

doi: 10.30827/ars.v65i1.29147

Artículos de revisión

Identificación de factores determinantes de falta de adherencia a los antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática

Identification of factors determining non-adherence to oral antidiabetics in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review

Elisabet Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

Hermes H. Rodríguez-Battikh¹  0000-0003-0729-9861

José P. García-Corpas¹  0000-0002-1250-5300

¹ Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131), Granada, España.

Correspondencia

Elisabet Esquivel-Prados
esqui@correo.ugr.es

Recibido: 05.10.2023

Aceptado: 17.10.2023

Publicado: 20.12.2023

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Otras declaraciones

Esta revisión forma parte de la tesis doctoral de Elisabet Esquivel-Prados para obtener el Doctorado en Farmacia por la Universidad de Granada, España.

Resumen

Introducción: La adherencia al tratamiento antidiabético oral (ADO) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentra lejos de alcanzar las cifras deseables. Hay publicados multitud de trabajos que señalan factores que disminuyen la adherencia pero emplean distintas poblaciones y metodologías. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y recopilar los factores que afectan a la falta de adherencia al tratamiento ADO en pacientes con DM2.

Método: Las bases de datos utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron Medline (PubMed), Scopus, CINAHL y PsycINFO. Se consideraron estudios de casos-control, cohortes y ensayos clínicos aleatorizados realizados en personas con DM2 y tratamiento ADO, donde se evaluarán factores determinantes de adherencia. El proceso de revisión fue realizado por dos investigadores de manera independiente en base a las recomendaciones Prisma.

Resultados: De 11 publicaciones seleccionadas, dos fueron estudios de casos-control y nueve estudios de cohortes (siete retrospectivos). Las cifras de falta de adherencia oscilaron entre el 20,3-48 %. Resultaron factores asociados a la falta de adherencia a los ADOs: copago del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, número de medicamentos prescritos, menor frecuencia de citas con el personal sanitario, niveles altos de HbA1C, depresión, sexo femenino, raza/etnia (distinta de la blanca), estado civil (distinto del matrimonio) y edad.

Conclusiones: Desde un punto de vista clínico, es importante identificar qué factores de riesgo son modificables y así, los profesionales sanitarios podrán diseñar acciones para que los pacientes mejoren su adherencia al tratamiento ADO y el control de la DM2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic Agents; Medication Adherence; Risk Factors; Systematic review.

Abstract

Introduction: Adherence to oral antidiabetic treatment (OAHA) in patients with type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is far from reaching the desirable figures. A multitude of studies have been published on factors that influence non-adherence, although with different populations and methodologies. Therefore, the aim of this systematic review was identify and collect those factors that may influence non-adherence to OAHA treatment in patients with T2DM.

Method: The databases used in the literature search were Medline (PubMed), Scopus, CINAHL and PsycINFO. We considered case-control studies, cohorts and randomised clinical trials conducted in people with T2DM and OAHA treatment, where determinants of adherence were evaluated. The review process was conducted independently by two investigators based on Prisma recommendations.

Results: Of 11 publications selected, two were case-control studies and nine were cohort studies (seven retrospective). Non-adherence figures ranged from 20.3 to 48 %. Factors associated with non-adherence to OAHA were found to be: patient co-payment, daily OAHA dose, type of OAHA prescribed, number of medications prescribed, less frequent appointments with healthcare staff, high HbA1C levels, depression, female sex, race/ethnicity (other than white), marital status (other than married) and age.

Conclusions: From a clinical point of view, it is important to identify which risk factors are modifiable and thus, healthcare professionals will be able to design actions for patients to improve their adherence to OAHA treatment as well as improve T2DM control.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic Agents; Medication Adherence; Risk Factors; Systematic review.

Puntos clave

La falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es elevada, situándose entre el 20 y el 48 %. Existen estudios publicados que evalúan los factores que afectan a la falta de adherencia. Sin embargo, debido a las distintas metodologías y poblaciones que emplean, los resultados son muy variados, incluso en algunos casos contradictorios.

