72-0,82	–
	Mallah et al., 2019 ¹⁴⁷	0,63	–	–
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ¹⁴⁸	0,91	0,26 - 0,73	ICC=0,97 (95% IC 0,93-0,98)

^asignificación estadística $p < 0,001$; ^bsignificación estadística $p < 0,05$; α : alfa de Cronbach; ρ : coeficiente de correlación Rho de Spearman con $p < 0,001$; r: coeficiente de correlación de Pearson $p < 0,001$; CMG: cumulative medication GAP, método de medida de adherencia con la retirada de medicamentos; MA-VAS: método visual de medida de la adherencia; c: no hubo diferencias significativas; ^d Análisis de la varianza; ^e no hay datos de intervalo de confianza (IC) o significación estadística.

Fiabilidad

Todos los estudios incluidos presentaron medidas de fiabilidad. La homogeneidad fue medida en todos los casos mediante consistencia interna (alfa de Cronbach), aunque en muchos casos también se aportaron datos de correlación ítem-total de la escala. El valor más bajo de α correspondió a la versión española del MMAS-8 ($\alpha=0,40$)¹³⁶ y el más alto al cuestionario ASC el ($\alpha=0,94$)¹⁴² (Tabla 10).

La estabilidad temporal (test-retest) se llevó a cabo en 13 de los 23 estudios. Se realizó principalmente mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI). En todos estos casos el CCI estuvo por encima de 0,7. También se empleó el coeficiente de Spearman-Brown. En estos casos, la correlación fue moderada. (Tabla 10).

CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA PARA EL RESTO DE OBJETIVOS

Se incluyeron 107 pacientes en el estudio. La edad media fue 70,5 (DE:9,7) años y el 54,2% (58) fueron hombres. La media de años con diagnóstico de DM2 fue de 10 años (DE:7,0). Del total de los pacientes, 85 (79,4%) tuvieron controlada la DM2 con un valor medio de %HbA1c de 6,5% (DE=0,6), y los otros 22 pacientes (20,6%) no tuvieron controlada la DM2 con un valor medio de %HbA1c de 8.1% (DE=1,4%). Independientemente del punto de corte considerado, el porcentaje de falta de Adh-ADO fue mayor en los pacientes que tuvieron mal control de la DM2 respecto a aquellos que tuvieron buen control. Otras diferencias entre los pacientes con buen control y mal control de DM2 fueron la edad ($p=0,001$), la obesidad ($p=0,009$) y la HTA ($p=0,041$) (Tabla 11).

RESULTADOS OBJETIVO 3. Validez y la fiabilidad del ARMS, y Adh-ARMS

Como resultado de la medida de la Adh-ADO en la muestra con el ARMS-e, se obtuvo una puntuación media de 12,88 (D,E: 1,9) puntos. El 33,6% de los pacientes obtuvo una puntuación de 11 y, por tanto, fueron considerados pacientes adherentes a su tratamiento ADO.

Tabla 11. Caracterización de la muestra del estudio

	Total (N=107)	DM2		p-Valor
		Control 85 (79.4%)	No Control 22 (20.6%)	
HbA1c (%); media (DE)	6.8 (1.0)	6.5 (0.6)	8.1(1.4)	0.000
Edad; media (DE)	70.5(9.7)	72.5(9.4)	64.6 (8.7)	0.001
Sexo; n (%)				
Hombre	58 (54.2)	43 (50.6)	15 (68.2)	0.140
Mujer	49 (45.8)	42 (49.4)	7 (31.8)	
IMC; media (DE)	28.80 (4.0)	28.52(3.6)	29.90 (5.3)	0.153
ICC; media (DE)	1.09 (0.1)	1.09 (0.1)	1.07 (0.1)	0.472
Obesidad; n (%)				
Normopeso	20 (18.7)	15 (17.6)	5 (22.7)	0.009
Sobrepeso	48 (44.9)	41 (48.2)	7 (31.8)	
Obesidad tipo I	32 (29.9)	27 (31.8)	5 (22.7)	
Obesidad tipo II	6 (5.6)	2 (2.4)	4 (18.2)	
Obesidad tipo III	1 (0.9)	0	1(4.5)	
Obesidad abdominal; n (%)				
No	5 (4.7)	3 (3.5)	2 (9.1)	0.271
Sí	102 (95.3)	82 (96.5)	20 (90.9)	
Nivel de Estudios; n (%)				
Ninguno	18 (16.8)	17 (20)	1 (4.5)	0.060
Básicos	53 (49.5)	44 (51.8)	9 (40.9)	
Bachillerato/FP	27 (25.2)	17 (20.9)	10 (45.5)	
Universitarios	9(8.4)	7 (7.8)	2 (9.3)	
Hábito tabáquico; n (%)				
No Fumador	94 (87.9)	77 (96.6)	17 (77.1)	0.088
Fumador	13 (12.1)	8(9.4)	5 (22.7)	
Alcohol; n (%)				
No	49 (45.8)	39 (45.9)	10(45.5)	0.586
≤60g/mes	27 (25.2)	23 (27.1)	4 (18.2)	
>60g/mes	31 (29)	23 (27.1)	8 (36.4)	
Vivir Acompañado; n (%)				
No	28 (26.2)	24 (28.2)	4 (18.2)	0.339
Sí	79 (73.8)	61 (71.8)	18 (81.8)	
Antecedentes familiares; n (%)				
No	43 (40.2)	35 (41.2)	8 (36.4)	0.682
Sí	64 (59.8)	50 (58.8)	14 (63.6)	
HTA; n (%)				
No	30 (28.0)	20 (23.5)	10 (45.5)	0.041
Sí	77 (72.0)	65 (76.5)	12 (54.5)	
Dislipemia; n (%)				
No	48 (44.9)	39 (45.9)	9 (40.9)	0.676
Sí	59 (55.1)	46 (54.1)	13 (59.1)	

Tabla 11. Caracterización de la muestra del estudio (continuación)

Depresión; n (%)	No	99 (92.5)	78 (91.8)	21 (95.5)	0.558
	Sí	8 (7.5)	7 (8.2)	1 (4.5)	
Insuficiencia cardiaca; n (%)	No	99 (92.5)	77 (90.6)	22 (100)	0.135
	Sí	8 (7.5)	8 (9.4)	0	
Arritmias; n (%)	No	83 (77.6)	64 (75.3)	19(86.4)	0.267
	Sí	24 (22.4)	21 (24.7)	3 (13.6)	
Infarto de Miocardio; n (%)	No	103 (96.3)	81 (95.3)	22(100)	0.300
	Sí	4 (3.7)	4 (4.7)	0	
Angina de pecho; n (%)	No	104 (97.2)	82 (96.5)	22 (100)	0.371
	Sí	3 (2.8)	3 (3.5)	0	
Ictus; n (%)	No	104 (97.2)	82 (96.5)	22 (100)	0.371
	Sí	3 (2.8)	3 (3.5)	0	
IVP; n (%)	No	92 (86.0)	74 (87.5)	18 (81.8)	0.528
	Sí	15 (14)	11 (12.9)	4 (18.2)	
Retinopatía; n (%)	No	107 (100.0)	85 (100)	22 (100)	*
	Sí	0	0	0	
Nefropatía; n (%)	No	104 (97.2)	82 (96.5)	22 (100)	0.371
	Sí	3 (2.8)	3 (3.5)	0	
Neuropatía (Pie diabético); n (%)	No	99 (92.5)	80 (94.1)	19 (86.4)	0.218
	Sí	8 (7.5)	5 (5.9)	3 (13.6)	
NMT; media (DE)		5.4 (2.8)	5.5 (2.8)	4.8 (2.2)	0.157
NADO; media (DE)		1.5 (0.7)	1.4 (0.7)	1.7 (0.6)	0.081
Años con DM2; media (DE)		10.1 (7.0)	10.2 (7.3)	9.6 (5.7)	0.678
MMS Total; media (DE)		1158.36 (1207.57)	1090.51 (1244.79)	1420.50 (1035.34)	0.210
Nivel AF	Bajo/inactivo	45 (42.1)	38 (44.7)	7 (31.8)	0.491
	Moderado	56 (52.3)	42 (49.4)	14 (63.6)	
	Alto	6 (5.6)	5 (5.9)	1 (4.5)	

*No hubo pacientes en una de las categorías; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; IVP: insuficiencia venosa periférica; NMT: número de medicamentos totales; MT: medicamentos; NADO: número de medicamentos antidiabéticos orales; MMS: MET (unidad de medida metabólica) por minutos y semana; Nivel AF: nivel de actividad física.

Validez del ARMS-e

La frecuencia de endose y la correlación ítem-total se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Frecuencias de endose de los ítems y correlación ítem total del cuestionario ARMS-e

	n (%)				CIT
	N	AV	CS	S	
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?	69 (64,5)	38 (35,5)	-	-	0,428
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?	96 (89,7)	11(10,3)	-	-	0,199
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?	103 (96,3)	4 (3,7)	-	-	0,415
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?	102 (95,3)	5 (4,7)	-	-	0,415
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?	96 (89,7)	9 (8,2)	-	2 (1,9)	0,398
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?	104 (97,2)	2 (1,9)	1 (0,9)	-	0,447
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?	105 (98,1)	2 (1,9)	-	-	0,425
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?	82 (76,6)	25 (23,4)	-	-	0,358
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?	100 (93,5)	7 (6,5)	-	-	0,431
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?	100 (93,5)	7 (6,5)	-	-	0,399
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?	107 (100,0)	-	-	-	0,431
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?	13 (12,1)	10 (9,6)	24 (24,4)	60 (56,1)	0,447

N: Nunca; AV: Algunas veces; CS: Casi siempre; S: Siempre; CIT: Correlación Ítem-Total de la escala.

El AFPC extrajo 4 factores: el factor 1 incluyó los ítems 1, 5, 8 y 10, que hicieron referencia al olvido de tomar la medicación; el factor 2 agrupó a los ítems 3 y 4, relacionados con no tener medicación; el factor 3 incluyó los ítems 2, 7 y 12 relativos a una falta de adherencia voluntaria; y el factor 4 incluyó los ítems 6 y 9 relacionados con el autocuidado del paciente. La pregunta 11 fue eliminada del análisis debido a que no tuvo variabilidad en sus respuestas. La varianza total explicada (VTE) por los 4 factores fue del 57,49%. El KMO fue de 0,514 y la prueba de esfericidad de Bartlett fue estadísticamente significativa ($p < 0,000$).

La validez de criterio concurrente, que fue evaluada frente al registro de dispensaciones electrónicas, no fue estadísticamente significativa ($\kappa = -0,009$; $p = 0,860$).

Respecto a la validez de criterio predictiva del cuestionario los valores obtenidos fueron $S = 35,3\%$, $E = 72,7\%$, $VVP = 83,3\%$ y $VPN = 22,53\%$. Estos valores se calcularon a partir de la tabla 13.

Tabla 13. Relación entre Adh-ADO medida con ARMS-e y el control de DM2.

	Controlados (%)	No controlados (%)	Total
AdhARMS-e	30 (35,3)	6 (27,3)	36 (33,6)
NoAdh_ARMS-e	55 (64,7)	16 (72,7)	71 (64,4)
Total	85 (100)	22 (100)	107 (100)

Chi cuadrado: $\chi = 0,504$; $p = 0,329$

Fiabilidad del ARMS-e

Desde el punto de vista de fiabilidad, el alfa de Cronbach del total de la escala fue de 0,428. La correlación ítem-total fue mayor a 0,30 en todas las preguntas a excepción de la pregunta 2 (0,199). Respecto a la estabilidad temporal, el coeficiente kappa fue de 0,627 ($p > 0,001$).

Relación ARMS-e y control de la DM2

La regresión logística binaria multivariante mostró que no hubo relación estadísticamente significativa entre la Adh-ARMS y el control de la DM2. Sin embargo, otras variables de ajuste si se relacionaron con un mayor riesgo de falta de control de la DM2 como fue el caso de la edad, la obesidad abdominal, la HTA o tomar 2-3 ADOS (tabla 14).

Tabla 14. Riesgo de tener la DM2 no controlada calculado a través del análisis de regresión logística multivariante.

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Adh-ARMS-e				
No	1		1	
Sí	0,688	0,243-1,942	0,573	0,145-2,265
Edad	0,920	0,872 - 0,971	0,886	0,818-0,959
Estudios				
Ninguno	1		1	
Básicos	3,477	0,409 - 29,568	2,630	0,222-31,205
Bach/FP/Univ	8,500	1,008 - 71,706	5,832	0,484-70,286
Obesidad Abd.				
No	1		1	
Sí	0,366	0,057- 2,338	0,037	0,003-0,575
HTA				
No	1		1	
Sí	0,394	0,149 - 1,042	0,172	0,042-0,709
NMT				
≤3 MT	1		1	
>3 MT	0,891	0,737 - 1,077	3,209	0,537-19,183
NADO				
1 ADO	1		1	
2-3 ADOs	3,606	1,305 - 9,964	7,077	1,654-30,275
>3 ADOs	2,181	0,381 - 12,540	4,647	0,509-19,183

Bach/FP/Univ: estudios de bachillerato, formación profesional o universitaria; Obesidad Abd: Obesidad abdominal; HTA: Hipertensión arterial; NMT: Número de medicamentos totales; NADO: Número de antiabéticos orales.

R² Cox y Snell = 0,253; R² Nagelkerke: R²=0,397; Hosmer-Lemeshow: χ^2 =2,108; p=0,978.

Relación ARMS-e y %HbA1C.

La regresión lineal multivariante no mostró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (Tabla 15).

Tabla 15. Riesgo de aumento del %HbA1c.

	Regresión lineal simple			Regresión lineal múltiple					
	β	p-valor	R ²	β	p-valor	Colinealidad		R ²	DW
						Tol	FIV		
Adh_ARMS-e									
Adh	1			1					
No Adh	0,258	0,229	0,014	0,114	0,578	0,937	1,067		
Estudios									
Ninguno	1			-	-	-	-		
Básicos	0'170	0,553							
Bach/FP/Univ	0,358	0,239	0,014						
HTA									
No	1								
Sí	-0,200	0,371	0,008	-0,294	0,179	0,906	1,104		
Dislipemias									
No	1								
Sí	0,354	0,082	0,029	0,255	0,193	0,936	1,068		
Obesidad Abd.									
No	1			-	-	-	-		
Sí	0,436	0,365	0,008					0,14	1,762
AF									
Bajo/inactivo	1			1					
Moderado	0,204	0,335		0,190	0,339	0,898	1,114		
Alto	0,167	0,716	0,009	0,332	0,434	0,928	1,078		
H. Tabáquico									
No fumador	0,226	0,300		-	-	-	-		
Fumador	0,103	0,754	0,010						
Alcohol									
No consume	1			-	-	-	-		
≤60g /mes	0,169	0,504							
>60g /mes	0,070	0,774	0,040						
NADO	0,576	0,000	0,151	0,542	0,000	0,944	1,059		
NMT	-0,009	0,816	0,001	-	-	-	-		

Bach/FP/Univ: estudios de bachillerato, formación profesional o universitaria; Obesidad Abd: Obesidad abdominal; HTA: Hipertensión arterial; AF: Nivel de actividad física; H. Tabáquico: Hábito tabáquico; NMT: Número de medicamentos totales; NADO: Número de antiabéticos orales. Tol: Tolerancia; FIV: Factor de inflación de la varianza; DW: Estadístico de Durbin-Watson.

RESULTADOS OBJETIVO 4. Relación entre ambos métodos de medida de adherencia.

No existió acuerdo entre ambos métodos de medida (tabla 16).

Tabla 16. Acuerdo entre los métodos de medida de la Adh-ADO.

		Adh-ARMS, n (%)		Kappa (p-valor)	
		Adherente	No Adherente		
Adh-SPE	Adh80%; n(%)				-0,009 (0,860)
	Adherente		31 (86,1)	62 (87,3)	
	No adherente		5 (13,9)	9 (12,7)	
	Adh70%; n(%)				0,011 (0,798)
	Adherente		33 (91,7)	64 (90,1)	
	No adherente		3 (8,3)	7 (9,9)	
	Adh60%; n(%)				0,010 (0,709)
	Adherente		35 (97,2)	68 (95,8)	
	No adherente		1 (2,8)	3 (4,2)	

Adh-SPE: Adherencia medida mediante del registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica; Adh80%: Se consideró adherente al tratamiento ADO si retiraba al menos el 80% de cada uno de los medicamentos que tuviera prescritos para la DM2; Adh70%: Se consideró adherente al tratamiento ADO si retiraba al menos el 70% de cada uno de los medicamentos que tuviera prescritos para la DM2; Adh60%: Se consideró adherente al tratamiento ADO si retiraba al menos el 60% de cada uno de los medicamentos que tuviera prescritos para la DM2; Adh-ARMS: Adherencia medida mediante el cuestionario ARMS.

RESULTADOS OBJETIVO 5. Relación entre Adh-SPE y el control de DM2.

La falta de Adh-ADO del total de la muestra fue del 13,1% cuando se consideró que el paciente era adherente al tratamiento ADO si retiraba al menos el 80% de cada uno de los medicamentos que tuviera prescritos para la DM2 (Adh-ADO \geq 80%) , del 9,3% si se retiraba al menos el 70% (Adh-ADO \geq 70%) y del 3,7% si se retiraba el 60% (Adh-ADO \geq 60%). De los pacientes que no tenían controlada la DM2, la falta de Adh-ADO fue del 13,6%, 18,2% y 22,7% según el punto de corte Adh-ADO \geq 80%, 70% y 60% respectivamente. Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en el Adh-ADO \geq 60% (p=0,027) (Tabla 17).

En el análisis de regresión logística binaria bivalente no se encontró asociación entre la falta de Adh-ADO con el punto de corte %Adh-ADO \geq 80 ni con el 70%. Sin embargo, se halló asociación con el punto de corte de %Adh-ADO \geq 60% (OR:13,263; IC95%:1,307-134,597). De las variables dependientes tan solo se observó asociación con la edad (OR: 0,920; IC95%: 0,872- 0,971) (Tabla 18).

Tabla 17. Relación entre el control de la DM2 y los diferentes puntos de corte de la Adh- ADO obtenida a través de los registros de dispensaciones.

		Total (N=107)	DM2		p-Valor
			Control 85 (79,4%)	No Control 22 (20,6%)	
Adh-SPE	Adh-ADO≥80%; n(%)				
	No Adherente	14 (13,1)	9 (19,6)	5 (22,7)	0,127
	Adherente	93 (86,9)	76 (89,4)	17 (77,3)	
	Adh-ADO≥70%; n(%)				
	No Adherente	10 (9,3)	6 (7,1)	4 (18,2)	0,120
	Adherente	97 (90,7)	79 (92,9)	18 (81,8)	
Adh-ADO≥60%; n(%)					
No Adherente	4 (3,7)	1 (1,2)	3 (13,6)	0,027	
Adherente	103 (96,3)	84 (98,8)	19 (86,4)		

Adh80%: porcentaje de adherencia cuando se retira al menos el 80% del medicamento ADO.

Adh70%: porcentaje de adherencia cuando se retira al menos el 70% del medicamento ADO.

Adh60%: porcentaje de adherencia cuando se retira al menos el 60% del medicamento ADO.

Tabla 18. Riesgo de tener la DM2 no controlada.

	OR Cruda	IC 95%		OR Cruda	IC 95%
Sexo			C. Alcohol		
Hombre	1		No consume	1	
Mujer	0,478	0,177-1,289	≤60g etanol/mes	0,678	0,191-2,412
Edad	0,920	0,872-0,971	>60g etanol/mes	1,357	0,469-3,927
Obesidad			V. Acompañado		
Normopeso	1		No	1	
Sobrepeso	0,512	0,141-1,863	Sí	1,770	0,543-5,773
Obesidad	1,034	0,299-3,580	Ant. familiares		
Obesidad Abd.			No	1	
No	1		Sí	1,225	0,464-3,232
Sí	0,366	0,057-2,338	Comorbilidades		
N. Estudios			No	1	
Ninguno	1		Sí	0,752	0,471-1,202
Básicos	3,477	0,409-29,568	HTA		
Bach/FP/Univ	8,500	1,008-71,706	No	1	
H. tabáquico			Sí	0,394	0,149-1,042
No fumador	1		Dislipemia		
Fumador	0,352	0,103-1,214	No	1	
			Sí	1,225	0,473-3,170

Tabla 18. Riesgo de tener la DM2 no controlada calculado a través del análisis de regresión logística binaria (contuación).

	OR Cruda	IC 95%		OR Cruda	IC 95%
Depresión	No	1	U. glucómetro	No	1
	Sí	0,531		Sí	1,067
IC	No		NMT	≤3	1
	Sí	0		>3	0,891
Arritmias	No	1	NADO	1	1
	Sí	0,481		2-3	3,606
IM	No			>3	2,181
	Sí	0	Años con DM2	0,991	0,925-1,061
AP	No		Adh-ADO≥80%	Adh	1
	Sí	0		No Adh	2,484
Ictus	No		Adh-ADO≥70%	Adh	1
	Sí	0		No Adh	2,926
IVP	No	1	Adh-ADO≥60%	Adh	1
	Sí	1,495		No Adh	13,263
Retinopatía	No		MMS Total	1,00	1,000-1,001
	Sí	0	Nivel AF		
Nefropatía	No		Bajo/inactivo	1	
	Sí	0	Moderado	1,810	0,660- 4,957
Neuropatía	No	1	Alto	1,086	0,110- 10,758
	Sí	2,526			

*IC 95% tiende a infinito porque no hubo suficientes pacientes en una de las categorías; Obesidad Abd: Obesidad abdominal; N. Estudios: Nivel de estudios; Bach/FP/Univ: estudios de bachillerato, formación profesional o universitaria; C. Alcohol: Consumo de alcohol; V. Acompañado: Vive acompañado; Ant. Familiares: Antecedentes familiares; HTA: Hipertensión arterial; IC: Insuficiencia cardiaca; IM: Infarto de miocardio; AP: Angina de pecho; IVP: insuficiencia venosa periférica; U. glucómetro: Uso del glucómetro en casa; NMT: número de medicamentos totales; NADO: número de medicamentos antidiabéticos orales; MMS: MET (unidad de medida metabólica) por minutos y semana; Nivel AF: nivel de actividad física.

El análisis de regresión logística binaria multivariante, empleando los tres puntos de corte del %Adh-ADO mostró que hubo asociación entre el control de la DM2 y la adherencia en los tres modelos: Adh-ADO \geq 80% (OR: 7,327; IC95%: 1,302-41,241), Adh-ADO \geq 70% (OR: 11,302; IC95%: 1,302-98,200) y Adh-ADO \geq 60% (OR: 25,618; IC95%: 1,688-388,766). Además, otras variables de ajuste en el modelo mostraron asociación con el control de la DM2: la edad (OR: 0,850; IC95%: 0,743-0,972), la HTA (OR: 0,159; IC95%: 0,027-0,950), la obesidad abdominal (OR: 4,793; IC95%: 0,732-31,367), y el número de ADOs que tomaba el paciente (OR: 19,62; IC95%: 2,640-145-821 y OR: 30.256; IC95%:1,277-717,132) (Tabla 19).

Tabla 19. Riesgo de tener la DM2 no controlada.

	Adh-ADO \geq 80%		Adh-ADO \geq 70%		Adh-ADO \geq 60%	
	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%
Adherencia						
No	1		1	1	1	
Sí	7,327	1,302-41,241	11,302	1,302-98,200	25,618	1,688-388,766
Edad	0,880	0,810-0,956	0,879	0,808-0,956	0,887	0,816-0,965
N, Estudios						
Ninguno	1		1		1	
Básicos	10,591	0,529-212,196	13,603	0,535-345,925	10,873	0,248-476,860
Bach/FP/Univ	18,744	0,952-369-031	26,596	1,025-690,365	22,053	0,478-1017,51
Obesidad Abd,						
No	1		1		1	
Sí	0,021	0,001-0,314	0,021	0,001-0,306	0,027	0,002-0,379
HTA						
No	1		1		1	
Sí	0,160	0,039-0,314	0,143	0,021-0,589	0,54	0,037-0,635
NMT						
\leq 3	1		1		1	
$>$ 3	5,567	0,782-39,633	9,457	1,049-85,250	5,678	0,819-39,364
NADO						
1	1		1		1	
2-3	6,989	1,559-31,334	4,929	1,137-21,362	5,785	1,361-24,596
$>$ 3	4,940	0,512-47,703	3,539	0,382-32,794	4,001	0,437-36,660

Obesidad Abd: Obesidad abdominal; N. Estudios: Nivel de estudios; Bach/FP/Univ: estudios de bachillerato, formación profesional o universitaria; HTA: Hipertensión arterial; NMT: número de medicamentos totales; NADO: número de medicamentos antidiabéticos orales.

Adh \geq 80%: R² Cox y Snell=0,285; R² Nagelkerke: R²=0,447; Hosmer-Lemeshow: p=0,998.

Adh \geq 70%: R² Cox y Snell=0,285; R² Nagelkerke: R²=0,446; Hosmer-Lemeshow: p=0,972.

Adh \geq 60%: R² Cox y Snell=0,295; R² Nagelkerke: R²=0,462; Hosmer-Lemeshow: p=0,920.

Relación entre la falta de adherencia y el %HbA1c

La regresión lineal multivariante mostró que la falta de Adh-ADO se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el %HbA1c independientemente del punto de corte empleado: Adh-ADO \geq 80 ($\beta=0,742$; $p=0,007$), Adh-ADO \geq 70 ($\beta=0,929$; $p=0,003$) y Adh-ADO \geq 60% ($\beta=1,592$; $p=0,001$). De las variables introducidas en el modelo tan solo el NADO estuvo relacionado con %HbA1c (Tabla 20).

Tabla 20. Relación entre la HbA1c y la falta de Adh-ADO con los diferentes puntos de corte.

	Regresión lineal simple			Regresión lineal múltiple					
	β	p-valor	R ²	β	p-valor	Colinealidad		R ²	DW
						Tol	FIV		
Adh-ADO \geq 80%									
Adh	1			1					
No Adh	0,639	0,032	0,043	0,742	0,007	0,976	1,024	0,233	1,748
NADO	0,576	0,000	0,151	0,550	0,000	0,970	1,031		
HTA									
No	1								
Sí	-0,200	0,371	0,08	-0,303	0,137	0,970	1,031		
Dislipemias									
No	1								
Sí	0,354	0,082	0,029	0,343	0,072	0,922	1,085		
	Regresión lineal simple			Regresión lineal múltiple					
	β	p-valor	R ²	β	p-valor	Colinealidad		R ²	DW
						Tol	FIV		
Adh-ADO \geq 70%									
Adh	1								
No Adh	0,898	0,009	0,063	0,929	0,003	0,989	1,011	0,243	1,691
NADO				0,539	0,000	0,969	1,032		
HTA									
No	-	-	-	-0,292	0,148	0,971	1,030		
Sí									
Dislipemias									
No	-	-	-	0,321	0,060	0,931	1,075		
Sí									

Tabla 20. Relación entre la HbA1c y la falta de Adh-ADO con los diferentes puntos de corte mediante el análisis de regresión lineal binaria múltiple (continuación).

	Regresión lineal simple			Regresión lineal múltiple					
	B	p-valor	R ²	β	p-valor	Colinealidad		R ²	DW
						Tol	FIV		
Adh-ADO≥60%									
Adh	1								
No Adh	1,490	0,005	0,074	1,592	0,001	0,983	1,017	0,259	1,735
NADO	-	-	-	0,539	0,000	0,969	1,032		
HTA									
No									
Sí	-	-	-	-0,312	0,119	0,970	1,031		
Dislipemias									
No									
Sí	-	-	-	0,344	0,066	0,929	1,077		

Tol: Tolerancia; FIV: factor de inflación de la varianza; Test DW: Test de Durbin-Watson; NADO: número de medicamentos antidiabéticos orales; HTA: Hipertensión arterial.

RESULTADOS OBJETIVO 6. Relación entre el CPUET y el control de DM2

CUM-ADO

De los 158 ADO prescritos, los más usados fueron la metformina (39,9% de los pacientes), la gliclazida (20,3% de los pacientes) y la asociación de metformina con sitagliptina (10,1% de los pacientes)(Tabla 21).

Tabla 21. Descripción de los medicamentos ADO empleados en el análisis.

ADO Empleado	n (%)	ADO Empleado	n(%)
Metformina	63 (39,9)	Dapagliflozina	4 (2,5)
Gliclazida	32 (20,3)	Metformina/Vildagliptina	2 (1,3)
Sitagliptina	16 (10,1)	Canagliflozina	2 (1,3)
Glimepirida	11 (7,0)	Metformina/ Empagliflozina	2 (1,3)
Linagliptina	7 (4,4)	Glipizina	2 (1,3)
Sitagliptina/ Metformina	7 (4,4)	Repaglinida	1 (0,6)
Vildagliptina	4 (2,5)	Acarbosa	1 (0,6)
Metformina/ Dapagliflozina	4 (2,5)		

Tabla 22. Frecuencias de endose y correlación ítem-total de los ítems del CUM-ADO

	Sí; n(%)	Correlación ítem-total
¿Conoce el nombre del medicamento para la DM2?	78 (49,4)	0,308
¿Sabe identificar de alguna forma (forma, color, envase...) su medicamento para la DM2?	128 (81,0)	0,350
¿Sabe en qué momento del día debe de tomar el ADO (mañana, mediodía o noche)?	138 (87,3)	0,507
¿Sabe si tiene que tomar este medicamento antes, durante o después de la comida?	90 (57,0)	0,378
¿Sabe cuanta cantidad debe tomar en cada ocasión?	145 (91,8)	0,400
¿Sabe hasta cuándo tiene que tomar éste medicamento?	77 (48,7)	0,400

En la mayoría de las preguntas la respuesta predominante fue “Si conoce”. La pregunta 5, “En cada vez, ¿sabe la cantidad que debe tomar?” fue la que más pacientes conocían (91,8%). La pregunta con el porcentaje más bajo de respuesta afirmativa (48,7%) fue la pregunta 6, “¿Sabe hasta cuándo tiene que tomar este medicamento? (Tabla 22).

Respecto a la validez de constructo, el AFCP mostró la existencia de dos factores. Uno referente a si el paciente conocía e identificaba su medicamento ADO (preguntas 1 y 2), y otro referente al hecho de toma del medicamento en sí (preguntas 3,4,5,6)(Tabla 23). La varianza total explicada por ambos factores fue del 61,52% (Tabla 23). La VTE fue 61,5. La prueba de esfericidad Bartlett fue estadísticamente significativa ($p < 0,000$) y el KMO fue 0,575.

Respecto a la fiabilidad, la consistencia interna de la escala fue $\alpha = 0,670$. La correlación ítem-total de todas las preguntas fue $> 0,30$ y la estabilidad temporal (test-retest) fue CCI = 0,871 (IC95%: 0,828-0,904).

La puntuación media del CUM-ADO en la muestra fue 4,2 (DE: 1,5). Los pacientes que resultaron ser conocedores de sus ADO tuvieron una puntuación media de 5,34 (DE: 0,5) y los que pacientes que no fueron conocedores obtuvieron una puntuación de media 2,8 (DE:1,1).

Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($p = 0,004$)

Tabla 23. Factores extraídos en el AFCP. Cargas factoriales de cada pregunta.

	Factor 1	Factor 2
¿Conoce el nombre del medicamento para la DM2?	0,018	0,842
¿Sabe identificar de alguna forma (forma, color, envase...) su medicamento para la DM2?	0,093	0,793
¿Sabe en qué momento del día debe de tomar el ADO (mañana, mediodía o noche)?	0,894	0,049
¿Sabe si tiene que tomar este medicamento antes, durante o después de la comida?	0,856	-0,089
¿Sabe cuanta cantidad debe tomar en cada ocasión?	0,607	0,232
¿Sabe hasta cuándo tiene que tomar éste medicamento?	0,465	0,407

y en el nivel de estudios ($p=0,04$) entre los pacientes que tenían un $CPUET \geq 5$ y los que tenían $CPUET < 5$ (Tabla 24).

Tabla 24. Descripción de la muestra de estudio en función del conocimiento del proceso de uso de la terapia ADO.

		Total n=107 (%)	DM2		p-Valor
			CPUET ≥ 5 48 (44,9%)	CPUET < 5 59 (55,1%)	
Control DM2	Sí	85 (79,4)	39 (81,3)	46 (78,0)	0,432
	No	22 (20,6)	9 (18,8)	13 (22,0)	
Adh $\geq 80\%$	Sí	93 (86,9)	41 (85,4)	52 (88,1)	0,447
	No	14 (13,1)	7 (14,6)	7 (11,9)	
HbA1c (%); media (DE)		6,8 (1,0)	6,73 (0,7)	6,88 (1,2)	0,464
Edad; media (DE)		70,5 (9,7)	67,52 (10,0)	72,97 (8,8)	0,004
Sexo; n (%)	Hombre	58 (54,2)	27 (56,36)	31 (52,5)	0,426
	Mujer	49 (45,8)	21 (43,8)	28 (47,5)	
IMC; media (DE)		28,80 (4,0)	29,27 (3,7)	28,42 (4,2)	0,284
ICC; media (DE)		1,09 (0,1)	1,10 (0,1)	1,09 (0,1)	0,668
Obesidad; n (%)	Normopeso	20 (18,7)	6 (12,5)	14 (23,7)	0,333
	Sobrepeso	48 (44,9)	23 (47,9)	25 (42,1)	
	Obesidad	39 (36,4)	19 (39,6)	20 (33,9)	
Obesidad abdominal; n (%)	No	5 (4,7)	1 (2,1)	4 (6,8)	0,253
	Sí	102 (95,3)	47 (97,9)	55 (93,2)	

Tabla 24. Descripción de la muestra de estudio en función del conocimiento del proceso de uso de la terapia ADO (continuación).

	Total n=107 (%)	DM2		p-Valor
		CPUET ≥5 48 (44,9%)	CPUET <5 59 (55,1%)	
Nivel de Estudios; n (%)				
Ninguno	18 (16,8)	4 (8,3)	14 (23,7)	0,040
Básicos	53 (49,5)	23 (47,9)	30 (50,8)	
Bach/FP/Univ	36 (33,6)	21 (43,8)	15 (25,4)	
Hábito tabáquico; n (%)				
No Fumador	94 (87,9)	39 (81,3)	55 (93,2)	0,056
Fumador	13 (12,1)	9 (18,8)	4 (6,8)	
Alcohol; n (%)				
No	49 (45,8)	19 (39,6)	30 (50,8)	0,491
≤60g/mes	27 (25,2)	13 (27,1)	14 (23,7)	
>60g/mes	31 (29)	16 (51,6)	15 (25,4)	
Vivir Acompañado; n (%)				
No	28 (26,2)	13 (27,1)	15 (25,4)	0,509
Sí	79 (73,8)	35 (72,9)	44 (74,6)	
Antecedentes familiares; n (%)				
No	43 (40,2)	16 (33,3)	27(45,8)	0,134
Sí	64 (59,8)	32 (66,7)	32 (54,2)	
HTA; n (%)				
No	31 (29,0)	14 (29,2)	17 (28,8)	0,568
Sí	76 (71,0)	34 (70,8)	42 (71,2)	
Dislipemia; n (%)				
No	48 (44,9)	21(43,8)	27 (45,8)	0,495
Sí	59 (55,1)	27 (56,3)	32 (54,2)	
Depresión; n (%)				
No	99 (92,5)	44 (91,7)	55 (93,2)	0,521
Sí	8 (7,5)	4 (8,3)	4 (6,8)	
Insuficiencia cardiaca; n (%)				
No	99 (92,5)	44 (91,7)	55 (93,2)	0,521
Sí	8 (7,5)	4 (8,3)	4 (6,8)	
Arritmias; n (%)				
No	83 (77,6)	39 (81,3)	44 (74,6)	0,279
Sí	24 (22,4)	9 (18,8)	15 (25,4)	
Infarto de Miocardio; n (%)				
No	103 (96,3)	45 (93,8)	58 (98,3)	0,235
Sí	4 (3,7)	3 (6,3)	1 (1,7)	
Angina de pecho; n (%)				
No	104 (97,2)	47 (97,9)	57 (96,6)	0,578
Sí	3 (2,8)	1 (2,1)	2 (3,4)	

Tabla 24. Descripción de la muestra de estudio en función del conocimiento del proceso de uso de la terapia ADO (continuación).

		Total n=107 (%)	DM2		p-Valor
			CPUET ≥5 48 (44,9%)	CPUET <5 59 (55,1%)	
Ictus; n (%)	No	104 (97,2)	46 (95,8)	58 (98,3)	0,422
	Sí	3 (2,8)	2 (4,2)	1 (1,7)	
IVP; n (%)	No	92 (86,0)	38 (79,2)	54 (91,5)	0,061
	Sí	15 (14)	10 (20,8)	5 (8,5)	
Retinopatía; n (%)	No	107 (100,0)	48 (100)	59 (100)	*
	Sí	0	0	0	
Nefropatía; n (%)	No	104 (97,2)	47 (97,9)	57 (96,6)	0,578
	Sí	3 (2,8)	1 (2,1)	2 (66,7)	
Neuropatía (Pie diabético); n (%)	No	99 (92,5)	44 (91,7)	55 (93,2)	0,521
	Sí	8 (7,5)	4 (8,3)	4 (6,8)	
>3 NMT	No	27 (25,2)	13 (27,1)	14 (23,7)	0,430
	Sí	80 (74,8)	35 (72,9)	45 (76,3)	
NADO	1 ADO	68 (63,6)	30 (62,5)	28 (64,4)	0,950
	2 ADOs	31 (29,0)	14 (29,2)	17 (28,8)	
	≥3 ADOs	8 (7,5)	8 (7,5)	4 (6,8)	
Años con DM2; media (DE)		10,1 (7,0)	10,59 (7,6)	9,5 (6,5)	0,427
Nivel AF	Bajo/inactivo	45 (42,1)	17 (35,4)	28 (47,5)	0,455
	Moderado	56 (52,3)	28 (58,3)	28 (47,5)	
	Alto	6 (5,6)	3 (6,3)	3 (2,8)	

*No existen pacientes en una de las categorías; Adh≥80%: porcentaje de adherencia cuando el paciente retira al menos el 80% de la medicación prescrita; Bach/FP/Univ: estudios de bachillerato, formación profesional o universitarios; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC; índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera; HTA: hipertensión arterial; IVP: insuficiencia venosa profunda; NMT: número de medicamentos totales; NADO: número de antidiabéticos orales; AF: actividad física; DE: desviación estándar

Con respecto a la falta de Adh-ADO, se analizó la distribución del CUM-ADO en función de la Adh-SPE. No hubo diferencias significativas en ninguno de los puntos de corte estudiados. En general, los pacientes fueron adherentes a los ADOs en todos los puntos de corte de adherencia estudiados, independientemente de si conocían o no su proceso de uso (Tabla 25).

Tabla 25. Distribución del CUM-ADO en función de la Adh-SPE.