Se ha obtenido una recopilación de factores que afectan a la falta de adherencia y en los que se ha observado una asociación significativa con la adherencia. El tipo de antidiabético oral prescrito, la dosis diaria o el bajo número de citas con los profesionales sanitarios, son algunos de los factores que aumentan la falta de adherencia.

En la práctica clínica diaria los profesionales de la salud que hacen seguimiento a los pacientes con DM2, trabajan para que los pacientes tengan una adecuada adherencia a su tratamiento oral y un buen control de su DM2. Conocer qué factores pueden afectar negativamente a la adherencia de los pacientes, facilita que estos profesionales sanitarios puedan diseñar intervenciones específicas cuyo fin sea modificar o eliminar aquellas barreras que afectan a los pacientes.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas que más rápidamente está creciendo en los últimos tiempos. La DM tipo 2 (DM2) es la más común y representa el 90 % de los casos de DM en todo el mundo. Según el informe de la International Diabetes Federation (IDF), se estimó que de los 463 millones de personas entre 20 y 79 años que tienen DM a nivel mundial en 2019 se pasará a 700 millones en el 2045 (un incremento del 51 %). En Europa, de los 59 millones de personas con DM en 2019, se prevé que aumentará un 15 % para 2045, llegando a ser 68 millones de personas con la enfermedad⁽¹⁾.

En España hay 6 millones de personas con DM y podría llegar a ser 7,5 millones en el 2035⁽¹⁾. El mayor estudio de prevalencia realizado en España, Di@betes.es⁽²⁾, 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 se presentó que 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 adulta⁽³⁾.

A nivel económico, el sistema de salud español tiene un gasto en medicamentos a través de las prescripciones médicas de 10.620 millones de euros, de los cuales 1588 millones de euros van destinados a los medicamentos para la DM (12,8 %)⁽⁴⁾. Esta es una de las razones por las que el sistema de salud realiza grandes esfuerzos para que los pacientes estén dentro de los valores deseados de glucosa en sangre. Además, con ello se evitarían costes generados por hospitalizaciones o por el uso de centros de atención primaria. Según el informe publicado por el Ministerio de Sanidad Español⁽⁴⁾, las personas con DM generaron 70,2 millones de visitas a estos centros en 2018, lo que supone 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 habitantes.

En Europa, según el estudio CODE-2 llevado a cabo en el año 1999, sólo alrededor del 30 % de los pacientes tratados en la T2DM logró tener un buen control de la glucemia sin presentar complicaciones asociadas a la T2DM⁽⁵⁾. Unos años más tarde en el estudio Panorama⁽⁶⁾, se estimó que el 37,5 % no tenía la hemoglobina glicosilada (HbA1C) en los valores deseados y, por tanto, no se consideraba que esos pacientes tuviesen un buen control de la enfermedad. Para el paciente, estar dentro de las cifras deseadas de glucemia puede suponer el retraso o la disminución del riesgo de aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad (retinopatía, neuropatía, nefropatía diabética, eventos cardiovasculares...) ⁽⁷⁾. Si el paciente lo consigue podría tener una calidad de vida relacionada con la DM2 adecuada. Para mantener dichas cifras de glucemia es recomendable llevar una dieta saludable, realizar ejercicio físico frecuentemente con una intensidad adecuada y ser adherente al tratamiento farmacológico prescrito por el médico^(8,9).

La adherencia en la DM2, según la revisión sistemática publicada por Krass, et al.⁽¹⁰⁾, oscila entre el 38,5 % y 93,1 %. En el meta-análisis llevado a cabo por Iglay, et al.⁽¹¹⁾ la adherencia a los ADO resultó ser del 67,9 %. En ambas revisiones más de la mitad de los estudios incluidos se llevaron a cabo en población estadounidense aunque también incluyeron algunos estudios realizados en Europa (Holanda, Austria, Alemania, Francia, Inglaterra y Suecia) y, en menor medida, en Asia y África. Además, en otros estudios realizados en población europea se obtuvieron unos resultados que iban en consonancia a esos datos^(12,13,14,15,16). En España, la falta de adherencia a los ADO en pacientes con DM2 se sitúa en torno al 50- 56 %^(12,17).