	Adh≥80%, n(%)	Adh<80% n (%)	Total	p-valor
CUM-ADO				
No conoce	8 (11,0)	65 (89,0)	73 (100)	0,539
Conoce	10 (11,8)	75 (88,2)	85 (100)	
	Adh≥70%, n(%)	Adh<70% n (%)	Total	p-valor
CUM-ADO				
No conoce	5 (6,8)	68 (93,2)	73 (100)	0,528
Conoce	5 (5,9)	80 (94,1)	85 (100)	
	Adh≥60%, n(%)	Adh<60% n (%)	Total	p-valor
CUM-ADO				
No conoce	4 (5,5)	69 (94,5)	73 (100)	0,416
Conoce	3 (5,5)	82 (96,5)	85 (100)	

Por otro lado, se evaluó el riesgo en los pacientes de tener falta de Adh-ADO según su CUM-ADO. En el análisis de regresión logística bivariante no apareció ninguna relación entre el conocimiento y la falta de Adh-ADO en ninguno de los tres puntos estudiados (Tabla 26). La regresión logística binaria multivariante tampoco apareció ninguna asociación significativa entre ambas variables (Tabla 27).

Tabla 26. Relación entre el CUM-ADO y la falta de Adh-ADO.

Adh-ADO ≥80%	OR	IC 95%	p-valor
CUM-ADO			
Conoce	1		0,679
No conoce	0,788	0,256-2,428	
Adh-ADO ≥70%	OR	IC 95%	p-valor
CUM-ADO			
Conoce	1		0,746
No conoce	1,245	0,330-4,693	
Adh-ADO ≥60%	OR	IC 95%	p-valor
CUM-ADO			
Conoce	1		0,833
No conoce	0,807	0,109-5,952	

Tabla 27. Riesgo de falta de adherencia según el punto de corte del %Adh-ADO.

	Adh-ADO ≥80%		Adh-ADO ≥70%		Adh-ADO ≥60%	
	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%
CUM-ADO						
Conoce	1		1		1	
No conoce	0,491	0,118-2,040	1,304	0,232-7,333	0,542	0,028-10,433
Edad	0,943	0,875-1,016	0,910	0,827-1,001	0,866	0,720-1,041
Estudios						
Ninguno	1		1		1	
Básicos	0,069	0,009-0,526	0,027	0,002-0,374	0,239	0,003-16,897
Bach/FP/Univ	0,139	0,019-1,005	0,046	0,003-0,618	0,226	0,005-9684
Obesidad						
Normopeso	1		1		1	
Sobrepeso	0,021	0,001-0,383	0,047	0,004-0,611	0	0
Obesidad	0,311	0,067-1,454	0,153	0,021-1,097	0,414	0,017-10,154
Pie diabético	1	1,833-	1	1,021-	1	
	25,411	352,247	13,917	189,669	219,508	1,331-36211
NMT >3	1		1		1	
	0,479	0,104-2,205	0,137	0,019-1,008	0,481	0,21-10,884

ORaj: OR ajustada

Adh-ADO ≥80%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=4,558$; $p=0,804$; R^2 Cox y Snell: 0,208; R^2 Nagelkerke: 0,386

Adh-ADO ≥70%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=2,102$; $p=0,978$; R^2 Cox y Snell: 0,187; R^2 Nagelkerke: 0,404

Adh-ADO ≥60%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=1,833$; $p=0,986$; R^2 Cox y Snell: 0,124; R^2 Nagelkerke: 0,454

Respecto al control de DM2, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al CUM-ADO. De los 158 medicamentos 62 eran tomados por pacientes que conocían el proceso de uso y además tenían la DM2 controlada. Otros 58 ADOs eran tomados por pacientes controlados a pesar de que no conocían el proceso de uso. (Tabla 28).

Tabla 28. Distribución del CUM-ADO en función del control de la DM2.

Control DM2	No controlado; n (%)	Controlado; n (%)	p-valor
CUM-ADO			
No Conoce	15 (20,5)	58 (79,5)	0.222
conoce	23 (27,1)	62 (72,9)	

En el análisis bivariente no se encontró ninguna relación entre el CPUET y el control de la DM2 (OR=1,225; IC95%=0,473-3,170), pero sí se observó relación entre la falta de control de DM2 con el NADO y la edad (Tabla 28). Sin embargo, en el análisis mul-

tivariante si se relacionó el CPUET con el control de la DM2 (OR= 5,54; IC95%=1,284-23,942). También estuvieron relacionadas con el control de la DM2 la edad, el nivel de estudios, presencia de HTA y obesidad abdominal, NMT y NADO (Tabla 30).

Tabla 29. Riesgo de falta de control de DM2

	OR Cruda	IC 95%
CUM-ADO		
Conoce	1	
No conoce	1,225	0,473-3,170
Edad	0,920	0,872-0,971
Nivel de Estudios		
Ninguno	1	
Básicos	3,477	0,409-29,568
Bach/FP/Univ	8,500	1,008-71,706
Obesidad abdominal		
No	1	
Sí	0,366	0,057-2,238
HTA		
No	1	
Sí	0,394	0,149-1,042
NMT		
≤3	1	
>3	0,875	0,303 -2,525
NADO		
1 ADO	1	
2-3 ADOs	3,606	1,305-9,964
>3 ADOs	2,185	0,381-12,540
Nivel AF		
Bajo/inactivo	1	
Moderado	1,810	0,660-4,957
Alto	1,086	0,110-10,758
%Adh-ADO ≥ 80%		
Sí	1	
No	2,484	0,738-8,355
%Adh-ADO ≥ 70%		
Sí	1	
No	2,926	0,747-11,455
%Adh-ADO ≥ 60%		
Sí	1	
No	13,263	1,307-134,597

Adh≥80%: porcentaje de adherencia cuando el paciente retira al menos el 80% de la medicación prescrita; HTA: hipertensión arterial; NMT: número de medicamentos totales; NADO: número de antidiabéticos orales; AF: actividad física.

R² de Cox y Snell= 0,328; R² de Nagelkerke= 0,513;

Hosmer- Lemeshow: $\chi^2= 2,776$, p=0,948

Tabla 30. Riesgo de tener falta de control de DM2 en función de los distintos %Adh-ADO.

	Adh≥80%		Adh≥70%		Adh≥60%	
	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%	ORaj	IC95%
CUM-ADO						
Conoce	1		1		1	
No conoce	5,544	1,284-23,942	4,440	1,116-17,657	4,299	1,089-16,968
Edad	0,852	0,772-0,939	0,854	0,774-,941	0,863	0,783-0,951
Estudios						0,329-
Ninguno	1		1		1	5953,364
Básicos	52,731	1,161-2394,97	59,347	1,023-	44,242	0,690-
Bach/FP/Univ	104,782	2,275-4825,74	133,552	3442,672	105,909	16251,798
HTA						
No	1		1		1	
Sí	0,104	0,021-0,532	0,096	0,019-0,489	0,107	0,021-0,536
Obesidad Ab.						
No	1		1		1	
Sí	0,017	0,001-0,344	0,017	0,001-0,332	0,023	0,001-0,445
NTM						
≤3	1		1		1	1,202-
>3	11,471	1,242-105,955	19,360	1,560-240,291	11,183	104,079
NADO						
1	1		1		1	
2-3	7,394	1,531-35,709	4,911		5,825	1,336-25,400
>3	5,569	0,511-60,638	3,716	1,078-22,375	4,267	0,434-41,976
Adh						
Sí	1		1		1	2,111-
No	17,000	1,969-146,745	24,271	1,640-359,262	52,004	1280,924

Adh-ADO ≥80%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=2,581$; $p=0,958$; R^2 Cox y Snell: 0,320; R^2 Nagelkerke: 0,501

Adh-ADO ≥70%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=4,045$; $p=0,853$; R^2 Cox y Snell: 0,320; R^2 Nagelkerke: 0,502

Adh-ADO60%: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=2,672$; $p=0,953$; R^2 Cox y Snell: 0,329; R^2 Nagelkerke: 0,515

Discusión



DISCUSIÓN OBJETIVO 1

El objetivo de la RSL fue identificar y actualizar los factores determinantes que influían en la falta de Adh-ADO en pacientes con DM2. Además se pudo revisar la prevalencia del Adh-ADO en diferentes países la cual osciló entre el 31-80%. Se encontraron diferencias en cuanto a los métodos de medida (PCD o MPR en registros de recetas, métodos de recuento electrónico o cuestionarios), en los puntos de corte y en los tamaños de muestra. Esto hizo difícil establecer cuál podría ser el punto de corte para determinar cuándo un paciente se consideraba adherente o no a su tratamiento ADO. A pesar de ello los resultados obtenidos iban en la misma dirección que los anteriormente publicados en la revisión sistemática de Krass et al (38.5- 93.1%)⁷³.

Se ha podido comprobar que existían factores asociados a una disminución de la falta Adh-ADO (mayor adherencia del paciente) y factores asociados a un aumento de la falta de Adh-ADO (menor adherencia del paciente). En ambos casos se podía hablar de factores modificables y no modificables, siendo los primeros los de mayor interés desde la práctica clínica.

Factores asociados a una mayor falta de adherencia

Copago. Este trabajo mostró que una menor aportación económica por parte del paciente en la retirada de medicamentos fue un factor que favorecía la Adh-ADO^{124,127,130}. En esta misma dirección fueron algunas revisiones publicadas como es el caso de Polonsky et al.⁷², la realizada por Gourzoulidis et al.¹⁴⁹ o la realizada por Capoccia et al.⁷¹. En ésta última se concluyó que pacientes con un copago alto tenían menor tasa de adherencia y que pacientes adheridos al “Medical Part D” (seguro de ayuda al pago de prescripciones, dependiente de la administración de sanidad en EEUU, para personas incluidas en este programa) aumentaban su adherencia cuando mejoraban las coberturas asistenciales. De la misma manera la asociación entre el copago y la falta de adherencia a la medicación quedó establecida en el metaanálisis realizado por Sinnott et al¹⁵⁰.

Por tanto, se podría considerar que la aportación económica por parte del paciente con DM2, es un factor que influye de forma negativa en la Adh-ADO. Esto debería ser tenido en cuenta por las administraciones sanitarias puesto que podría aumentar el gasto sanitario.

Depresión. Generalmente se ha considerado como un factor de riesgo asociado a la falta de Adh-ADO en pacientes con DM2^{73,151}. En esta revisión hay estudios que aparecen con ideas contradictorias. Los estudios realizados por Lunghi et al.¹²⁹ (n=3106 en Canadá), Kreyenbuh et al.¹²⁴ (n=73739 en EEUU) y McGovern et al.¹²³ (n=60327 en UK) concluyeron que la depresión era un factor de riesgo de la falta de Adh-ADO. Por el contrario, el estudio de Kivimäki et al.¹²² (n= 3880 en Finlandia) concluyó que los pacientes que no tenían diagnosticada depresión tenían mayor falta de Adh-ADO. Por tanto, si se tienen en cuenta los tamaños de muestra de los estudios y el número de países donde se han llevado a cabo, el diagnóstico de depresión en el paciente con DM2 parece ser un factor de riesgo de falta de Adh-ADO.

Número de comorbilidades. En el estudio de Axon et al.¹²⁶ si las enfermedades concomitantes eran ≥ 3 existía mayor falta de adherencia (OR=1,09; IC95%:1,08-1,10). En el estudio de Kreyenbuh et al.¹²⁴ el resultado fue similar (OR=1,09; IC95%:1,03-1,16). Sin embargo, en el estudio de Simard et al.¹³⁰ sólo destacó tener infección viral crónica como factor de riesgo de falta de adherencia (OR=1,21; IC95:1,05-1,39). Estos resultados, aunque son estadísticamente significativos, muestran que no es un factor de riesgo muy importante desde el punto de vista clínico. Quizás por esto, otros autores no han podido encontrar una relación entre el número de comorbilidades y la falta de Adh-ADO⁷³.

Complejidad del régimen. En el estudio de McGovern et al.¹²³ se observó que aquellos pacientes con regímenes terapéuticos más complejos tuvieron mayor falta de Adh-ADO (HR=1,08; IC95%:1,04-1,12). Sin embargo, los datos del estudio de Kreyenbuh et al.¹²⁴ mostraron lo contrario (OR=0,98; IC95%:0,97-0,99). Atendiendo a estos resultados, se podría decir que en esta revisión la complejidad del régimen parece tener poca importancia como factor de riesgo de falta de Adh-ADO del paciente. Sin embargo, si se tiene en cuenta la dosis de ADO y el número de tomas diaria, esta interpretación puede variar. Así en el estudio de Tunceli et al.¹²⁷ los pacientes que tomaban el ADO una vez al día tuvieron mayor Adh-ADO respecto aquellos que la tomaban dos veces al día. Y, por otro lado, en el estudio de Flory et al.¹²⁵ se determinó que la falta de Adh-ADO aumentaba cuanto mayor era la dosis de metformina. De manera que al simplificar el régimen mediante el uso de medicamentos con varios principios activos y menor dosis diaria, estos pacientes tendrían mayor probabilidad de adherencia a sus tratamientos. En la revisión de Claxton et al.¹⁵² hace más de veinte

años, ya se comprobó que si se simplificaba el régimen de tratamiento disminuía la falta de adherencia. Más recientemente, la revisión de Lavernia et al.¹⁵³ concluyó que el uso de formas combinadas de ADO aumentaba la adherencia en los pacientes con DM2, ayudándoles a conseguir las cifras de HbA1c deseables y retrasando o evitando las complicaciones asociadas a la DM2. De manera que, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en esta revisión y yendo en la misma línea que las revisiones consultadas de Polonsky et al.⁷² y Capoccia et al.⁷¹ sí que se podría determinar que la complejidad del régimen es un factor de riesgo de la falta de Adh-ADO.

Clase de ADO. En esta revisión se pudo observar que la probabilidad de tener falta de Adh-ADO era mayor cuando la prescripción era distinta de metformina^{123,130}. Sin embargo, en la revisión sistemática de Mcgovern et al.¹⁵⁴ la adherencia al tratamiento con sulfonilureas, tiazolidinedionas o DDP4 era mayor que con metformina cuando se medió mediante PDC o MPR, pero no se pudo determinar que un grupo tuviese más riesgo que otro mediante alguna medida de asociación (OR, RR o HR). Por tanto, podríamos concluir que tomar metformina parece estar relacionado con una mejor adherencia del paciente al tratamiento.

HbA1c. En esta revisión se ha encontrado asociación entre pacientes que presentaban HbA1c < 7 con una menor falta de Adh-ADO^{123,125}. Según la literatura hay una relación entre la falta de Adh-ADO y el control de la DM2^{74,156,157}. En el trabajo de Díaz-García et al.¹⁵⁷ se observó que los pacientes que al iniciar el estudio no eran adherentes y tenían HbA1c elevada, al finalizarlo se convirtieron en pacientes adherentes. Además, la reducción de la HbA1c fue mayor que en aquellos pacientes que sí fueron adherentes desde el principio. En la revisión de García-Pérez et al.¹⁵⁸ se comprobó que la relación de la Adh-ADO y la HbA1c era inversamente proporcional, donde se veía como aumentaba la adherencia al ir reduciendo los valores de HbA1c. Por tanto, podemos decir que tener la HbA1c en valores adecuados hace que el paciente sea más adherente a su terapia antidiabética. Es importante que el paciente perciba que su tratamiento es eficaz y necesario, para así mantener una mayor adherencia que aquellos pacientes que no tienen esa percepción⁷².

Factores asociados a una menor falta de adherencia

De este grupo los factores como la edad, el sexo, el nivel socio-económico, la zona de residencia y las complicaciones asociadas a DM2 tienen poca importancia desde el

punto de vista clínico por ser factores no modificables. El resto de factores incluidos si son modificables y por tanto, susceptibles de intervención por parte del equipo sanitario (enviar las prescripciones por email, el número de prescripciones y el número de visitas a los profesionales sanitarios).

La edad. En esta revisión se observó una tendencia a una menor falta de Adh-ADO según aumenta la edad^{120,123,126,127,130}. Esto va en consonancia con otros trabajos publicados^{71,73}. Es posible que la causa de esto se deba a la costumbre que tienen las personas de edad avanzada de gestionar sus enfermedades crónicas.

Sexo. En los estudios de Tunceli et al.¹²⁷, Axon et al.¹²⁶ y McGovern et al.¹²³ se asoció el sexo masculino con una mejor Adh-ADO. No obstante, hay que tomarlos con precaución porque, aunque los resultados fueron estadísticamente significativos, las diferencia entre ambos sexos fueron muy pequeñas. Además, en uno de los estudios apareció un sesgo de selección ya que el 96% de los pacientes incluidos en el grupo de expuestos fueron hombres¹²³. Por otra parte, la revisión de Krass et al.⁷³ contradice nuestros resultados ya que el sexo masculino se asoció en tres de los estudios con una mayor falta de adherencia aunque en otros ocho no se pudo obtener asociación entre el sexo y la adherencia.

Residencia. Vivir en zonas rurales estuvo asociado a la menor falta de Adh-ADO. Así en el estudio de Axon et al.¹²⁶ el riesgo de falta de Adh-ADO en zonas rurales respecto al medio urbano fue de (OR=0,91; IC95%:0,90-0,92) para todas las razas estudiadas a excepción de la hispana. En el estudio llevado a cabo por Simard et al.¹³⁰ el riesgo fue muy similar (OR=0,89; IC95%: 0,86-0,91). Estos resultados van en la misma línea que el estudio de cohortes de Egede et al.¹⁵⁹, donde se concluyó que la Adh-ADO (medida a través de MPR) era mayor en pacientes que vivían en zonas rurales respecto aquellos que vivían en zonas urbanas. Esto podría deberse a que el estrés tanto a nivel laboral como personal al que se suele estar sometido en las áreas urbanas, hace que haya olvidos o no se priorice la toma de los medicamentos.

Correo electrónico. Su uso para el envío de prescripciones médicas también se asoció a una menor falta de Adh-ADO (OR=0,89; IC95%: 0,83-0,95)¹²⁴. La revisión de Capoccia et al.⁷¹ llegó a las mismas conclusiones que en este trabajo. Cuando el paciente tiene los niveles de glucosa estables y está familiarizado con su tratamiento, el envío de prescripciones médicas electrónicas puede suponer un ahorro de tiempo

para el paciente y un menor gasto de recursos para el sistema sanitario. En España por ejemplo, el uso de las prescripciones electrónicas ha aumentado la adherencia en tratamientos crónicos^{90,160}.

Obesidad. A pesar de estar muy relacionado con la DM2 solo aparece reflejado en el estudio Flory et al.¹²⁵. En él se mostró que la obesidad fue un factor protector de falta de adherencia (persistencia) a los ADO en pacientes con diagnóstico de obesidad (OR=0,58; IC95%:0,41-0,83). En el estudio publicado por Grandy et al.¹⁶¹ se mostró que los pacientes que tenían tratamientos que conllevaban la pérdida de peso eran más adherentes que los que no tenían éste tipo de tratamientos. Por tanto, esto podría ser una diana sobre la cuál poder actuar en pacientes con sobrepeso u obesidad favoreciendo así su Adh-ADO.

Número de prescripciones médicas. El número de prescripciones parece estar relacionado de forma inversamente proporcional con la falta de adherencia a los ADO. A mayor número de medicamentos menor fue la probabilidad de tener falta de Adh-ADO. Quizás algunas de las razones por las que esto ocurre es porque estos pacientes pueden contar con mayor información sobre el proceso de la toma de medicamentos, por los años que llevan tomando el tratamiento o por ser conscientes de la importancia que tiene la adherencia para la mejora de la enfermedad^{102,105,107,108}.

Número de visitas. En el estudio de Simard et al.¹³⁰ se determinó que tener más de seis visitas al médico durante el año previo al estudio fue factor de riesgo falta de persistencia. Sin embargo, según los datos aportados por Kreyenbuh et al.¹²⁴, tener mayor número de visitas al médico disminuyó la falta de Adh-ADO. En esta misma línea, van las revisiones de Jaam et al.⁷⁴ y Polonsky et al.⁷², en las que se asoció la Adh-ADO y las visitas regulares. Además, también se relacionó de manera positiva la confianza del paciente en su médico, que suele ser mayor cuanto mayor es el contacto médico-paciente. De hecho hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones de su tratamiento y realizar educación sanitaria de manera individualizada hace que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y al resto de recomendaciones sea menor⁹⁰.

Por lo tanto, se puede decir que aumentar el número de visitas del paciente al endocrino, al médico de atención primaria y resto de personal sanitario especializado en DM2, podría ser un factor crucial para mejorar la Adh-ADO^{120,162,163}.

En esta revisión se han recopilado factores relacionados con la enfermedad, con los medicamentos ADO, con los profesionales de salud y de tipo socio-económico. Pero se echan en falta algunos factores relacionados con el propio paciente (como son sus creencias a cerca de la enfermedad o del medicamento, expectativas sobre los resultados, miedos a los efectos secundarios, etc). Es posible que se deba a los criterios de inclusión que definían el tipo de estudio incluido en la revisión. Se excluyeron los estudios observacionales descriptivos transversales debido a que no se puede aportar una relación causal entre las variables estudiadas. Por lo general, los estudios que evalúan la falta de Adh-ADO son de éste tipo y no se consideró incluirlos para tratar de obtener la mayor evidencia posible en los resultados. Sería muy interesante realizar más estudios analíticos o de cohortes que incluyesen los factores relacionados con el propio paciente, ya que son unas valiosas dianas de actuación para los profesionales sanitarios que “cuidan” al paciente con DM2. Por ejemplo, respecto a la falta de Adh-ADO, es muy importante saber si el paciente tiene dudas o miedos sobre los efectos secundarios de los medicamentos ADO que tiene prescritos. Si fuera esa la causa de la falta de Adh-ADO en un determinado paciente, se podría abordar con la educación sanitaria y solucionar dicho problema; o por ejemplo en el caso de no conocer algunos efectos secundarios, como ocurre frecuentemente con la metformina (episodios de diarrea). En muchas ocasiones basta con disminuir la dosis y evitar de ese modo que el paciente deje de tomar su tratamiento debido a las molestias o limitaciones que le ocasiona.

Otro factor que no ha aparecido reflejado en estos estudios es el conocimiento que tiene el paciente sobre cómo tomar su terapia ADO. Se consideró que este factor podría tener bastante peso en la falta de Adh-ADO y por ello se consideró como un objetivo de este estudio.

DISCUSIÓN OBJETIVO 2

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue identificar y recopilar los cuestionarios utilizados para medir la Adh-ADO en pacientes con DM2. Esta revisión permitió encontrar información referente a las pruebas que demostraban la validez y fiabilidad de los cuestionarios disponibles y así elegir el cuestionario que mejor se adaptaba a nuestras necesidades. Por tanto, merece la pena discutir los resultados

obtenidos por los distintos autores respecto a la validez y fiabilidad de los cuestionarios.

La adherencia al tratamiento con ADO parece un tema de gran interés debido a que se han diseñado muchos cuestionarios para medir este comportamiento en numerosos países y varios idiomas. En esta revisión sólo se incluyeron los 10 cuestionarios que aportaron pruebas de validez y fiabilidad, pero existen publicados otros que no aportan alguna prueba de validez, de fiabilidad, o ninguna. Además, también se han diseñado otros cuestionarios que evalúan algunos detalles más a parte de la Adh-ADO (automedida de la glucemia, dieta o ejercicio físico¹⁶⁴. No se incluyeron en esta revisión porque no median de una forma profunda el concepto de adherencia al tratamiento con ADOs.

De los 10 cuestionarios para medir la Adh-ADO en pacientes con DM2 los más estudiados fueron el MMAS-8¹⁶⁵ y el ARMS¹⁰⁷. Estos se emplearon en América, Asia y Europa. Otros cuestionarios fueron usados de una forma más local como es el caso del DMAS-7^{143,147} y MyMAAT¹⁴⁸ en el Líbano.

El MMAS-8 fue evaluado en seis ocasiones¹⁰⁹⁻¹¹⁴. En todas ellas se estudió la fiabilidad. Aunque la estabilidad temporal fue demostrada en la mayoría de los casos ($CCI \geq 0,7$), la consistencia interna no llegó a los estándares aceptados habitualmente ($\alpha \geq 0,7$). La validez, por su parte, se estudió desde varios puntos de vista. Respecto a la validez de constructo, en tres ocasiones se estudió mediante análisis factorial, indicando que el constructo “adherencia al tratamiento con ADOs” tiene una dimensión relacionada con el olvido de tomar la medicación, otra dimensión relacionada con dejar de tomar la medicación voluntariamente cuando te sientes mejor o peor, y otra relacionada con la complejidad del régimen terapéutico. No obstante, a pesar de tener tres factores, la varianza total explicada no fue demasiado alta, siendo del 62,4% el mayor valor obtenido de varianza explicada en el estudio de Lee et al.¹³³. Esto implica que hay una gran cantidad de información relacionada con la Adh-ADO (entre el 37,6 %¹³³ y el 49,3%¹³⁶) que no está cubierta por los ítems que se incluyen en este cuestionario. Es posible que sea necesario incluir algunas preguntas más. La validez de criterio fue demostrada de distintas formas en todos cuestionarios menos en la versión española que no aporta información¹³⁶. Por otro lado, la capacidad del cuestionario de detectar personas no adherentes entre los pacientes con $HbA1C > 7$ tuvo resultados muy dispares, llegando a variar desde el 48,6%¹³³ al 77,6%¹³².

También fueron muy dispares los valores de especificidad que variaron entre el 45,4 % y el 82,3 % (personas adherentes entre aquellos que tuvieran la %Hba1c \leq 7). Algo similar sucede con el VVP y el VPN. Por tanto dependiendo de la muestra incluida en el proceso de validación, el cuestionario tendrá una mayor o menor capacidad para clasificar a los pacientes. Esto pone en duda la premisa de que los pacientes adherentes tienen valores adecuados de %HbA1c (%Hba1c $>$ 7) y los pacientes no adherentes tienen valores no adecuados de %HbA1c (%Hba1c \leq 7). El meta-análisis llevado a cabo por Moon et al.¹⁶⁶ donde se evaluó el MMAS-8 en DM2, concluyó que la consistencia interna fue aceptable pero la sensibilidad y especificidad no resultaron suficientes para investigaciones que necesiten altos niveles de estos valores.

Otro de los cuestionarios más empleados fue el ARMS, que se evaluó en cinco estudios^{107,108,110-112}. Este cuestionario se diferencia del anterior en el hecho de que el constructo de adherencia se basa en la toma de medicamentos y la retirada de medicamentos. Esto se demuestra en el análisis factorial que se realizó en todos los estudios analizados. En este caso la varianza total explicada varió entre el 45,4 %¹⁰⁷ y el 65%¹⁰⁸. Esto indicaría que faltaría información para completar el constructo de adherencia. El estudio de Alammari et al.¹¹² consigue explicar el 100% de la varianza, algo bastante improbable y que hace dudar de los datos, teniendo en cuenta que no estudia otros tipos de validez. Ninguno de los autores aportó datos de S y E, pero sí mostraron la existencia de una asociación entre la Adh-ADO y la %HbA1C^{107,108}.

Este cuestionario presentó buenos datos de fiabilidad. La consistencia interna fue buena en todos los casos ($\alpha > 0,7$)^{107,108,110-112}. La estabilidad temporal solo se evaluó en tres de los estudios y se obtuvieron valores satisfactorios^{107,110,112}. A grandes rasgos este cuestionario mide la Adh-ADO de forma similar al MMAS-8, pero incluye una dimensión que hace referencia a la retirada del medicamento de la farmacia del que el anterior cuestionario carece. Esto puede ser un elemento importante en aquellos sistemas de salud donde haya dificultad para conseguir la medicación.

Otro cuestionario encontrado fue el MALMAS^{139,140}, cuyo diseño se basó en el MMAS-8, pero indican que el paciente tiene más claras las respuestas si se indica un tiempo determinado de su adherencia. Por esta razón el cuestionario hace referencia al último mes de tratamiento. No presentan validez de constructo porque consideran el constructo del MMAS-8 como base. Presentó buena sensibilidad y baja especificidad

en ambas validaciones. Una limitación de este cuestionario podría ser que solo se ha aplicado a la población de Malasia, por lo tanto no es posible saber cómo funciona en otras poblaciones.

Dos de los estudios emplearon el cuestionario MAT-OAD^{144,145}. Boas et al.¹⁴⁴ no estudiaron la estructura factorial en su cuestionario de siete ítems, sin embargo Díaz-Romero et al.¹⁴⁵ si lo hicieron en su versión de 16 ítems, reduciendo dichos ítems a seis factores. Este número de factores se antoja un poco elevado para tan solo 16 preguntas. Otra posible limitación de este trabajo fue que la población estuvo constituida totalmente por mujeres embarazadas y el tamaño de muestra fue pequeño (n= 81). Por lo tanto, hacer inferencias a otras poblaciones no sería posible.

En el cuestionarios ASC destaca el número elevado de ítems que lo conforman (68 ítems) que se agrupan en 12 factores¹⁴². Sin embargo, apenas es capaz de explicar un 58% de la varianza total. Este gran número de preguntas dificulta su uso en la práctica clínica. Por su parte la fiabilidad solo es medida mediante homogeneidad con un resultado de alfa de Cronbach $\alpha=0,94$ que sugiere que puede existir solapamiento entre la información que se extrae de las preguntas.

El cuestionario ATTA tiene 11 preguntas que se agrupan en seis factores que explican un total de la varianza del 77.5%¹⁴⁶. Sin embargo, tiene datos de S, E, VVP y VVN bajos. La fiabilidad fue estudiada mediante homogeneidad con resultados satisfactorios, pero no se aportan datos de estabilidad temporal.

El cuestionario DMAS-7 de siete ítems, sólo se ha estudiado en el Líbano, por tanto, no se conoce su funcionamiento en otros países^{143,147}. Respecto a la fiabilidad, se midió la consistencia interna con valores que no alcanzaron los estándares clásicos ($\alpha>0,7$)⁸⁴. No se evaluó la estabilidad temporal. Ayoub et al.¹⁴³ estudiaron la estructura factorial con una reducción a 3 dimensiones (psicológica, ocupacional y molestias) cuya varianza explicada fue del 63%. Los valores de S y VPP estuvieron entre el 70 y 74 % respectivamente.

Por último, el cuestionario MyMAAT, también testado en el Líbano, únicamente presentó medidas de fiabilidad superiores a la mayoría de los cuestionarios ($\alpha= 0,9$ y CCI= 0,97)¹⁴⁸. Este cuestionario constaba de 12 ítems que se agruparon en dos factores que explicaban un 62 % de la varianza total. El primer factor trataba prácticas

de comportamiento específico para la toma de medicación que se relacionan con la falta de adherencia y el segundo factor relacionado con razones para la falta de adherencia a la medicación. Los datos de fiabilidad son aceptables.

A la luz de estos datos, no se puede determinar cuál de los cuestionarios podría ser considerado un gold standard. No obstante, hay dos que resultaron ser interesantes para su utilización en la práctica clínica debido a que tuvieron suficientes preguntas para obtener una información necesaria y no son largos: ARMS y MyMAAT. El MMAS-8 no se consideró una opción debido a que su uso tiene coste económico y, además Martínez et al.¹³⁶ concluyeron que sus propiedades psicométricas no eran suficientes para ser utilizado en población española. Esto solo indica que cualquiera de los cuestionarios debe ser testado en la población donde se quieran obtener inferencias y conclusiones.

De los dos cuestionarios que resultaron ser una opción para este estudio, se decidió emplear el ARMS-e debido a que había sido utilizado con mayor frecuencia que el MyMAAT, se había empleado en poblaciones de distintos países y además de medir la adherencia en DM2, se usó para medir la adherencia en otras enfermedades, por lo que se conocen más datos acerca de su validez y fiabilidad.

DISCUSIÓN OBJETIVO 3

El cuestionario ARMS ha sido validado en varios países con unos resultados aceptables^{107,108,111,112}, sin embargo, estas poblaciones (afroamericana, coreana, árabe o turca) son muy distintas a la española. Debido a ello, fue necesario evaluar el cuestionario en la muestra porque, a pesar de que había sido traducido y adaptado al español en pacientes españoles¹¹³, no se había estudiado su validez y fiabilidad. En este caso, las propiedades psicométricas no avalaron la utilización de este cuestionario en nuestra muestra.

En primer lugar, en cuanto a las pruebas de validez del cuestionario, el AFCP no agrupó las preguntas de la misma forma que en el cuestionario original¹⁰⁷. Como resultado aparecieron 4 factores frente a los 2 factores que se obtuvieron en el cuestionario original, en la versión turca o en la versión árabe. Respecto al factor relacionado con la recogida de medicación, sí que se agruparon las mismas preguntas (a excepción de

la pregunta 11 que fue eliminada del AFCP por no tener variabilidad). Sin embargo, en el otro factor relacionado con la administración de la medicación esto no solo no ocurrió, sino que fue dividido en tres factores más. Aunque podría ser debido a como se distribuyen las respuestas en la escala, el tamaño de muestra fue muy pequeño ($KMO= 0,514$)¹⁶⁷. Quizás con una muestra más grande y con una población más heterogénea respecto a la edad, este cuestionario tenga mejores resultados y aumente la VTE (57,49%).

En otros países distintos de España, el factor referente a la recogida de la medicación, es importante debido a que el paciente podría verse obligado a no retirar o incluso a posponer la retirada de la medicación por varias causas, entre ellas las económicas. En nuestra muestra esto no tiene demasiada importancia debido a que la mayoría de los pacientes son jubilados (con una media de edad de 70,5 años), llevan conviviendo muchos años con la DM2, no suelen tener problemas de tiempo para ir a la farmacia a recoger su medicación y, además, el sistema sanitario español cubre una gran proporción de los gastos de la medicación ADO. Esto explica la baja frecuencia de respuesta que hubo en las categorías “casi siempre” y “siempre” de las preguntas 3, 4 y 11. De igual modo, en las preguntas del resto de factores la distribución de las respuestas fue mayoritaria en “Nunca” y “algunas veces”. Según los criterios de validez clásicos todas las categorías de respuesta deberían estar entre el 20 y el 80%^{84,119,168}. No es este caso y, por tanto, se debe poner en tela de juicio la utilidad de esta escala tipo Likert.

La validez de criterio concurrente con el registro de retirada de medicamentos no fue estadísticamente significativa. Esto se debió a que el ARMS-e clasifica a los pacientes en “No adherentes” cuando tienen una puntuación >12 . Esto implica que todos los pacientes deben tener un punto en todas las respuestas. Por lo tanto, hace una clasificación demasiado drástica. Parece poco creíble que un paciente que responda “Algunas veces” a una única pregunta del cuestionario no sea adherente. Por esta razón el punto de corte para determinar la falta de adherencia en el ARMS-e debería ser revisado.

Para poder medir la validez de criterio de manera adecuada, se debería de haber comparado la medida de la adherencia mediante el ARMS-e y otro cuestionario de medida de adherencia al tratamiento que actuase como un gold estándar. Esto no

pudo ser posible debido a que hasta donde sabemos, no existe un cuestionario con la suficiente validez y fiabilidad¹⁷⁰. Por el contrario, en las otras versiones validadas, los autores sí analizaron éste tipo de validez empleando cuestionarios como es el caso del MGL o el MMAS-8. No obstante, en nuestro caso no hubiera sido lo más acertado, porque a pesar de que han sido ampliamente utilizados, no han demostrado ser una herramienta adecuada para medir la adherencia en nuestra población¹³⁶.

Respecto de la fiabilidad del cuestionario, la consistencia interna ($\alpha = 0,428$) estuvo muy por debajo de los estándares aceptados ($\alpha \geq 0,7$)^{84,119,168}; sin embargo, la correlación ítem-total indicaba que había consistencia interna. Esta divergencia sugiere que debe ser medida en una muestra mayor y más heterogénea. En el caso de las versiones coreana ($\alpha = 0,80$), turca ($\alpha = 0,75$) y arábiga ($\alpha = 0,80$) sí que obtuvieron una consistencia interna similar al ARMS original ($\alpha = 0,81$).

La estabilidad temporal el ARMS-e (test-retest) estuvo dentro de los valores mínimos aconsejables por lo que se puede decir que es cuestionario estable en el tiempo.

Por otro lado, sería interesante revisar la escala de puntuación del cuestionario y plantear si esta escala de medida tipo Likert con 4 opciones de respuesta es la más adecuada. En los resultados obtenidos se observó que había categorías con muy poca frecuencia de respuesta, siendo la de mayor frecuencia la categoría “Nunca”. Es difícil de creer que a la mayoría de los pacientes “nunca” se les olvide tomar su medicación o se queden sin medicación ADO. Podría deberse a un sesgo inherente a este tipo de escalas, y es el sesgo de deseabilidad social. Los pacientes podrían responder “lo que se espera que respondan” y no ser fieles a la realidad. Por ello, quizás se hubiera esperado que la respuesta con mayor frecuencia de respuesta hubiera sido “algunas veces”. Una mejora que se podría estudiar sería incluir una categoría de no sabe/no contesta/no estoy seguro/no opino y aumentar las opciones de respuesta de 5 a 7. Se ha observado que de esa manera se aumenta la fiabilidad de la escala¹⁷⁰.

Otro aspecto a comentar es la puntuación que se emplea para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes al tratamiento ADO. Kripalani en la escala original empleó como punto de corte para esta clasificación 12 puntos, y desde nuestro punto de vista, esto es demasiado estricto. Sería conveniente estudiar cómo establecer un

punto de corte más laxo, para permitir que pacientes que falle alguna vez no sean considerados como no adherentes.

DISCUSIÓN OBJETIVO 4

La adherencia al tratamiento es una variable difícil de cuantificar puesto que ninguno de los métodos de medida indirectos, que son los que habitualmente se emplean en los estudios observacionales, se puede considerar como gold estándar. Por ello, es recomendable emplear más de un método de medida para asegurar que la medición es lo más próxima a la adherencia real del paciente⁸¹. Teniendo en cuenta las ventajas y limitaciones de los métodos existentes, se optó por utilizar el cuestionario ARMS-e y el registro electrónico de SPE.

Tras el análisis de los resultados de adherencia obtenidos por ambos métodos de medida se observó que no hubo acuerdo. De hecho, hubo grandes diferencias en la clasificación de los pacientes. Con el ARMS-e, se clasificó como pacientes con falta de Adh-ADO a 36 de los 107 pacientes de la muestra frente a los 93 pacientes considerados como adherentes (teniendo en cuenta el 80% de la retirada).