A la luz de estos datos, se hace necesario estudiar cuales son las causas de la falta de adherencia a ADO. Existen estudios publicados enumerando dichas causas^(15,18,19) pero debido al empleo de diferentes métodos de medida, poblaciones, tiempos de estudio y distintas metodologías, es difícil compararlos y determinar de qué manera afectan o no a la adherencia dichas causas⁽²⁰⁾. En la última década se han publicado algunas revisiones sistemáticas que engloban factores que afectan a la adherencia a los ADO^(10,13,21,22). Sin embargo, aún no queda totalmente claro de qué manera afectan o no a la falta de adherencia. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y recopilar los factores que pueden influir en la falta de adherencia a ADO en los pacientes con DM2.

Métodos

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (Pubmed), Scopus, CINAHL y PsylNFO. En la Tabla 1 se muestran las estrategias de búsqueda que se utilizaron en cada base de datos. La última actualización de la búsqueda se realizó el 29 de enero de 2022. Para el proceso de revisión se adoptaron las recomendaciones dadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽²³⁾. La revisión fue registrada en la base de datos PROSPERO.

Selección de estudios y extracción de datos

Los criterios de inclusión fueron: 1) ser publicados en inglés, español, portugués, francés, italiano o alemán; 2) incluir pacientes con diagnóstico de DM2 y tratamiento ADO; 3) estudiar la falta de adherencia al tratamiento con ADO; 4) estudiar factores determinantes de falta de adherencia al tratamiento ADO; y 5) utilizar un diseño de casos-control, cohorte o ensayo clínico aleatorizado.

El proceso de revisión y extracción de datos fue llevado a cabo por dos revisores de forma independiente (EP,E y RB,H). En caso de desacuerdo, un tercer revisor (GC,JP) medió para llegar a un consenso. El grado de acuerdo entre los autores se midió mediante el estadístico Kappa.

Se eliminaron los artículos duplicados y se realizó la selección por título y abstract. En caso de duda, se procedió a la lectura del texto completo para la inclusión o eliminación. Además, se revisó la bibliografía de los artículos incluidos con el fin de localizar otros que pudieran formar parte de ésta revisión.

Para la extracción de datos se creó un formulario que contenía: título, año de publicación, país del estudio, diseño, objetivo, 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.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

BASE DE DATOS	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	http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&bquery=((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"))

Resultados

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 1).