Existen diversas causas que podrían justificar este desacuerdo. En primer lugar, respecto al uso del ARMS-e en la muestra se pudo infravalorar la Adh-ADO de los pacientes debido a que la escala de puntuación fue muy radical y se pudo clasificar a pacientes como “no adherentes” tan solo por haber contestado que “algunas veces” podrían haber olvidado tomar el medicamento. Cabe la posibilidad de que los pacientes no pudieran asegurar al cien por cien no haber fallado alguna vez en la toma del tratamiento ADO, y no por ello se deberían considerar personas “no adherentes”. Es más, los pacientes podrían haber interpretado de distinta manera la respuesta “algunas veces” porque no existió un número concreto de las veces que se incluía en esa respuesta. Por otro lado, es importante señalar que al paciente no se le hicieron las preguntas teniendo en cuenta un periodo de tiempo determinado, como por ejemplo, los últimos quince días, el último mes o los últimos dos meses y eso también influyó en las respuestas. No es lo mismo un paciente que estuviese tomando el tratamiento durante dos meses, donde la posibilidad de falta de adherencia es mayor que en periodos más largos de tratamiento⁶⁵. Por último, el

uso del cuestionario llevó asociado el sesgo de deseabilidad social, debido a que los pacientes pudieron contestar de manera que ellos considerasen “adecuada” aunque no representase su comportamiento real.

Respecto al SPE para la medida de la Adh-ADO, se podría haber producido una sobrestimación de la adherencia. Esto es debido a que con este registro aseguramos que el paciente retira su medicación, pero no se puede asegurar que se la esté tomando. Con este método es probable que pacientes con falta de adherencia real no sean detectados, simplemente porque retiren el medicamento aunque después no lo consuman. Tampoco refleja si los periodos en los que los pacientes no retiran la medicación son debidos a una interrupción recomendada por el médico¹⁷¹.

Otra diferencia que encontramos respecto al uso del ARMS-e es que se obtuvo la adherencia de cada ADO de manera individual, donde se calculó el porcentaje de retirada de cada ADO y se pudo cuantificar el %Adh-ADO de forma independiente. Esto presenta la ventaja de que se puede identificar si la falta de Adh-ADO se produce con un ADO determinado y así poder trabajar sobre ello con el paciente. Con el ARMS-e esto es imposible de detectar puesto que se evalúa la estrategia terapéutica de manera conjunta.

Por todas estas diferencias, sería razonable que no existiera ninguna concordancia estadísticamente significativa entre ambos métodos de medida de la Adh-ADO en ninguno de los tres puntos de corte del %Adh-ADO estudiados.

DISCUSIÓN OBJETIVO 5

La falta Adh-ADO es considerada una de las causas más importantes en la falta de control de la DM2^{155,172,173} y se ha estimado que en Europa llega a ser del 32,9%⁹⁸. En este estudio la falta de adherencia estimada fue 13,1%, casi un tercio de la estimada en Europa y casi la mitad de la obtenida en otros estudios realizados en España, como es el caso del estudio de Moreno Juste et al. (27,6%)¹⁹ o el estudio de Orozco-Beltrán et al.(29,8%)¹⁷⁴.

En los distintos estudios se ha definido la falta de Adh-ADO de varias maneras a la hora de clasificar a los pacientes como “adherentes” en función del punto de

corte empleado. Una de las definiciones más frecuente ha sido considerar como adherentes a los pacientes que obtuvieron un PDC medio $\geq 80\%$ ^{102,175,176}. En otros casos, el paciente era “adherente” si tenía un $PDC \geq 80\%$ en al menos uno de sus medicamentos prescritos, y en otros fue definido como “adherente” si tenía un $PDC \geq 80\%$ en cada uno de los medicamentos ADOs⁹³. Esta variabilidad puede ser una de las razones por la que los %Adh-ADO han sido muy diferentes entre los estudios llevados cabo sobre este tema, incluso que haya sido muy difícil comparar dichos estudios. Esto se ha observado en el trabajo de Choudhry et al.¹⁷⁶ donde se emplearon las tres definiciones de la falta de adherencia y las cifras variaron entre el 35% y el 95% dependiendo de la definición elegida. Además, los autores concluyeron que considerar un $PDC \geq 80\%$ en todos los ADOs podría sobrestimar la “falta de adherencia” en pacientes que sustituyeran o interrumpieran adecuadamente el tratamiento.

En este trabajo el paciente fue adherente al tratamiento ADO si tenía un $PDC \geq 80\%$ en cada uno de los medicamentos ADO prescritos. Esto fue así porque los autores entendieron que la “adherencia al tratamiento” se refería a la estrategia terapéutica completa prescrita por el médico (todos los medicamentos ADO), y no a cada uno de los medicamentos por separado. Además, también se evaluó el $PDC \geq 70\%$ y $PDC \geq 60\%$ para estudiar que variación existía entre los distintos puntos de corte de clasificación de falta de Adh-ADO.

Para calcular el PDC, se decidió utilizar los registros de dispensación electrónica en lugar de emplear un cuestionario de medida de la adherencia al tratamiento. Se acordó así porque con el uso de cuestionarios se tiende a sobrestimar la adherencia y el sesgo de deseabilidad social es mayor. Con este sistema, al tratarse de un método basado en el registro, todos los participantes en el proceso deben de registrar sus actuaciones. Es decir, si un médico modifica la dosis o la pauta esto debe ser registrado para que las estimaciones que se hagan a posteriori sean adecuadas. A pesar de ello, también puede existir un riesgo de sobrestimar la Adh-ADO, puesto que se da por hecho que los pacientes toman todos los medicamentos que retiran de la farmacia comunitaria.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio, se ha podido observar que existe una relación entre la falta de Adh-ADO y el %HbA1c de los pacientes,

independientemente del punto de corte considerado. Cuando un paciente se consideró no adherente con un %Adh-ADO $\geq 60\%$, su %HbA1c se incrementó por término medio un 1,592% ($p=0,001$), cuando fue un %Adh-ADO $\geq 70\%$ el incremento medio fue un 0,929% ($p=0,003$) y cuando fue un %Adh-ADO $\geq 80\%$ el incremento medio fue 0,742% ($p=0,007$). Luego, cuanto más bajo fue el punto de corte utilizado para clasificar al paciente como “no adherente” mayor fue el incremento en el porcentaje medio de HbA1c que se producía cuando un paciente cambiaba de ser “adherente” a ser “no adherente”. Por lo tanto, aunque hasta la fecha no se ha podido establecer un punto de corte ideal y se ha utilizado el $<80\%$ para clasificar a los pacientes como “no adherentes”, parece que es más conveniente utilizar puntos de corte elevados para que los cambios en los valores de HbA1c sean pequeños^{92,177}. De este modo, si un paciente dejase de ser adherente durante un tiempo, el cambio en su %HbA1c tendría poca importancia desde el punto de vista clínico. No obstante, otros puntos de corte podrían ser considerados cuando el paciente tiene valores del %HbA1c por debajo de los valores recomendados.

La prevalencia de falta de control obtenida en esta muestra (20,6%) fue inferior a la observada en otros en otros países^{14,178}. En España, se han realizado varios estudios donde el porcentaje de falta de control en DM2 también fue superior al estimado en este trabajo (20,1%)^{14-17,172,179}. En algunos de estos estudios se utilizó como punto de corte %HbA1c $<7\%$ sin tener en cuenta otras variables. Este es el caso del estudio de Peral Martínez et al.¹⁵ (40.9%), de Gómez García et al.¹⁶ (58.0%)o de Vinagre et al.¹⁷ (44%). Por otro lado, cuando se emplearon los mismos criterios que los utilizados en el presente estudio los porcentajes de pacientes que no tuvieron controlada su T2DM fueron: más altos que los obtenidos en este trabajo en el caso de Escribano Serrano J, et al.¹⁸⁰ (31.1%); más bajos en el caso de Orozco Beltrán et al.¹⁷⁴ (14.7%) y de Gómez García et al.¹⁶ (12.2%); y similares en el caso del trabajo de Peral Martínez et al.¹⁵ (20.1%), Cuevas Fernández et al.¹⁷² (23.7%). Por tanto, es muy importante definir al paciente con “control adecuado” en función del %HbA1c y tener en cuenta sus características y comorbilidades. Esto puede permitir una mejor comparación entre los estudios que se lleven a cabo en este campo.

Si consideramos la falta de control de la enfermedad con respecto a la Adh-ADO, se observó que la mayoría de los pacientes eran adherentes (77,3%, 81,8% y 86,4%)

independientemente del punto de corte considerado (%Adh-ADO \geq 80%, 70% o 60% respectivamente). Esto podría ser un indicador de que la estrategia terapéutica prescrita no estaba siendo efectiva. Puesto que todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un mínimo de seis meses con prescripción de ADOs, hubiera sido tiempo suficiente para alcanzar los objetivos terapéuticos y, por tanto, la estrategia terapéutica debería ser revisada. De hecho, estos pacientes con la enfermedad no controlada tuvieron mayor número de ADOs prescritos. Resultó que tomar 2-3 ADOs aumentaba el riesgo de no alcanzar los objetivos terapéuticos un 6,98% (IC95%:1,559-31,33) respecto a los que tomaban 1 ADO. Esto va en consonancia con los estudios de Cuevas-Fernández et al.¹⁷² y Pérez et al.¹⁷⁹ donde se encontró que el mal control de la DM2 estaba asociado con un mayor número de ADOs. También sería interesante revisar el régimen terapéutico de los pacientes que fueron clasificados como adherentes con Adh-ADO \geq 60% ya que el 98,8% de ellos tuvieron la DM2 controlada. Esto podría indicar que tienen prescrito un mayor número de ADOs del necesario y que consiguen controlar la enfermedad mediante unos buenos hábitos de vida.

También se observó que los pacientes con falta de Adh-ADO tuvieron mayor riesgo de DM2 no controlada que aumentaba según bajaba el punto de corte: Adh-ADO \geq 80% (OR:7,327; IC 95%: 1,302-41,241), Adh-ADO \geq 70% (OR: 11,302; IC95%: 1,301-98,20) y Adh-ADO \geq 60% (OR: 25,618; IC95%: 1,688-388,766). Aunque estos resultados van en la misma línea que otros estudios donde se relacionó la falta de Adh-ADO con el mal control de DM2^{155,172,173,181}, un mayor tamaño de muestra pudiese haber conseguido encontrar relación entre la adherencia y el control de la DM2 con unos intervalos de confianza más precisos.

Por otro lado, se observó que algunas de las variables de ajuste en el análisis tuvieron alguna relación con el control de la DM2. Estas variables fueron la edad, la obesidad abdominal y la hipertensión arterial, siguiendo la misma línea de otros estudios recogidos en la revisión sistemática de Bin Rakhis et al.¹⁷⁷. Sin embargo, la obesidad a pesar de ser el principal factor de riesgo de DM2, no mostró relación significativa con el control de DM2 en el análisis de regresión logística. Tampoco la tuvo la actividad física. Estos resultados son inesperado puesto que el ejercicio físico es uno de los factores que afecta directamente a la glucosa en sangre y además, es uno de los

principales factores que ayudan al control de la enfermedad, junto con la dieta y el tratamiento farmacológico. A pesar de la avanzada edad de la muestra, el 52,3% del total de pacientes mostró un nivel de actividad física moderado. En cuanto al grupo de los pacientes “no controlados”, el 63,6% realizó una actividad física moderada, lo cual indica que en este grupo habría que realizar alguna intervención sanitaria para analizar si el problema está en los hábitos alimenticios y/o en la Adh-ADO.

Otros factores como tener diagnosticada una depresión o tener mayor número de medicamentos totales prescritos, mostraron ser factores de riesgo de la falta de Adh-ADO en la RSL realizada en el primer objetivo. Sin embargo, en nuestra muestra de pacientes no se relacionaron con la falta de Adh-ADO ni con el control de la DM2. Del mismo modo, las complicaciones asociadas a la DM2 tampoco mostraron asociación con el control de DM2. Cabe pensar que sufrir alguna de esas complicaciones haría que los pacientes fueran más conscientes del peligro que supone tener falta de control de la enfermedad y/o de la falta de Adh-ADO. Sin embargo, tener o no tener alguna complicación no afecta directamente al valor de HbA1c o a la glucemia, por lo que no resultó extraño no poder confirmar dicha hipótesis.

Respecto al hábito tabáquico y consumo de alcohol tampoco se encontró asociación entre el control de la DM2 o la falta de Adh-ADO. Esto está justificado puesto que la edad de la población de estudio era avanzada y no eran hábitos prevalentes (94% de los pacientes no eran fumadores y el 45,8% no consumía alcohol).

DISCUSIÓN OBJETIVO 6

La DM2 se ha convertido en un importante problema de salud a nivel mundial debido al aumento de la morbi-mortalidad. Existe un gran número de pacientes que no consiguen alcanzar las cifras adecuadas de HbA1C para mantener su enfermedad controlada a pesar del gran arsenal terapéutico existente. A lo largo de los años se han detectado numerosos factores que afectan al control de la DM2 y a la Adh-ADO. Sin embargo, apenas existen datos sobre cómo influye el conocimiento que tiene el paciente con DM2 sobre el uso de su medicación ADO. Por ello, uno de los objetivos planteados en este estudio fue medir el CPUET de los pacientes con DM2 e investigar la posibilidad de que el CPUET pudiese afectar a la Adh-ADO y, en consecuencia, al control de la DM2.

Relación CUM-ADO y Adherencia al tratamiento ADO

En los estudios llevado a cabo por Mekonnen et al.¹⁸² y Okuyan et al.¹⁸³ se observó que el conocimiento que tenían los pacientes sobre la medicación empleada en enfermedades crónicas estaba relacionado con la adherencia al tratamiento. Por el contrario, en el trabajo de Muhammad Haskani et al.¹⁸⁴ y en el estudio de Espiritu-Santo et al.¹⁸⁵, no se encontró relación entre ambas variables. Los resultados obtenidos en el presente trabajo tampoco apoyaron dicha hipótesis. Esto pudo deberse por un lado, a que la muestra del estudio presentó muy poca variabilidad en cuanto a la Adh-ADO se refiere. Sólo el 13,1% mostró falta de Adh-ADO, lo cual contrasta con las cifras obtenidas en estudios realizados en España (27,6%¹⁷² y 28,9%¹⁵) y en otros llevados a cabo en Europa (32,9%)⁶⁸. Por otro lado, la herramienta de medida para obtener el CPUET también ha podido influir en los resultados obtenidos en esta muestra. Por lo que sabemos, apenas hay estudios que evalúen la influencia del CPUET sobre el control de la DM2. De hecho, existen muy pocos cuestionarios para la medida del CPUET que aporten suficientes pruebas de validez y fiabilidad⁵⁵. Un ejemplo, es el cuestionario creado por Mcpherson et al.¹⁸⁶ que a pesar de que ha sido empleado por varios autores^{182,184}, solo aportaron pruebas de validez de constructo. De ellos, Muhammad Haskani et al.¹⁶⁵, aportaron evidencia de la validez de contenido y de la consistencia interna del cuestionario.

Por tanto, debido a la ausencia de cuestionarios que aportasen pruebas de adecuada validez y fiabilidad, se diseñó el cuestionario CUM-ADO para que fuese sencillo de utilizar en la práctica clínica diaria y que no llevase demasiado tiempo. Por esta razón, se decidió no emplear el cuestionario validado en España sobre el conocimiento del paciente sobre su medicación (CMP) de García-Delgado et al.⁵⁷. Sin embargo, sirvió de guía para que solo se incluyeran aquellas preguntas relacionadas con la identificación y toma del medicamento ADO.

Como resultado se obtuvo un cuestionario de seis preguntas que demostró tener estabilidad temporal y consistencia interna. Aunque según el criterio de algunos autores, el valor del α hubiera sido insuficiente al no alcanzar valores $>0,7$ ^{84,187}, hay quien piensa que el estadístico α debe contener valores $>0,6$ para considerar que la consistencia interna sea satisfactoria y valores $>0,8$ para considerarla alta¹¹⁹. Hay que tener en cuenta que este valor se pudo ver afectado por el pequeño tamaño de esta

muestra, ya que es un estadístico que puede estar influenciado tanto por el tamaño de muestra así como por el número de ítems que constituyan el cuestionario^{188,189}.

La frecuencia de endose de las preguntas del CUM-ADO fue superior al 80% en tres de ellas (2,3 y 5), lo cual sugiere que deberían ser revisadas para aumentar su poder discriminante. Aunque la varianza total explicada por los dos factores fue del 61,52%, todavía queda un alto porcentaje por explicar. Por ello, sería interesante revisar las preguntas del cuestionario e incluir otras cuestiones para poder explicar las diferencias existentes en el conocimiento que tiene los pacientes acerca del uso de los ADO.

Respecto a la validez de criterio del cuestionario, se obtuvieron unos valores de S, E y VVP bajos. No obstante, el VPN fue 72,9%. Este VPN indica que pacientes que tienen un CPUET adecuado tienen una alta probabilidad de que estén controlados. Por tanto, aquellos que tienen un CPUET no adecuado, tienen una alta probabilidad de no tener controlada su DM2, y deberían ser informados y/o formados respecto al proceso de uso de los medicamentos ADO.

Por lo que conocemos, no existe otro cuestionario de medida del conocimiento sobre el proceso de uso de los medicamentos adecuadamente validado para poder emplearlo como gold estándar, por lo que no fue posible evaluar la validez de criterio concurrente del CUM-ADO⁵⁵.

Tras la evaluación de las propiedades psicométricas del cuestionario, se puede considerar el uso del CUM-ADO para conocer el CPUET de los pacientes con DM2 en la práctica clínica diaria. En función del resultado que se obtenga, se podrán realizar actividades dirigidas sobre los pacientes que necesiten aumentar el conocimiento sobre el proceso de uso de su estrategia terapéutica y ayudarlos así a obtener el control de la DM2.

Cabe destacar que en este estudio se consideró conveniente emplear la estrategia terapéutica completa a la hora de medir el conocimiento sobre los ADO en lugar de seleccionar un ADO de forma aleatoria, tal y como se había realizado en estudios previos para la medida del CPM^{57,184,186}. Puede ocurrir el caso de que un paciente lleve un tiempo prolongado tomando un ADO y conozca perfectamente su uso y, sin embargo, no conocer lo suficiente otro ADO que le haya sido prescrito recientemente.

Al elegir solo uno al azar podríamos tener falsos resultados.

Desde el punto de vista sociológico, es importante destacar que tan sólo el 44,9% de los pacientes (48 pacientes) tuvo un adecuado CPUET de los ADO. Esta cifra es preocupante y pone de manifiesto que algo está fallando en este sistema sanitario. Bien porque no se ha informado correctamente a los pacientes o bien porque no se les ha dado la información suficiente. En cualquiera de esos casos se pone en riesgo a los pacientes, ya sea por un problema de seguridad debido a efectos adversos no deseados o por un problema de ineffectividad al no tomar correctamente el tratamiento ADO.

También se observó que los pacientes identificaban al 81% de los medicamentos ADO de alguna manera (por el formato de la caja, el nombre, forma o color de la pastilla); sin embargo, solo el 48% de los ADO era conocido por su nombre correctamente. Tanto en el estudio de Muhammad Haskani et al.¹⁸⁴ como en el de Espiritu-Santo et al.¹⁸⁵ tuvieron unos resultados similares. Por el contrario, otros estudios mostraron que los pacientes sí conocían correctamente el nombre de sus medicamentos en un porcentaje bastante mayor. En esos trabajos no se limitaron sólo a medicamentos ADO, sino que contemplaron más grupos terapéuticos de medicamentos por lo que no es realmente comparable^{59,190,191}.