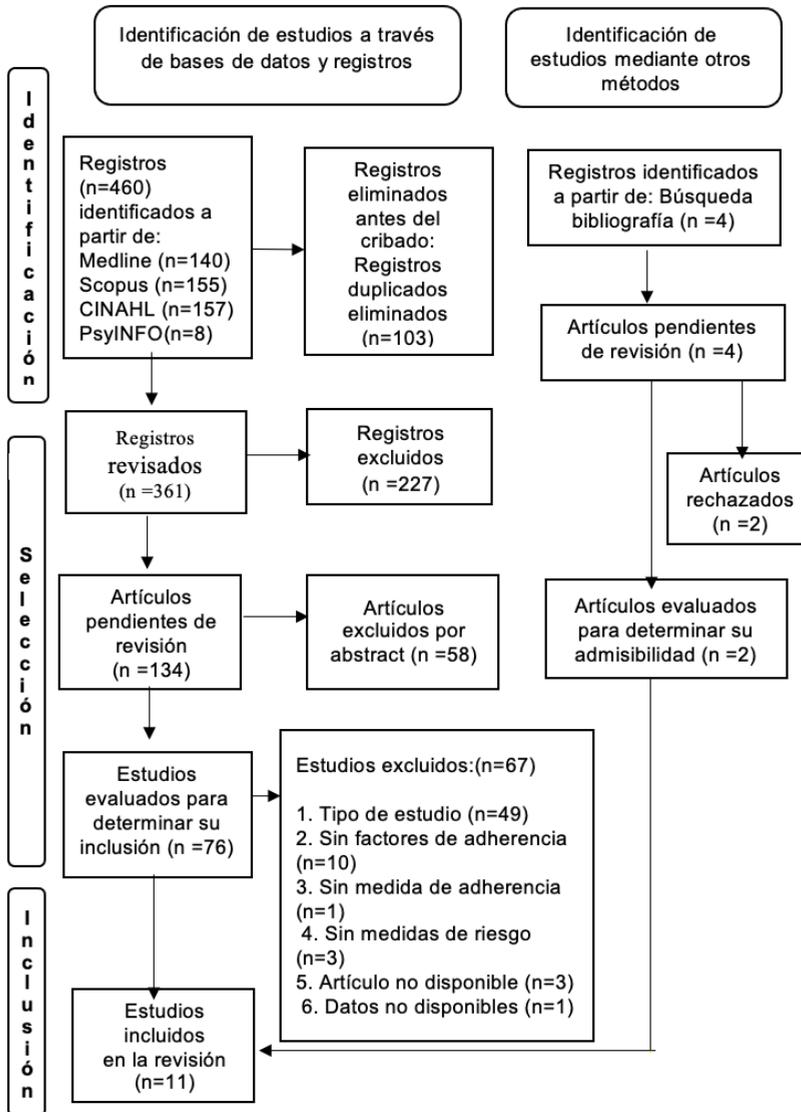


Figura 1. Flujo de información a través de las distintas fases de una revisión sistemática.

De los 11 artículos, cuatro se llevaron a cabo en Europa^(16,24,25,26), cuatro en EEUU^(27,28,29) y tres en Canadá^(30,31,32). El porcentaje de falta de adherencia a los ADO osciló entre 20,3 % Flory, et al.⁽²⁸⁾ y el 48 % encontrado en los estudios de Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ y Lunghi, et al.^(30,31). Los métodos de medida de la falta de adherencia empleados fueron variados: “Proportion of Days Covered” o proporción de días cu-

biertos (PDC)^(16,25,30,31,33), “Medication Posesion Ratio” o tasa de posesión de la medicación (MPR)^(27,29,32) y Prescription Records o registros de prescripción electrónica^(24,26,28) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la población de los estudios incluidos.

Autor,Año	País	Diseño estudio	N	Edad; (DE)	Sexo (%)	Años estudio	Medida ADH	NO-ADH (%)
Kostev, et al. ²⁴ ,2018	Alemania	CC	12898	63,7(11,8)	42,8 ¹	3	PE	32,5 ²
Kreyenbuh, et al. ²⁷ ,2010	EEUU	CC	22540	55,7(10,7) ¹	95 ¹	1	MPR	48
McGovern, et al. ²⁶ ,2018	Reino Unido	CR	60327	66,1(13,8)	58,7	6 ³	PE	68,5 ²
Flory, et al. ²⁸ ,2018	EEUU	CR	1259	60,87(13,0) ¹	30	6	PE	20,3 ²
Lunghi, et al. ³¹ ,2017	Canada	CR	3106	64(14,3)	42,5	6	PDC	48
Lunghi, et al. ³⁰ ,2017	Canada	CR	73739	66,01(12,5)	50,9	7	PDC	48
Tunceli, et al. ³³ ,2015	EEUU	CR	133449	60,7(12,6)	51	5	PDC	41
Tunceli, et al. ¹⁶ ,2015	Reino Unido	CR	6276	65(51,5)	57	1	PDC	40
Kivimäki, et al. ²⁵ ,2013	Finlandia	CR	412	62	43.4	7	PDC	7,5 ⁴
Axon, et al. ²⁹ ,2016	EEUU	CP	740197	61,66(11,3) ¹	96 ¹	4	MPR	33,3
Simard, et al. ³² ,2016	Canada	CP	160231	67(10)	49	10	MPR	33

CC: estudio casos-control; CR: estudio de cohortes retrospectivo; CP: estudio de cohortes prospectivo; MPR= Medication Possesion Ratio; PDC= Proporción de Días Cubiertos; PE=prescripciones electrónicas; 1:datos referentes a la población expuesta o seleccionados como casos; 2: midieron persistencia; 3: media de los años de permanencia en el estudio; 4: tasa de prevalencia.

Factores asociados a una mayor falta de adherencia

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 adherencia. Así una dosis de metformina >1500mg/día presentó el doble de riesgo de falta de adherencia que una dosis < 500 mg/día (OR= 2,24; IC95 %: 1,02-4,73)⁽²⁸⁾. 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 adherencia (OR=2,90; IC95 %: 2,42-3,47)⁽³²⁾ (OR=2,45; IC95 %:1,98-3,02)⁽²⁶⁾. En los grupos de meglitidinas, sulfonilureas y de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), también aumentó el riesgo. Sin embargo, en el grupo de las tiazolidindionas se mostraron resultados contradictorios^(26,32). El perfil de adherencia del paciente también mostro una fuerte asociación. Aquellos pacientes con un perfil de falta de adherencia al inicio del estudio tuvieron mayor riesgo de no ser adherentes al final del mismo (OR=7,86; IC95 %: 6,63-9,33)⁽³¹⁾.

Respecto a las enfermedades concomitantes de los pacientes, aquellos que tenían una o más comorbilidades presentaron mayor riesgo de falta de adherencia^(27,29). La depresión fue una de las comorbilidades más estudiadas y se asoció a mayor falta de adherencia^(26,27,29-31).

Dentro de los factores sociodemográficos, las razas diferentes a la blanca estuvieron relacionadas con mayor falta de adherencia^(26,27,29). Sin embargo, en el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ la raza negra y la raza asiática mostraron menor riesgo de falta 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 adherencia⁽²⁹⁾; 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 adherencia^(27,32,33). Por último, el uso de sustancias de abuso como el alcohol también mostró ser un factor de riesgo^(26,27).Tabla 3.

Factores asociados a una menor falta de adherencia

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^(29,32), tener un nivel socioeconómico bajo⁽³²⁾ y ser del género masculino^(26,29,33) 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^(16,27,31-33). El diagnóstico de esquizofrenia fue un factor protector de la falta de adherencia (OR=0,75 ;IC95 %: 0,70-0,80)⁽²⁷⁾. Asimismo sucedió con otros desórdenes mentales (OR=0,62; IC95 %:0,57–0.67)⁽³²⁾.

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)⁽²⁹⁾ y (OR= 0,83; IC95 %: 0,72-0,95)⁽³¹⁾. 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)⁽²⁶⁾ y (OR= 1,05; IC95 %: 1,01-1,08)⁽³²⁾.

Mantener la HbA1C en los valores recomendados fue un factor que disminuyó la falta de adherencia, como mostró el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ 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^(27,31,32) 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)⁽²⁷⁾.Tabla 3.

Tabla 3. Riesgo de tener falta de adherencia

FACTORES ASOCIADOS FALTA ADHERENCIA	COHORTES RETROSPECTIVOS		
	Flory, et al. ²⁸	Lunghi, et al. ^{30,31}	Kivimäki, et al. ²⁵
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)
Vivir medio rural ^g	-	no publicados	-

Nivel socioeconomico ^h	-	0,62 (0,50- 0,78)	-
Comorbilidades ^l	-	-	3,15 (0,92- 10,8)
Esquizofrenia/ desorden mental	-	0,63 (0,46-0,87)	-
Depresion ^l	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)
Dosis ADO	2,24 (1,02-4,73) 1,66 (1,13 -2,44)	-	-
> n° medicamentos prescritos	-	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)	-
HbHbA1C ≤6,5	0,73 (0,59 - 0,88)	-	-
Adherente al inicio	-	7,86 (6,63–9,33)	-
Obesidad	0,58 (0,41 - 0,83)	-	-
n° consultas ^o	-	1,03 (1,01-1,03)	-
Cohortes retrospectivos			
	Tunceli, et al. ³³ USA	Tunceli, et al. ¹⁶ UK	McGovern, et al. ²⁶ a
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 HZ 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)
Depresion ^l	-	-	1,08 (1,05–1,12)
Complejidad regimen	-	-	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)
> n° medicamentos prescritos	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)
HbHbA1C ≤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)