Algunas de las posibles causas, por las que los pacientes de este estudio tuvieron dificultades para conocer el nombre del medicamento, pudieron ser la avanzada edad media de la muestra, el bajo nivel de estudios (el 53% de la muestra tuvo estudios básicos), ser pacientes polimedicados o por cambio de la marca de especialidades farmacéuticas genéricas de ADO durante la dispensación¹⁹². Esto ocurre frecuentemente debido por un lado a los constantes desabastecimientos por parte de los laboratorios fabricantes y por otro lado, porque los pacientes retiran su medicación en distintas farmacias comunitarias y no siempre trabajan las mismas marcas de ADOs. Los desabastecimientos de medicamentos pueden dar lugar a errores de medicación, pueden generar retrasos en la toma de la medicación, dar lugar a la omisión o a fallos en la terapia¹⁹³. Todo esto puede comprometer la seguridad de los pacientes porque no conocen su medicamento o dudan sobre el proceso de uso del mismo. Cuando se trata de pacientes polimedicados es de vital importancia que identifiquen correctamente cada uno de los medicamento que

toman para que la adherencia al tratamiento sea satisfactoria y existan los mínimos errores posibles¹⁹⁴.

Los pacientes del estudio conocieron en un alto porcentaje tanto la dosis del ADO que tenían que tomar (91,8%) como cuándo tomar el ADO prescrito a lo largo del día (87,3%). Sin embargo, sólo sabían si debían tomar antes, durante o después de las comidas el 57% de los ADOs. De nuevo, se pone en riesgo la seguridad en el paciente al no conocer correctamente cuando tomar determinados medicamentos ADOs, como es el caso del grupo de las sulfonilureas o de la repaglinida, que pueden ocasionar hipoglucemias por el propio efecto del medicamento.

Por último, respecto a las preguntas del cuestionario, la pregunta número 6 (¿Hasta cuándo tiene que tomar este medicamento ADO?) fue la menos conocida y se pudo deber a que la mayoría de los pacientes no sabían si tendrían que tomar ese medicamento de por vida o solamente por un tiempo determinado. Debido a que la DM2 es una enfermedad crónica es probable que tengan prescrito el medicamento ADO de manera indefinida si no existen problemas de seguridad, surjan reacciones adversas por el medicamento o se produzcan desabastecimientos prolongados de los ADOs prescritos.

Al analizar las variables predictoras, se observó que existían diferencias en la edad entre los pacientes que tenían un adecuado CPUET (67,52 años) y los que no (72,97 años) ($p=0,004$). También se observaron diferencias entre los pacientes respecto al nivel de estudios. De los pacientes con un valor de $\text{CPUET} \geq 5$, el 44,5% tenía estudios superiores frente al 15 % de los pacientes con $\text{CPUET} < 5$ ($p=0,040$). Tanto la influencia de la edad como el nivel de estudios sobre el conocimiento de la medicación también se ha puesto de manifiesto en otros estudios publicados^{184,190}.

Relación CUM-ADO-Control DM2

A lo largo del estudio se han ido analizando diferentes variables que afectan al control de la DM2. Se sabe que la DM2 es una enfermedad afectada por diversos factores y hemos podido comprobar que la falta Adh-ADO influye negativamente en el control de la enfermedad en estos pacientes. Además, para considerar que la DM2 está controlada no solamente nos hemos basado en el valor de la HbA1c, sino en

otras características del paciente (edad, comorbilidades, años de evolución de DM2 y complicaciones graves).

Tras la revisión de trabajos relacionados con el conocimiento en DM2, encontramos estudios donde se relacionó un mayor conocimiento de la DM2 con un mayor control de la enfermedad. Es el caso del estudio llevado a cabo por Al-Qazaz et al.⁴⁹, considerando que los pacientes estaban controlados cuando la HbA1c < 6,5%. En el meta-análisis publicado por Lim et al.¹⁹⁵, también se evaluó el conocimiento de los pacientes sobre la DM2 y se concluyó que dicho conocimiento era del 55.6% (IC95%: 7,6-103,6). Determinaron que la avanzada edad, el nivel de estudios o el control de la DM2 eran los factores que afectaban al conocimiento de la enfermedad. Estas cifras indican la necesidad de incrementar el conocimiento de los pacientes a cerca de la DM2, y probablemente también sería necesario mejorar el CPUET, aunque apenas hay estudios que evalúen la relación del CPUET ADO con el control de la DM2.

En el presente estudio, si se observó asociación entre el CPUET y la falta de control de la DM2, de manera que los pacientes que no tuvieron un adecuado CPUET tuvieron un riesgo cinco veces mayor de ser clasificados con “DM2 no controlada” que aquellos pacientes con un adecuado CPUET (OR: 5,544; IC95%: 1,284-23,942). A pesar de este resultado, esta relación debe tomarse con cautela debido a que no es una relación directa. El hecho de un paciente tenga un adecuado CPUET no implica que lo haga correctamente, es decir, que tenga una adecuada adherencia a su estrategia terapéutica (falta de adherencia voluntaria), lo cual sería un inconveniente para tener la DM2 controlada. Es similar al ejemplo de un profesional de la salud que, a pesar de saber que fumar es perjudicial, es fumador. Es por eso, que el conocimiento no implica acción y por tanto no implica un efecto directo.

Aunque en este estudio no se ha hallado una asociación directa entre la falta de Adh-ADO y el CPUET, que sería la secuencia lógica para alcanzar el control de la DM2, si se ha demostrado el riesgo que supone una falta de adherencia del tratamiento ADO sobre el control de la DM2 (se ha discutido en el objetivo 5). En base a esto, sería interesante, desde el punto de vista práctico en la farmacia comunitaria, trabajar y mejorar el conocimiento de los pacientes tanto sobre el CPUET, como los hábitos de vida y resto de factores modificables que afectan al control de la DM2. De hecho, en el estudio realizado por Nguyen et al.¹⁹⁶, que fue un ensayo aleatorio controlado

sobre una intervención dirigida por farmacéuticos, se observó que había una mejora significativa en los pacientes respecto al conocimiento de la DM2, donde también se preguntaba por la medicación ADO ($\beta=5,527$; IC95%: 3,982-7,072; $p < 0,001$), sobre la adherencia al tratamiento ADO (OR=9.813; IC95%:2,456-39,205; $p < 0,001$) y sobre alcanzar el objetivo de glucemia (OR=1,979; IC95%: 1,029-3,806; $p=0,04$).

LIMITACIONES

Los resultados del presente estudio deben tomarse con cautela debido a los posibles sesgos:

- En primer lugar, pudo existir un sesgo de selección debido a la forma en que se seleccionaron las farmacias (conveniencia), e incluso por el método de selección de los pacientes (muestreo consecutivo). No obstante, se intentó solucionar eligiendo farmacias de distintas localidades y ampliando suficiente el tiempo de selección de la muestra en cada farmacia para que todos los pacientes con DM2 pudiesen participar en el estudio. Además hay que tener en cuenta que un pequeño porcentaje de pacientes no fue invitado a entrar en el estudio por no pertenecer al Sistema de Andaluz de Salud. Por lo tanto, las farmacias participantes no tienen por qué ser representativas de la población de Granada (España).
- Aunque el tamaño de muestra calculado en base a la prevalencia del control de DM2 era adecuado, un tamaño de muestra mayor hubiese sido deseable. Sin embargo, la captación de pacientes fue difícil debido a la falta de tiempo de los farmacéuticos en su trabajo diario y a que algunos pacientes a los que se les ofrecía el estudio, no quisieron proporcionar sus datos de salud.
- Otra posible limitación fue el método de medida de la adherencia al tratamiento ADO, porque se asume que todo el medicamento retirado es tomado por el paciente. En el sistema sanitario español todos los pacientes tienen acceso a la medicación a un coste bajo y algunos pacientes también retiran los medicamentos, aunque no se los tomen los adecuadamente por miedo a la valoración del médico en la revisión. De modo que este método puede sobreestimar la adherencia al tratamiento.

- Respecto al cuestionario CUM-ADO que se diseñó, podrían revisarse o reformularse algunas de las preguntas para aumentar su poder discriminante y explicar mayor varianza. En cuanto a la validez de criterio, se empleó el valor de HbA1c como método de referencia para determinar el control de la DM2. Esto se debió a que no existió otro cuestionario de medida del CPUET ADO con la validez y fiabilidad para emplearlo como gold estándar y poder estudiar la validez concurrente de la nueva herramienta.
- La RSL de los factores que afectan a la adherencia estuvo limitada a estudios analíticos, excluyendo los observacionales transversales, por lo que es posible que algunos factores importantes que afectan a la adherencia no se hubiesen contemplado en estos resultados.
- Por otro lado, al ser un estudio observacional descriptivo transversal no se puede establecer una relación causal entre las variables, sólo estimar si existe una asociación entre ellas. Por esta razón sería conveniente diseñar futuros estudios de tipo analítico, que incluyan intervenciones de educación terapéutica realizadas por los farmacéuticos y donde se pueda comprobar la relación existente entre el CPUET, la adherencia y el control de la DM2.

Conclusiones



RSL: FACTORES QUE AFECTAN A LA FALTA DE ADH-ADO

Los factores que han demostrado influir en la falta de adherencia a los ADO fueron: la aportación económica por parte del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, complejidad del régimen terapéutico prescrito, número de visitas a los profesionales sanitarios, %HbA1C inadecuado, depresión diagnosticada, ser mujer, ser de raza diferente a la blanca, no estar casado y ser joven.

No obstante, es necesario realizar estudios con menor posibilidad de sesgos como son los ECAs para poder confirmar estos resultados.

RSL: CUESTIONARIOS DE MEDIDA DE LA ADH-ADO

10 cuestionarios para la medida de la adherencia a los ADO fueron incluidos en este estudio. Ninguno de ellos pudo ser considerado como un “gold estándar” en función de las pruebas psicométricas aportadas. Por lo tanto, el uso de cualquiera de ellos debe basarse en el objetivo que persiga el clínico y/o el investigador, y en el tipo de paciente. En cualquier caso, es recomendable que la validez y fiabilidad sean evaluadas en la población de estudio donde sean utilizados.

CUESTIONARIO ARMS-E

Entre todos los cuestionarios localizados el ARMS-e parecía la mejor opción para este estudio en función de las pruebas psicométricas aportadas por otros estudios. Sin embargo, no se obtuvieron unos resultados de validez y fiabilidad en esta muestra, que pudiesen avalar su uso.

Sería conveniente modificar su constructo y adaptar las preguntas a la realidad de el sistema sanitario español, y posteriormente volver a estudiar su validez y fiabilidad.

RELACIÓN ENTRE MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADH-ADO

No hubo acuerdo entre la medida de adherencia al tratamiento antidiabético oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica y medido mediante el cuestionario ARMS-e. Puesto que dicho cuestionario no demostró tener validez y fiabilidad no fue un buen método para comprobar si la medida de adherencia al tratamiento antidiabético

oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica es un método válido. Es necesario realizar estudios destinados a verificar la validez y la fiabilidad de este método, donde se utilicen gold standard adecuados (métodos de medida de adherencia directos).

INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN EL CONTROL DE LA DM2

La prevalencia de falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral medido mediante el registro de dispensaciones del sistema de prescripción electrónica obtenida en la muestra fue del 13,1%. El 20,6% de los pacientes de la muestra tuvo la Diabetes tipo 2 no controlada.

La falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral se relacionó de forma directamente proporcional con la falta de control de la Diabetes Mellitus tipo 2 (mayor falta de adherencia mayor riesgo de diabetes tipo 2 no controlada). Igualmente estuvo relacionada con el %HbA1c, de forma que cuanto más alto fue el punto de corte de adherencia al tratamiento antidiabético oral, más pequeño fue el incremento que sufrió %HbA1c si el paciente pasaba de ser adherente a no adherente.

INFLUENCIA DEL CPUET ADO DEL PACIENTE SOBRE EL CONTROL DE LA DM2

El 55,1% de los pacientes de la muestra tuvieron un conocimiento del proceso de uso de la estrategia terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2 insuficiente. Este conocimiento no estuvo relacionado con la adherencia al tratamiento antidiabético oral, aunque sí con la falta de control de la Diabetes Mellitus tipo 2. Es necesario diseñar estudios capaces de establecer una relación causal entre estas variables.

Bibliografía



1. Organización Mundial de la Salud. Global report on diabetes [internet]. Ginebra: OMS; 2016. [citado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
2. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care.* 2024;47(1):S20-42. doi:10.2337/dc24-S0022.
4. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Fundación RedGDPS). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS [Internet].2018 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.redgdps.org>.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
6. International Diabetes Federation (IDF).Atlas 10th Edition 2021 [Internet]. 2021 [citado 21 de enero de 2023]:78-79. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
8. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93. doi:10.1007/s00125-011-2336-9.
9. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.
10. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico del SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2022 [Internet]. 2023 [citado 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf
11. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico del SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2023[Internet].2024 [citado 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf
12. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ.* 2016;17(8):1001-10. doi: 10.1007/s10198-015-0742-5.

13. Pérez A, Redondo-Antón J, Romera I, Lizán L, Rubio-de Santos M, Díaz-Cerezo S, et al. Disease and Economic Burden of Poor Metabolic and Weight Control in Type 2 Diabetes in Spain: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther.* 2024;15(2):325-41. doi: 10.1007/s13300-023-01503-4.
14. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):47-56. doi: 10.1111/cen.12119.
15. Peral Martínez IM, Martínez Pastor A, Gomariz García JJ, Barquilla García A, Martín Sánchez V, Micó Pérez R, et al. Diferencias regionales en el grado de control glucémico de la diabetes en España y factores asociados. Estudio IBERICAN. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2023;70(7):448-58. doi: 10.1016/j.endien.2023.07.001.
16. Gómez García MC, Franch-Nadal J, Millaruelo Trillo JM, Cos-Claramunt FX, Avila Lachica L, Buil Cosiales P. Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular en España, y su patrón de tratamiento, en función del género: Estudio CODICE. *Semergen.* 2020;46(2):125-35. doi: 10.1016/j.semerg.2019.05.005.
17. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35(4):774-9. doi: 10.2337/dc11-1679.
18. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Fernando Pérez J, Zaro MJ, García A, Lozano L, Sanz H, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio HERMEX. *Aten Primaria.* 2011 ;43(8):426-34. doi: 10.1016/j.aprim.2010.07.008.
19. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, Page F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E, et al. Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes en población anciana de una cohorte española. *Med Clin (Barc).* 2019;153(1):1-5. doi: 10.1016/j.medcli.2018.10.023.
20. Consentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol* 2020; 73(5): 404.e1–404.e59. doi: 10.1016/j.recesp.2019.11.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1999;354(9178):602.
22. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
23. ACCORD Study Group; Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et

- al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. *Am J Cardiol.* 2007;99(12A):21i-33i. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003.
24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
25. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1392-406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
26. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
27. Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015949. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015949.
28. Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, et al. Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: an updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):210. doi: 10.1186/s12933-021-01401-8.
29. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020(5):418-35. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30038-3.
30. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925-66.
31. Fundación Weber. Valor social de un control estricto y temprano de la Diabetes tipo 2 en España [Internet]; 2022 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://weber.org.es/wp-content/uploads/2022/11/Valor-social-de-un-control-estricto-y-temprano-de-la-diabetes-tipo-2-en-Espana.pdf>
32. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.

33. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006 ;368(9548):1673-9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
34. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Kahn SE, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia*. 2019 ;62(8):1319-28. doi: 10.1007/s00125-019-4928-8.
35. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447-63. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031.
36. Simões Corrêa Galendi J, Leite RGO, Banzato LR, Nunes-Nogueira VDS. Effectiveness of Strategies for Nutritional Therapy for Patients with Type 2 Diabetes and/or Hypertension in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4243. doi: 10.3390/ijerph19074243.
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):S39-S45. doi: 10.2337/dc22-S003.
38. Organización Mundial de la Salud (OMS). Directrices de la OMS sobre Actividad Física y comportamientos sedentarios [Internet]. Geneva: (OMS); 2021[citado 23 de julio de 2024];p43-58. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581973/>
39. Bennetsen SL, Feineis CS, Legaard GE, Lyngbæk MPP, Karstoft K, Ried-Larsen M. The Impact of Physical Activity on Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:486. doi: 10.3389/fendo.2020.00486.
40. Cannata F, Vadalà G, Russo F, Papalia R, Napoli N, Pozzilli P. Beneficial Effects of Physical Activity in Diabetic Patients. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020;5(3):70. doi: 10.3390/jfkm5030070.
41. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec;45(1):S144-74. doi: 10.2337/dc22-S010
42. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. B Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018 ;7(18):e009326. doi: 10.1161/JAHA.118.009326.
43. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al.; SPRINT Study Research Group. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT).

- Clin Trials. 2014;t;11(5):532-46. doi: 10.1177/1740774514537404. Erratum in: Clin Trials. 2017 Apr;14(2):222. doi: 10.1177/1740774517695238.
44. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-64. doi: 10.1001/jama.298.22.2654.
45. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 ;3(12):958-67. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2.
46. Organización Mundial de la Salud. Glosario de Términos de Promoción de la Salud. Ginebra: OMS; 2001[consultado el 22 de agosto de 2024].p20-21. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67246/WHO_HPR_HEP_98.1_spa.pdf;jsessionid=F1A51668C6D78085735778F0DA17BFD0?sequence=1 [Links
47. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1079-86. doi: 10.1016/j.pec.2016.01.020.
48. Suñer Soler R, Santiñá Vila M. Health literacy y salud. *Rev Calid Asist*. 2013;28(3):137-8. doi: 10.1016/j.cali.2013.03.005.
49. Al-Qazaz HKh, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R, et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1028-35. doi: 10.1007/s11096-011-9582-2.
50. AlShayban DM, Naqvi AA, Alhumaid O, AlQahtani AS, Islam MA, Ghori SA, et al. Association of Disease Knowledge and Medication Adherence Among Out-Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Khobar, Saudi Arabia. *Front Pharmacol*. 2020;11:60. doi: 10.3389/fphar.2020.00060.
51. Kassahun T, Gesesew H, Mwanri L, Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):28. doi: 10.1186/s12902-016-0114-x.
52. Fitzgerald JT, Funnell MM, Hess GE, Barr PA, Anderson RM, Hiss RG, et al. The reliability and validity of a brief diabetes knowledge test. *Diabetes Care*. 1998;21(5):706-10. doi: 10.2337/diacare.21.5.706.
53. Fitzgerald JT, Funnell MM, Anderson RM, Nwankwo R, Stansfield RB, Piatt GA. Validation of the Revised Brief Diabetes Knowledge Test (DKT2). *Diabetes Educ*. 2016;42(2):178-87. doi: 10.1177/0145721715624968.
54. Garcia AA, Villagomez ET, Brown SA, Kouzekanani K, Hanis CL. The Starr County Diabetes Education Study: development of the Spanish-language diabetes knowledge questionnaire. *Diabetes Care*. 2001;24(1):16-21. doi: 10.2337/diacare.24.1.16.
55. Rodriguez Battikh HH, Esquivel Prados E, García Corpas JP. Medida del conocimiento del paciente sobre su medicación antidiabética: revisión sistemática. *Ars Pharm [Internet]*. 2020 [citado 14 Agosto

- 2024];61(3):193-7. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/13648>
56. García Delgado P. Conocimiento del paciente sobre sus medicamentos [Tesis]. Granada (España): Universidad de Granada; 2008.
57. García Delgado P, Gastelurrutia Garralda MA, Baena Parejo MI, Fisac Lozano F, Martínez Martínez F. Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos. *Aten Primaria*. 2009;41(12):661-8. doi: 10.1016/j.aprim.2009.03.011.
58. Abdullah NF, Khuan L, Theng CA, Sowtali SN. Prevalence and reasons influenced medication non-adherence among diabetes patients: A mixed-method study. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(2):1669-78. doi: 10.1007/s40200-022-01118-9.
59. Romero-Sanchez J, Garcia-Cardenas V, Abaurre R, Martínez-Martínez F, Garcia-Delgado P. Prevalence and predictors of inadequate patient medication knowledge. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(5):808-15. doi: 10.1111/jep.12547.
60. Muhammad Haskani NH, Ming LC, Dhaliwal JS, Wee DVT, Goh BH, Ali M, et al. Diabetes Mellitus and Its Therapy in Brunei Darussalam: A Critical Revisit. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:1131-36. doi: 10.2147/PPA.S366152.
61. Welday Kahsay S, Mulugeta P. Determinants of exit-knowledge of ambulatory patients on their dispensed medications: The case in the outpatient pharmacy of Mizan-Tepi University Teaching Hospital, Southwest Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268971. doi: 10.1371/journal.pone.0268971.
62. Piragine E, Petri D, Martelli A, Calderone V, Lucenteforte E. Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(5):1981. doi: 10.3390/jcm12051981.
63. Sackett DL, Haynes RB. *Compliance with Therapeutic Regimens*. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1976.
64. Sabaté E, Cluster WHOND and MH. Adherence to long-term therapies: policy for action: meeting report, 4-5 June 2001 [Internet]. World Health Organization; 2001 [citado 11 de diciembre de 2023]. Report No.: WHO/MNC/CCH/01.02. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66984>.
65. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
66. Gow K, Rashidi A, Whithead L. Factors Influencing Medication Adherence Among Adults Living with Diabetes and Comorbidities: a Qualitative Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2024;24(2):19-25. doi: 10.1007/s11892-023-01532-0.
67. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.

68. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1283-96. doi: 10.1185/03007995.2015.1053048.
69. Farmaindustria. Efectividad de las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes crónicos: revisión de meta-análisis. 2016 [citado 13 Noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/documento/revision-sistemica-la-evidencia-materia-adherencia-terapeutica/>
70. Sabaté E, World Health Organization, editores. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003: 198p.
71. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ.* 2016;42(1):34-71. doi: 10.1177/0145721715619038.
72. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1299-307. doi: 10.2147/PPA.S106821.
73. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med.* 2015;32(6):725-37. doi: 10.1111/dme.12651.
74. Jaam M, Ibrahim MIM, Kheir N, Awaisu A. Factors associated with medication adherence among patients with diabetes in the Middle East and North Africa region: A systematic mixed studies review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:1-15. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.015.
75. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1100. doi: 10.3390/pharmaceutics13071100.
76. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999 ;21(6):1074-90; discussion 1073. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80026-5.
77. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100.
78. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* [Internet]. 2018 [citado 13 Agosto 2024];59(3):163-72. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/7387>
79. Dima AL, Allemann SS, Dunbar-Jacob J, Hughes DA, Vrijens B, Wilson IB. Methodological considerations on estimating medication adherence from self-report, electronic monitoring and electronic healthcare databases using the TEOS framework. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(7):1918-27. doi: 10.1111/bcp.15375.
80. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M, Raval AD, Bennett BM, Borah BJ, et al. Methods for Measuring

- Multiple Medication Adherence: A Systematic Review-Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health*. 2019;22(2):139-56. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.006.
81. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):55-69. doi: 10.1007/s11096-013-9865-x.
 82. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, Terwee CB. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2018 May;27(5):1147-1157. doi: 10.1007/s11136-018-1798-3.
 83. Sánchez Pedraza R, Gómez Restrepo C. Conceptos básicos sobre validación de escalas. *Rev Colomb Psiquiatr*. 1998;121-30.
 84. Strainer D, Norman G, Cairney J. *Health measurement scales. A practical guide to their development and use*. 5th ed. Oxford University Press; 2015.
 85. García Corpas J.P, Pareja Martínez E, Esquivel Prados E. Validez de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. *Ars Pharm [Internet]*.2014[citado 13 de agosto de 2024];55(2): 42-6. Disponible en : <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4493>
 86. Lamprea MJA, Gómez-Restrepo C. Validez en la evaluación de escalas. *rev.colomb.psiquiatr [Internet]*. 2007 [citado 13 de agosto de 2024] ; 36(2): 340-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502007000200013&lng=es.
 87. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martinez M, Rubiales AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sist Sanit Navar [Internet]*. 2011 [citado 15 Diciembre 2023];34(1). Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/10317>
 88. García-Corpas JP, Esquivel Prados E, Pareja Martínez E. Fiabilidad de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. *Ars Pharm [Internet]*. 2014 [citado 9 de septiembre de 2024];55(3):45-8. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4521>
 89. Rodríguez M de los Á, Jaramillo JL. Conceptos básicos de validación de escalas en salud mental. *CES Med*. 2002;16(3):31-9.
 90. Añel Rodríguez RM, García Alfaro I, Bravo Toledo R, Carballeira Rodríguez JD. Historia clínica y receta electrónica: riesgos y beneficios detectados desde su implantación. Diseño, despliegue y usos seguros. *Aten Primaria*. 2021;53(1):102220. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102220.
 91. Schnorrerova P, Matalova P, Wawruch M. Medication adherence: measurement methods and approaches. *Bratisl Lek Listy*. 2024;125(4):264-73. doi: 10.4149/BLL_2024_40.
 92. Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Thorpe JM, Perera S, Thorpe CT, Marcum ZA, et al. Using Machine Learning to Examine Medication Adherence Thresholds and Risk of Hospitalization. *Med Care*. 2015;53(8):720-8. doi: 10.1097/MLR.0000000000000394.

93. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018;9:1290. doi: 10.3389/fphar.2018.01290.
94. Nau, David P. "Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence." Springfield, VA: Pharmacy Quality Alliance [internet].2012 [citado 14 de Agosto 2024];6:25. Disponible en: <http://www.pqaalliance.org/files/PDCvsMPRfinal.pdf>.
95. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S111-25. doi: 10.2337/dc24-S006.
96. Khunti K, Aroda VR. Coming Full Circle: Prioritizing Early Glycemic Control to Reduce Microvascular and Macrovascular Complications in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(4):766-68. doi: 10.2337/dci21-0064.
97. Evans M, Engberg S, Faurby M, Fernandes JDDR, Hudson P, et al. Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):377-90. doi: 0.1111/dom.14603.
98. Hassan F, Hatah E, Ali AM, Wen CW. The intervention strategies and service model for pharmacist-led diabetes management: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):46. doi: 10.1186/s12913-022-08977-1.
99. Orabone AW, Do V, Cohen E. Pharmacist-Managed Diabetes Programs: Improving Treatment Adherence and Patient Outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:1911-23. doi: 10.2147/DMSO.S342936.
100. Presley B, Groot W, Pavlova M. Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2019; 15(9):1057-67. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.09.021.
101. Pousinho S, Morgado M, Falcão A, Alves G. Pharmacist Interventions in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(5):493-515. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.5.493.
102. Fontanet CP, Choudhry NK, Isaac T, Sequist TD, Gopalakrishnan C, Gagne JJ, et al. Comparison of measures of medication adherence from pharmacy dispensing and insurer claims data. *Health Serv Res.* 2022;57(3):524-36. doi: 10.1111/1475-6773.13714.
103. Márquez-Contreras E, López García-Ramos L de, Martell-Claros N, Gil-Guillen VF, Márquez-Rivero S, Pérez-López E, et al. Validation of the electronic prescription as a method for measuring treatment adherence in hypertension. *Patient Educ Couns.* 2018;101(9):1654-60. doi: 10.1016/j.pec.2018.04.009.
104. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020

- statement: An updated guideline for reporting systematic reviews *J Clin Epidemiol.* 2021;134:178-89. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
105. International prospective register of systematic reviews PROSPERO [Internet]. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
106. A1CNow+ System – PTS Diagnostics [Internet]. [citado 19 febrero 2024]. Disponible en: <https://ptsdiagnostics.com/a1cnow-plus-system/>
107. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health.* 2009;12(1):118-23. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
108. Mayberry LS, Gonzalez JS, Wallston KA, Kripalani S, Osborn CY. The ARMS-D out performs the SDSCA, but both are reliable, valid, and predict glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102(2):96-104. doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.010.
109. Toobert DJ, Hampson SE, Glasgow RE. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care.* 2000;23(7):943-50. doi: 10.2337/diacare.23.7.943.
110. Gökdoğan F, Kes D. Validity and reliability of the Turkish Adherence to Refills and Medications Scale. *Int J Nurs Pract.* 2017;23(5). doi: 10.1111/ijn.12566.
111. Kim CJ, Park E, Schlenk EA, Kim M, Kim DJ. Psychometric Evaluation of a Korean Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2016;42(2):188-98. doi: 10.1177/0145721716632062.
112. Alammari G, Alhazzani H, AlRajhi N, Sales I, Jamal A, Almigbal TH, et al. Validation of an Arabic Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS). *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1430. doi: 10.3390/healthcare9111430.
113. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49(8):459-64. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.008.
114. Rubio Castañeda FJ, Tomás Aznar C, Muro Baquero C. Medición de la actividad física en personas mayores de 65 años mediante el IPAQ-e: validez de contenido, fiabilidad y factores asociados. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91: e201701004
115. Román Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física. *Gac Sanit.* 2013;27(3):254-7. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.05.013.
116. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation 8-11 December 2008, Geneva. 2011 [citado 8 enero de 2024]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>

117. Valencia Martín JL, González MJ, Galán I. Aspectos metodológicos en la medición del consumo de alcohol: la importancia de los patrones de consumo. *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88(4):433-46. doi: 10.4321/S1135-57272014000400002.
118. Ministerio de Sanidad. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol [Internet]. 2020 [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/docs/Limites_Consumo_Bajo_Riesgo_Alcohol_Actualizacion.pdf
119. Nunnally, J. IB. *Teoría Psicométrica*. 3a ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1995.
120. Tunceli K, Iglay K, Zhao C, Brodovicz KG, Radican L. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):e27-31. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.031.
121. Kostev K, Jacob L. Association between depression and persistence with oral antihyperglycemic drugs in type 2 diabetes mellitus patients in Germany. *Psychiatry Res*. 2018;261:90-3. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.058.
122. Kivimäki M, Batty GD, Hamer M, Nabi H, Korhonen M, Huupponen R, et al. Influence of retirement on nonadherence to medication for hypertension and diabetes. *CMAJ*. 2013;185(17):e784-90. doi: 10.1503/cmaj.122010.
123. McGovern A, Hinton W, Calderara S, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. A Class Comparison of Medication Persistence in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther*. 2018 ;9(1):229-42. doi: 10.1007/s13300-017-0361-5.
124. Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M. Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2010;36(2):428-35. doi: 10.1093/schbul/sbn106.
125. Flory JH, Keating SJ, Siscovick D, Mushlin AI. Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021505. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021505.
126. Axon RN, Gebregziabher M, Hunt KJ, Lynch CP, Payne E, Walker RJ, et al. Comorbid depression is differentially associated with longitudinal medication nonadherence by race/ethnicity in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95(25):e3983. doi: 10.1097/MD.0000000000003983.
127. Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, Brodovicz KG, Alexander CM, Iglay K, et al. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2015;28:9:191-7. doi: 10.2147/PPA.S71346.
128. Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. The impact of incident depression on medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):521-8. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.003.

129. Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. Factors associated with antidiabetic medication non-adherence in patients with incident comorbid depression. *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1200-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.02.016.
130. Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Râkel A, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):547-56. doi: 10.1007/s00592-014-0692-x.
131. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):950-7. doi: 10.1345/aph.1L453.
132. Al-Qazaz HKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):216-21. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.012.
133. Lee WY, Ahn J, Kim JH, Hong YP, Hong SK, Kim YT, Lee SH, Morisky DE. Reliability and validity of a self-reported measure of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1098-110. doi: 10.1177/0300060513484433.
134. Tandon S, Chew M, Eklun-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(2):129-36. doi: 10.1016/j.diabres.2015.10.001.
135. Ashur ST, Shamsuddin K, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE. Reliability and known-group validity of the Arabic version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale among type 2 diabetes mellitus patients. *East Mediterr Health J*. 2015 13;21(10):722-8. doi: 10.26719/2015.21.10.722.
136. Martinez-Perez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gomez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallen A, Gil-Guillen VF, et al. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021;53(2):101942. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.007.
137. Urzúa M A, Cabrera R C, González V C, Arenas R P, Guzmán G M, Caqueo-Urizar A, et al. Análisis preliminares de la versión adaptada en población chilena de la escala de adherencia terapéutica en diabetes mellitus tipo 2--EATDM-III. *Rev Med Chil*. 2015;143(6):733-43. doi: 10.4067/S0034-98872015000600006.
138. Demirtaş A, Akbayrak N. Development of an assessment scale for treatment compliance in type 2 Diabetes Mellitus in Turkish population: Psychometric evaluation. *Int J Nurs Sci*. 2017 8;4(3):244-51. doi: 10.1016/j.ijnss.2017.06.002.
139. Chung WW, Chua SS, Lai PS, Morisky DE. The Malaysian Medication Adherence Scale (MALMAS): Concurrent Validity Using a Clinical Measure among People with Type 2 Diabetes in Malaysia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124275. doi: 10.1371/journal.pone.0124275.

140. Lai PSM, Sellappans R, Chua SS. Reliability and Validity of the M-MALMAS Instrument to Assess Medication Adherence in Malay-Speaking Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmaceut Med.* 2020;34(3):201-7. doi: 10.1007/s40290-020-00335-y.
141. Wang Y, Lee J, Toh MP, Tang WE, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* 2012;29(9):e338-44. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03733.x.
142. Momirovic A, Ganza M, Culig B, Leppee M, Prga I. Psychometric properties of the Culig's questionnaire. *Psychiatr Danub.* 2016;28(2):234-41.
143. Ayoub D, Mroueh L, El-Hajj M, Awada S, Rachidi S, Zein S, et al. Evaluation of antidiabetic medication adherence in the Lebanese population: development of the Lebanese Diabetes Medication Adherence Scale. *Int J Pharm Pract.* 2019;27(5):468-76. doi: 10.1111/ijpp.12558.
144. Boas LC, Lima ML, Pace AE. Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(1):11-8. doi: 10.1590/0104-1169.3155.2386.
145. Díaz Romero RM, Mendoza Flores ME, Belmont Padilla J. Validación de un instrumento para evaluar la adherencia terapéutica en diabéticas durante el embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2004;18(4):217-24.
146. Prado-Aguilar CA, Martínez YV, Segovia-Bernal Y, Reyes-Martínez R, Arias-Ulloa R. Performance of two questionnaires to measure treatment adherence in patients with Type-2 diabetes. *BMC Public Health.* 2009;9:38. doi: 10.1186/1471-2458-9-38.
147. Mallah Z, Hammoud Y, Awada S, Rachidi S, Zein S, Ballout H, et al. Validation of diabetes medication adherence scale in the Lebanese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;156:107837. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107837.
148. Hatah E, Rahim N, Makmor-Bakry M, Mohamed Shah N, Mohamad N, Ahmad M, et al. Development and validation of Malaysia Medication Adherence Assessment Tool (MyMAAT) for diabetic patients. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241909. doi: 10.1371/journal.pone.0241909.
149. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parissis J, Maniadakis N. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy.* 2017 ;121(4):363-77. doi: 10.1016/j.healthpol.2017.02.008.
150. Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64914. doi: 10.1371/journal.pone.0064914.
151. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2398-403. doi: 10.2337/dc08-1341.
152. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens

- and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
153. Lavernia F, Adkins SE, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgrad Med.* 2015;127(8):808-17. doi: 10.1080/00325481.2015.1085293.
154. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040-3. doi: 10.1111/dom.13160.
155. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):562-70. doi: 10.1177/1060028014526362.
156. Doggrell SA, Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):488-97. doi: 10.1007/s11096-014-9929-6.
157. García Díaz E, Ramírez Medina D, García López A, Morera Porras ÓM. Determinantes de la adherencia a los hipoglucemiantes y a las visitas médicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(10):531-8. doi: 10.1016/j.endinu.2017.08.004.
158. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4(2):175-94. doi: 10.1007/s13300-013-0034-y.
159. Egede LE, Gebregziabher M, Hunt KJ, Axon RN, Echols C, Gilbert GE, et al. Regional, Geographic, and Ethnic Differences in Medication Adherence Among Adults with Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(2):169-78. doi: 10.1345/aph.1P442.
160. García Alfaro I, Carballeira Rodríguez JD. Receta electrónica: limitaciones y posibles mejoras para asegurar una mayor adherencia a los tratamientos. *Rev Esp Salud Pública [Internet].* 2019 [citado 13 de agosto de 2024];93, e1-e9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272019000100088&lng=es&nrm=iso&tlng=es
161. Grandy S, Fox KM, Hardy E; SHIELD Study Group. Association of Weight Loss and Medication Adherence Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:77-82. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.06.004.
162. Labrador Barba E, Rodríguez de Miguel M, Hernández-Mijares A, Alonso-Moreno FJ, Orera Peña ML, Aceituno S, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:707-18. doi: 10.2147/PPA.S122556.
163. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS One.* 2012;7(3):e32412. doi: 10.1371/journal.pone.0032412
164. Lu Y, Xu J, Zhao W, Han HR. Measuring Self-Care in Persons With Type 2 Diabetes: A Systematic

- Review. *Eval Health Prof.* 2016;39(2):131-84. doi: 10.1177/0163278715588927.
165. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x. Retraction in: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(9):889-90. doi: 10.1111/jch.14718.
166. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196138. doi: 10.1371/journal.pone.0196138. Erratum for: *PLoS One*. 2017;12(11):e0187139. doi: 10.1371/journal.pone.0187139.
167. Martínez González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2a ed. España: Díaz de Santos; 2006.
168. DeVellis R. *Scale Development: Theory and Applications (Applied Social Research Methods)*. 3a ed. SAGE Publications, Inc; 2011.
169. Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E, García-Corpas JP. Cuestionarios de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con Diabetes Mellitus 2: revisión sistemática. *Ars Pharm [Internet]*. 2023 Mar 13 [citado 5 de marzo de 2024];64(2). Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/27256>
170. Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Rev Electrónica Investig Educ.*2018;20(1):38-47.
171. Hurtado-Navarro I, García-Sempere A, Rodríguez-Bernal C, Santa-Ana-Tellez Y, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. *Front Pharmacol*. 2018;9:1353. doi: 10.3389/fphar.2018.01353.
172. Cuevas Fernández FJ, Pérez de Armas A, Cerdeña Rodríguez E, Hernández Andreu M, Iglesias Girón MJ, García Marrero MR, et al. Mal control de la diabetes tipo 2 en un centro de salud de atención primaria: factores modificables y población diana. *Aten Primaria*. 2021;53(9):102066. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102066.
173. Sendekie AK, Netere AK, Kasahun AE, Belachew EA. Medication adherence and its impact on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with comorbidity: A multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274971. doi: 10.1371/journal.pone.0274971.
174. Orozco-Beltrán D, Cinza-Sanjurjo S, Escribano-Serrano J, López-Simarro F, Fernández G, Gómez García A, et al. Adherence, control of cardiometabolic factors and therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes in the primary care setting. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(2):e00320. doi: 10.1002/edm2.320.