Cohortes retrospectivos		
	Axon, et al. ²⁹	Simard, et al. ³²
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)	-
Vivir en 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 Sulfonylureas Hiazolidinediones Meglitinides Alpha-glucoSIDase inhibitors	-	1,29 (1,25-1,34) 0,65 (0,51-0,82) 1,25 (1,04-1,51) 2,90 (2,42-3,47)
n° medicamentos prescritos	-	0,80 (0,78-0,82)
n° consultas ^o	-	1,10 (1,07-1,13)

Casos-control		
	Kostev K, Jacob L, ^{24 a}	Kreyenbuh, et al, ²⁷
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 regimen	-	0,98 (0,97-0,99)
> n° medicamentos prescritos	-	0,12 (0,10-0,14)
Prescripcion via mail	-	0,89 (0,83-0,95)
n° consultas ^o	-	0,996 (0,995-0,997)

^a Hazard Ratio IC95 %; ^bOR Mayor Edad/menor edad; ^cOR Masculino/femenino; ^dOR Otras Razas /raza blanca; ^eOR Otras situaciones/ Casado ;^f OR Estar Jubilado/No jubilado, valor por separado grupo de hombres (2,4) y mujeres (1,11);^gOR Vivir medio rural/medio urbano; ^hOR Nivel socioeconomico bajo/alto ; ⁱOR Tener copago /sin copago en dólares; ^j OR tener comorbilidades/no tener; ^k OR tener esquizofrenia –desorden mental/no tener; ^l OR 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),

Discusión

El objetivo de este trabajo fue identificar y recopilar los factores que influyen en la falta de adherencia a los ADO en pacientes con DM2. Además se han podido revisar las cifras de adherencia al tratamiento con ADO y los porcentajes de adherencia que se han obtenido van desde el 31 % al 80 %. Se encontraron diferencias en 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 cuando un paciente es adherente o no. A pesar de ello los resultados obtenidos van en la misma dirección que los anteriormente publicados en la revisión de Krass, et al (38,5 - 93,1 %) ⁽¹⁰⁾.

Se ha podido comprobar que hay factores asociados a la disminución de la falta de adherencia (mayor adherencia del paciente) y factores asociados al aumento de la falta de adherencia (menor adherencia del paciente). En ambos casos se puede 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 adherencia al tratamiento ^(27,32,33). En esta misma dirección van algunas revisiones publicadas como es la de Polonsky, et al. ⁽²²⁾, la realizada por Gourzoulidis, et al. ⁽³⁴⁾ o la realizada por Capoccia, et al. ⁽¹³⁾, en la que se concluyó que pacientes con un copago

alto tenían menores tasas de adherencia y que pacientes adheridos al “Medical Part D” (programa de seguro sanitario abonado por el gobierno) mejoraban su adherencia cuando mejoraban sus coberturas asistenciales. De la misma manera la asociación entre el copago y la falta de adherencia a la medicación quedó establecida en el meta análisis realizado por Sinnott, et al.⁽³⁵⁾ Por tanto, se podría considerar que la aportación económica por parte del paciente con DM2, es un factor negativo que influye en la adherencia a su tratamiento ADO. Esto debería ser tenido en cuenta por las administraciones sanitarias puesto que podría aumentar el gasto sanitario, como ya se comentó en la introducción.

Depresión. Generalmente se ha considerado como un factor de riesgo asociado a la falta de adherencia en pacientes con DM2^(10,36). En esta revisión hay estudios que aparecen con ideas contradictorias. Los estudios realizados por Lunghi, et al.⁽³¹⁾ (n=3106 en Canadá), Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ (n=73739 en EEUU) y McGovern, et al.⁽²⁶⁾ (n=60327 en UK) concluyeron que la depresión era un factor de riesgo de la falta de adherencia. Por el contrario, el estudio de Kivimäki, et al.⁽²⁵⁾ (n= 3880 en Finlandia) concluyó que los pacientes que no tenían diagnosticada depresión tenían mayor falta de adherencia. 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 adherencia.

Número de comorbilidades. En el estudio de Axon, et al.⁽²⁹⁾ 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.⁽²⁷⁾ el resultado fue similar (OR= 1,09; IC95 %: 1,03-1,16). Sin embargo, en el estudio de Simard, et al.⁽³²⁾ 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 adherencia⁽¹⁰⁾.

Complejidad del régimen. En el estudio de McGovern, et al.⁽²⁶⁾ se observó que aquellos pacientes con regímenes terapéuticos más complejos tuvieron mayor falta de adherencia a los ADO (HR=1,08; IC95 %: 1,04–1,12). Sin embargo, los datos del estudio de Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ 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 adherencia 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.⁽³³⁾ los pacientes que tomaban una vez al día su ADO tuvieron mayor adherencia respecto aquellos que la tomaban dos veces al día. Y, por otro lado, en el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ se determinó que la falta de adherencia 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 Claxon, et al.⁽³⁷⁾ 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.⁽³⁸⁾ 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 otras revisiones consultadas^(13,22) sí que se podría determinar que la complejidad del régimen es un factor de riesgo de la falta de adherencia.

Clase de ADO. En esta revisión se pudo observar que la probabilidad de tener falta de adherencia era mayor cuando la prescripción era distinta de metformina^(26,32). Sin embargo, en la revisión sistemática de McGovern, et al.⁽³⁹⁾ la adherencia al tratamiento con sulfonilureas, tiazolidinedonas o inhibidores DDP4 era mayor que con metformina. Este resultado se midió mediante PDC o MPR y 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 adherencia^(26,28). Según la literatura consultada, hay una relación entre la falta de adherencia y el control de la DM2^(9,21,40). En el trabajo de Díaz-García, et al.⁽⁴¹⁾ se observó que los pacien-

tes 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.⁽¹⁹⁾ se comprobó que la relación de la adherencia a los 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 el tener la HbA1C en valores deseables 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 percepción⁽²²⁾.

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 en este grupo 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 adherencia según aumenta la edad^(16,26,29,32,33). Esto va en consonancia con otros trabajos publicados^(10,13). 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 k, et al.⁽³³⁾, Axon, et al.⁽²⁹⁾ y McGovern, et al.⁽²⁶⁾ se asoció el sexo masculino con una mejor adherencia, 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 hombres⁽²⁶⁾. La revisión de Krass, et al.⁽¹⁰⁾ 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 adherencia. Así en el estudio de Axon, et al.⁽²⁹⁾ el riesgo de falta de adherencia en zonas rurales respecto al medio urbano fue de (OR =0,91; I95 %:0,90-0,92) para todas las razas estudiadas a excepción de la hispana. En el estudio llevado a cabo por Simard, et al.⁽³²⁾ el riesgo fue muy similar (OR= 0,89; IC 95 %: 0,86-0,91). Estos resultados van en la misma línea que el estudio de cohortes de Egede, et al.⁽⁴²⁾, donde se concluyó que la adherencia (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 adherencia (OR= 0,89; IC95 %: 0,83-0,95)⁽²⁷⁾, La revisión de Capoccia et al.⁽¹³⁾ 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^(43,44).

Obesidad. A pesar de estar muy relacionado con la DM2 solo aparece reflejado en el estudio Flory, et al.⁽²⁸⁾. 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) Un estudio publicado por Grandy, et al.⁽⁴⁵⁾ 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 actuar en pacientes con sobrepeso u obesidad favoreciendo así su adherencia.

Número de prescripciones médicas. El número de prescripciones parece estar relacionado de forma directamente proporcional con la adherencia a los ADO. A mayor número de medicamentos menor fue la probabilidad de tener falta de adherencia. 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 medica-

mentos, 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^(27,31-33).