175. Tan E, Yang W, Pang B, Dai M, Loh FE, Hogan P. Geographic Variation in Antidiabetic Agent Adherence and Glycemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(12):1195-202. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.12.1195.
176. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, Lee JL, Jan SA, Brookhart MA, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care.* 2009;15(7):457-64.
177. Bin Rakhis SA Sr, AlDuwayhis NM, Aleid N, AlBarrak AN, Aloraini AA. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26180. doi: 10.7759/cureus.26180.
178. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024[citado 19 mayo 2024];47(1):11-19. doi: 10.2337/dc24-S001. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S11/153937/1-Improving-Care-and-Promoting-Health-in
179. Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González-Segura D. Control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Rev Clín Esp.* 2014;214(8):429-36. doi:10.1016/j.rce.2014.05.028.
180. Escribano Serrano J, Méndez-Esteban MI, García-Bonilla A, Márquez-Ferrando M, Casto-Jarillo C, Berruguilla Pérez E, et al. Prevalencia de diabetes, utilización de antidiabéticos y grado de control glucémico en la provincia de Cádiz (2014-2016): un estudio de base poblacional *Rev Clin Esp (Barc).* 2019;219(4):177-83. doi: 10.1016/j.rce.2018.10.005.
181. Espinosa MM, Almeida VRDS, Nascimento VFD. Poor glycemic control and associated factors in diabetic people attending a reference outpatient clinic in Mato Grosso, Brazil. *Invest Educ Enferm.* 2021;39(3):e10. doi: 10.17533/udea.iee.v39n3e10.
182. Mekonnen GB, Gelayee DA. Low Medication Knowledge and Adherence to Oral Chronic Medications among Patients Attending Community Pharmacies: A Cross-Sectional Study in a Low-Income Country. *Biomed Res Int.* 2020; 4392058. doi: 10.1155/2020/4392058.
183. Okuyan B, Sancar M, Izzettin FV. Assessment of medication knowledge and adherence among patients under oral chronic medication treatment in community pharmacy settings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(2):209-14. doi: 10.1002/pds.3275.
184. Muhammad Haskani NH, Goh HP, Wee DVT, Hermansyah A, Goh KW, Ming LC. Medication Knowledge and Adherence in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Brunei Darussalam: A Pioneer Study in Brunei Darussalam. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 18;19(12):7470. doi: 10.3390/ijerph19127470.
185. Espírito-Santo M, Nascimento T, Pinto E, Estêvão MD. Knowledge Assessment During the Medication Process Use by Older Patients on Clinical Routine: A Pilot Study. *Turk J Pharm Sci.* 2023;20(1):1-7. doi: 10.4274/tjps.galenos.2022.85054.
186. McPherson ML, Smith SW, Powers A, Zuckerman IH. Association between diabetes patients'

- knowledge about medications and their blood glucose control. *Res Social Adm Pharm.* 2008;4(1):37-45. doi: 10.1016/j.sapharm.2007.01.002.
187. Campo-Arias A, Oviedo HC. Propiedades Psicométricas de una Escala: la Consistencia Interna. *Rev Salud Pública [Internet].* 2008 [citado 10 Julio de 2024];10(5): 831-9. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642008000500015&lng=es&nrm=iso&lng=es
188. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ.* 1997;314(7080):572. doi:10.1136/bmj.314.7080.572.
189. Cervantes, V.H. Interpretaciones Del Coeficiente de Alpha de Cronbach. *Avances en Medición[Internet].* 2005[citado 5 de marzo de 2024];3(1):9-28. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/283563611/Cervantes-V-H-2005-Interpretaciones-del-coeficiente-de-alpha-de-Cronbach-pdf>.
190. Ramia E, Zeenny RM, Hallit S, Salameh P; Order of Pharmacists Scientific Committee – Medication Safety Subcommittee. Assessment of patients' knowledge and practices regarding their medication use and risks in Lebanon. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(5):1084-94. doi: 10.1007/s11096-017-0517-4.
191. Passagli LC, Barros Cota B, César Simões T, Chama Borges Luz T. Knowledge of prescribed drugs among primary care patients: findings from Prover Project. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1265-73. doi: 10.1007/s11096-021-01246-x.
192. Arancón-Monge JM, De Castro-Cuenca A, Serrano-Vázquez Á, Campos-Díaz L, Rodríguez Barrientos R, Del Cura-González I, et al. Efectos del cambio de apariencia de medicamentos en seguridad y adherencia en pacientes crónicos mayores de 65 años en atención primaria. *Estudio CMBIMED. Aten Primaria.* 2020;52(2):77-85. doi: 10.1016/j.aprim.2019.06.001.
193. Castellano Copa P, Mejuto Pérez del Molino B. Desabastecimiento de medicamentos: un problema en constante crecimiento. *Pharm Care Esp [Internet].* 2020 [citado 19 de agosto de 2024];22(4):207-23. Disponible en: <https://pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/549>.
194. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report [Internet]. 2019 [citado 7 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UHC-SDS-2019.11>
195. Lim PC, Rajah R, Lee CY, Wong TY, Tan SSA, Karim SA. Systematic Review and Meta-Analysis of Diabetes Knowledge among Type 2 Diabetes Patients in Southeast Asia. *Rev Diabet Stud.* 2021;17(2):82-9. doi: 10.1900/RDS.2021.17.82.
196. Nguyen TH, Tran TTT, Nguyen NK, Diep HG, Vo SD, Taxis K, et al. A randomized controlled trial of a pharmacist-led intervention to enhance knowledge of Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharm Pract.* 2022;30(5):449-56. doi: 10.1093/ijpp/riac030.

Anexos



ANEXO 2. Hoja de información al paciente



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Hoja de información al paciente

El presente documento contiene la información necesaria acerca del estudio en el que se le ha propuesto participar:

TÍTULO DEL ESTUDIO:

INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS 2 EN FARMACIA COMUNITARIA. ESTUDIO ADH-DM2.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

1. Diseñar un cuestionario que permita la medida de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con Diabetes Mellitus 2 en la farmacia comunitaria.
2. Clasificación del paciente en función de la adherencia y del control de la Diabetes Mellitus 2.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

Para medir si el paciente se toma los medicamentos antidiabéticos orales se empleará un cuestionario específico elaborado para el estudio. Para ello el procedimiento será: una visita inicial donde se recogerá información del paciente sobre sus datos personales, enfermedades, tratamientos farmacológicos y hábitos de vida. Se le pesará y medirá en el peso de la farmacia. Se realizará una medida de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) mediante la punción en el dedo con un sistema de punción estándar y extracción de una gota de sangre capilar. Se le realizarán unas preguntas sobre su tratamiento antidiabético oral. Por último, se registrarán los datos de la receta electrónica de medicamentos para el control de la Diabetes Mellitus 2 desde los 2 años anteriores al estudio. Se le citará pasado un mes desde la primera visita, donde se le repetirá el test de adherencia a los medicamentos para el control de la Diabetes Mellitus 2.

La muestra de sangre capilar será extraída mediante la punción en el dedo. La cantidad de sangre para la prueba de HbA1c será de un volumen de 5 microlitros (μ l), es decir, una gota de sangre. La muestra obtenida se empleará exclusivamente para la prueba analítica del estudio, estando presente el paciente en el momento de realizarla.

Su participación es voluntaria y tendrá la posibilidad de revocar su consentimiento, en cualquier momento, y sin necesidad de tener que dar explicaciones.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al farmacéutico que le atiende en este estudio”.

Tras leer el presente documento, usted puede realizar cualquier pregunta, duda o aclaración al farmacéutico que le atiende en el estudio.

Si está de acuerdo con las acciones que se llevarán a cabo para realizar el estudio, se ruega firme la hoja de consentimiento informado que viene a continuación.

ANEXO 3. Hoja de información al paciente.



Consentimiento informado

INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS 2 EN FARMACIA COMUNITARIA. ESTUDIO ADH-DM2.

Yo, (nombre y apellidos)
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el investigador

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mi atención habitual en la farmacia

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Las medidas y datos obtenidos en este estudio solo serán utilizadas para los fines específicos del mismo.

Farmacéutic@:

DNI:

num. Colegiado:

Firma del paciente

Firma del Investigador

En Granada a _____ de _____ de 201_____

ANEXO 4. Cuaderno de recogida de datos.



UNIVERSIDAD DE GRANADA

INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN FARMACIA COMUNITARIA. ESTUDIO. Adh-DM2 (código: 00W57-N-15)

Fecha _____

Farmacia num _____ Pte _____

Nombre: _____ Apellidos: _____
Telf: _____ Mail: _____

<input type="checkbox"/>	Hombre	<input type="checkbox"/>	Soltero	<input type="checkbox"/>	Sin estudios	<input type="checkbox"/>	Nunca he fumado
<input type="checkbox"/>	Mujer	<input type="checkbox"/>	Vive en pareja	<input type="checkbox"/>	Primarios	<input type="checkbox"/>	Exfumador más 1 año
		<input type="checkbox"/>	Divorciado	<input type="checkbox"/>	FP / Bachillerato	<input type="checkbox"/>	Exfumador menos 1 año
		<input type="checkbox"/>	Viudo	<input type="checkbox"/>	Universitarios	<input type="checkbox"/>	Fumo actualmente

Edad	<input type="text"/>	Perímetro de cadera	<input type="text"/>
Peso	<input type="text"/>	Perímetro de cintura	<input type="text"/>
Talla	<input type="text"/>	HbA1c	<input type="text"/>

<input type="checkbox"/>	Infarto agudo de miocardio	<input type="checkbox"/>	Insuficiencia venosa periferica
<input type="checkbox"/>	Angina de Pecho:	<input type="checkbox"/>	Depresión
<input type="checkbox"/>	Insuficiencia cardiaca:	<input type="checkbox"/>	Dislipemia
<input type="checkbox"/>	Arritmias	<input type="checkbox"/>	HTA
<input type="checkbox"/>	Ictus:		

<input type="checkbox"/>	Pie Diabético	<input type="checkbox"/>	Retinopatía Diabético	<input type="checkbox"/>	Problema renales
--------------------------	---------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------	------------------

<input type="checkbox"/>	Usa glucometro en casa	<input type="checkbox"/>	Antecedentes Familiares directos
--------------------------	------------------------	--------------------------	----------------------------------

Num. MTOS totales	<input type="text"/>
-------------------	----------------------

	Marca	Posología
Medicamento DM2 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Medicamento DM2 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Medicamento DM2 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Medicamento DM2 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Medicamento DM2 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>

¿Cuánto hace que le diagnosticaron la DM2?

En los últimos meses, ¿ha retirado medicación mediante otro sistema que no sea la tarjeta sanitaria?

Sí No

CONSUMO DE ALCOHOL

¿Con qué frecuencia consumes alguna bebida alcohólica?

- Nunca 1 o menos veces/mes 2-4 veces/mes 2-3 veces/semana 4 o más veces/semana

¿Qué tipo de bebida alcohólica suele tomar?

- Cerveza Vino Licores Alta graduación

¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas sueles realizar en un día de consumo normal?

- 1 ó 2 3 ó 4 5 ó más

CONOCIMIENTO SOBRE EL MEDICAMENTO

	ADO1		ADO2		ADO3		ADO4		ADO5	
	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Conoce el nombre del medicamento para la DM2? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
Entre todos sus medicamentos, sabe identificar de alguna forma (forma, color, envase...) su medicamento para la DM2? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
Sabe en que momento del día tiene que tomar el ADO (mañana, mediodía o noche)? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
Sabe si tiene que tomar el medicamento antes, durante o despues de la comida? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
Sabe cuanta cantidad debe tomar en cada ocasión? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										
Sabe hasta cuando tiene que tomar éste medicamento? ADO1: _____ ADO2: _____ ADO3: _____ ADO4: _____ ADO5: _____										

ARMS

	Nunca	Algunas Veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicamentos para la DM2?				
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicamentos para la DM2?				
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia los medicamentos para la DM2 que le han recetado?				
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicamentos para la DM2?				
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación para la DM2 antes de ir al médico?				
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 cuando se encuentra mejor?				
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 cuando se encuentra mal?				
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicamentos para la DM2 por descuido?				
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación para la DM2 y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?				
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicamentos para la DM2 cuando debe tomarlas más de una vez al día?				
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicamentos para la DM2 de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?				
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicamentos para la DM2 antes de que se le acaben?				

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?
Días por semana (indique el número): _____
 Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)
- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?
Indique cuántas horas por día: _____ Indique cuántos minutos por día: _____
 No sabe/no está seguro
- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar
Días por semana (indique el número): _____
 Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)
- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?
Indique cuántas horas por día: _____ Indique cuántos minutos por día: _____
 No sabe/no está seguro
- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?
Días por semana (indique el número): _____
 Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)
- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?
Indique cuántas horas por día: _____ Indique cuántos minutos por día: _____
 No sabe/no está seguro
- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?
Indique cuántas horas por día: _____ Indique cuántos minutos por día: _____
 No sabe/no está seguro

RESUMEN DE LA MEDIDA DE AUTOCUIDADO DE LA DIABETES (SDSCA-SP)

Las cuestiones de abajo preguntan sobre sus actividades para el autocuidado de su diabetes durante los últimos 7 días. Si usted estuvo enfermo/a en los últimos 7 días, por favor piense en otros 7 días en los que no estuviese enfermo. Rodee con un círculo el número que corresponde con su respuesta.

<i>Dieta</i>	0	1	2	3	4	5	6	7
1. Durante LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días ha seguido una alimentación saludable?								
2. ¿Durante el último mes, cuantos DÍAS A LA SEMANA ha seguido una dieta saludable?								
3. Durante LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿Cuántos días ha comido 5 o más porciones/raciones de frutas y vegetales?								
<i>Ejercicio : DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS...</i>	0	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿cuantos días ha realizado usted por lo menos 30 minutos de actividad física? (Minutos totales de actividad que incluye caminar)								
5. ¿cuántos días ha realizado una sesión específica de ejercicios (tales como natación, caminata, o ciclismo) aparte de lo que hace usted en su casa o como parte de su trabajo?								
<i>Análisis de sangre: DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS...</i>	0	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿cuántos días se ha realizado análisis de azúcar en sangre?								
7. ¿cuántos días se ha realizado los análisis de azúcar en sangre en el número de veces que le han sido recomendado por los profesionales sanitarios?								

ANEXO 5. Informe al médico.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Informe al médico

Nombre y Dirección de la Farmacia:

Teléfono y Fax:

e-mail:

Estimado Doctor/a:

Quisiera poner en su conocimiento, que nuestra farmacia está participando en un estudio desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (CTS-131) denominado INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS 2 EN FARMACIA COMUNITARIA. ESTUDIO ADH-DM2 (código: 0057-N-15).

El objetivo principal de éste proyecto es evaluar la adherencia a la medicación de los pacientes que acuden a la farmacia y clasificar a dichos pacientes en función de la adherencia y del control de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La adherencia se mide mediante dos cuestionarios de adherencia al tratamiento, uno desarrollado para el estudio y otro de referencia (MMAS-8). La HbA1c en el paciente se mide mediante la extracción de una gota de sangre capilar y analizada con el dispositivo A1cNow[®]. Esta prueba proporciona una medición cuantitativa porcentual de los niveles de HbA1c en muestras de sangre capilar. Se considerará que la HbA1c está controlada cuando sea HbA1c < 7.

Dicho esto, le informo de que aquellos pacientes que no tengan controlada su HbA1c serán remitidos al médico con el fin de que puedan realizar la intervención que considere oportuna.

Si necesita más información, puede ponerse en contacto con nuestra farmacia.

Le agradeceríamos que una vez que intervenga, complete los datos solicitados abajo.

Gracias por adelantado.

Ldo.:.....

Firma

Número de colegiado:

Publicaciones derivadas



Publicaciones en revistas

- Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E, García-Corpas JP. Relationship between adherence to oral antidiabetic drugs and control of type 2 diabetes mellitus. *J HealthcQual Res.* 2024;S2603-6479(24)00057-5. doi: 10.1016/j.jhqr.2024.06.007.
- Rodríguez Battikh H, Esquivel Prados E, Conte Valdes E, Martínez Martínez F, García-Corpas JP. Conocimiento que tiene el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 sobre su enfermedad: revisión sistemática. *Ars Pharm.* 2024;65(3):258-77. doi.org/10.30827/ars.v65i3.30295
- García-Corpas JP, Esquivel-Prados E. Validez y fiabilidad del cuestionario ARMS-e en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. *Ars Pharm* 2024;65(2):139-45. doi.org/10.30827/ars.v65i2.30206
- Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E, García-Corpas JP. Cuestionarios de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con Diabetes Mellitus 2: revisión sistemática. *Ars Pharm;* 2023;64(2):173-86. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/27256>
- Esquivel-Prados E, Rodríguez-Battikh HH, García-Corpas JP. Identificación de factores determinantes de falta de adherencia a los antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática. *Ars Pharm.*2023;65(1):56-72. doi.org/10.30827/ars.v65i1.29147
- Rodríguez Battikh HH, Esquivel Prados E, García-Corpas JP. Medida del conocimiento del paciente sobre su medicación antidiabética: revisión sistemática. *Ars Pharm.* 2020;61(3):193-7. doi.org/10.30827/ars.v61i3.13648
- García-Corpas JP, Esquivel Prados E, Pareja Martínez E. Fiabilidad de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. *Ars Pharm.* 2014;55(3):45-8. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4521>
- García-Corpas JP, Pareja Martínez E, Esquivel Prados E. Validez de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud. *Ars Pharm.* 2014;55(2): 42-6. Disponible en : <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4493>

Participación en congresos

- Rodríguez Battikh HH, Esquivel Prados E, Martínez Martínez F, García Corpas JP. “Herramientas para la medida del conocimiento sobre la diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática”. Póster presentado en: XIII Congreso Nacional de Atención Farmacéutica; 2-4 de Noviembre 2023; Santa Cruz de Tenerife.
- Esquivel Prados E, Pareja Martínez E, García Corpas JP. “Autocuidado del paciente en la Diabetes Mellitus tipo 2”. Póster presentado en: 2º Simpodader Internacional: Hacia la implantación de servicios farmacéuticos asistenciales”; 29-30 de Junio 2018; Granada.
- Esquivel Prados E, Pareja Martínez E, García Corpas JP. “¿Se implica lo suficiente el paciente en el control de su diabetes mellitus tipo 2?” Poster presentado en: 1º Simpodader Internacional; 23-25 de Junio 2016; Granada.
- Pareja Martínez E, Esquivel Prados E, Martínez Martínez Fernando, García Corpas JP. “Evaluación del Cuestionario Morisky Medication Adherence Scale en pacientes con antidiabéticos orales en una farmacia comunitaria de Armilla (Granada)”. Póster presentado en: IX Congreso Nacional de Atención Farmacéutica (La Atención Farmacéutica ante el reto de la cronicidad); 15-17 de Octubre 2015; Toledo.
- Esquivel Prados E, Pareja Martínez E, Martínez Martínez Fernando, García Corpas JP. “Evaluación de la adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes diabéticos tipo 2 en una farmacia comunitaria de Armilla (Granada)”. Póster presentado en: IX Congreso Nacional de Atención Farmacéutica (La Atención Farmacéutica ante el reto de la cronicidad); 15-17 de Octubre 2015; Toledo.
- Pareja Martínez E, Esquivel Prados E, Franco Trigo L, García-Corpas JP. “Medir lo que queremos medir en la encuesta al paciente: Validez de un cuestionario”. Póster presentado en: 13º Simpodader 2014; 20-22 Marzo 2014 Mojacar-Vera (Almería).
- Esquivel Prados E, Pareja Martínez E, Franco Trigo L, García-Corpas JP. “Resultados reproducibles en la encuesta al paciente: Fiabilidad de un cuestionario”. Comunicación Oral en: 13º Simpodader 2014; 20-22 Marzo 2014 Mojacar-Vera (Almería).

- Franco Trigo L, Esquivel Prados E, Pareja Martínez E, García-Corpas JP. “Pruebas diagnósticas en la Farmacia Comunitaria: elegir el test más adecuado para cada paciente en cada momento”. Póster presentado en: 13º Simpodader 2014; 20-22 Marzo 2014 Mojacar-Vera (Almería).