Número de visitas. En el estudio de Simard, et al.⁽³²⁾ 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.⁽²⁷⁾, tener mayor número de visitas al médico disminuyó la falta de adherencia. En esta misma línea van las revisiones de Jaam, et al.⁽²¹⁾ y Polonsky, et al.⁽²²⁾ en las que se asoció la adherencia 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 menor⁽⁴⁴⁾. 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 adherencia a los ADO⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Esta revisión cuenta con algunas limitaciones por lo que sus resultados hay que tomarlos con cautela. Con el fin de buscar la mejor evidencia posible, los estudios transversales no fueron incluidos en esta revisión porque en ellos no se puede establecer una relación causal. Por esta razón, factores como el conocimiento del paciente sobre su medicación, sobre su enfermedad, la percepción del paciente sobre la necesidad de controlar la enfermedad y de la importancia del tratamiento, tener miedo a los efectos secundarios de los medicamentos o el olvido en la toma de los medicamentos no se ha visto reflejado en este trabajo. Además, se descartaron dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) debido a la falta de datos publicados⁽⁴⁵⁾ o por no mostrar medidas de asociación o riesgo⁽⁴⁶⁾. Esto pudo haber generado sesgos de publicación.

Debido a la escasa cantidad de artículos que cumplieron los criterios no se consideró necesario someterlos una valoración de la calidad. Esto hace que las conclusiones que fueron obtenidas también deban interpretarse con cautela.

Conclusión

Los principales factores de falta de adherencia al tratamiento con ADO que mostraron una relación causal con la falta de adherencia fueron: la aportación económica por parte del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, mayor complejidad del régimen, número de visitas a los profesionales sanitarios, no tener la HbA1C en cifras deseables, tener diagnóstico de depresión, ser mujer, ser de raza diferente a la blanca, no estar casado y ser joven. Desde el punto de vista clínico, lo más importante es tener identificados aquellos factores de riesgo que sí puedan ser modificados y sobre los que se pueda actuar. De este modo, los profesionales sanitarios pueden dirigir sus esfuerzos a realizar acciones y programas de seguimiento que disminuyan o eliminen el riesgo de la falta de adherencia debido a dichos factores. Todo ello con el fin de ayudar a los pacientes con DM2 a mantener la adherencia al tratamiento farmacológico para alcanzar así unos valores de glucemia deseables, mantener una buena calidad de vida y retrasar o evitar las complicaciones de la DM2.

No obstante, sería interesante para confirmar estos resultados realizar estudios con menor posibilidad de sesgos que los incluidos en este estudio, como son los ECAs.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10ª Edition, 2021. [acceso febrero 2022].<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, 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
3. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, 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

4. Ministerio de Sanidad de España. *PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN EL SNS. 2019. INFORME MONOGRÁFICO*; 2021. [acceso 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
5. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45(1):S13-S17. doi:10.1007/s00125-002-0859-9
6. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C. 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
7. 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):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
8. 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.2019.11.024
9. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal Effects of Medication Nonadherence on Glycemic Control. *Ann Pharmacother*. 2014 ;48(5):562-570. doi:10.1177/1060028014526362
10. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015; 32(6):725-737. doi:10.1111/dme.12651
11. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, 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):1283-1296. doi:10.1185/03007995.2015.1053048
12. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med Clin (Barc)*. 2019; 153(1):1-5. doi:10.1016/j.medcli.2018.10.023
13. 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
14. Barba EL, de Miguel MR, Hernández-Mijares A, 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;11:707-718. doi:10.2147/PPA.S122556
15. Tiv M, Viel JF, Mauny F, 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
16. Tunceli K, Iglay K, Zhao C, Brodovicz KG, Radican L. Factors associated with adherence to oral anti-hyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 109(3):e27-e31. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.031
17. Farmaindustria. Revisión sistemática de la evidencia en materia de adherencia terapéutica. Farmaindustria. [acceso 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/documento/revision-sistemica-la-evidencia-materia-adherencia-terapeutica/>
18. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care*. Published online January 8. 2015;dc142098. doi:10.2337/dc14-2098
19. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y
20. Chan AHY, Cooper V, Lycett H, Horne R. Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? *Front Pharmacol*. 2020 ;11:572. doi:10.3389/fphar.2020.00572
21. 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

- 22.** 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;10:1299-1307. doi:10.2147/PPA.S106821
- 23.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021; 134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.001
- 24.** Kostev K, Jacob L. Association between depression and persistence with oral antihyperglycemic drugs in type 2 diabetes mellitus patients in Germany. *Psychiatry Res*. 2018;261:90-93. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.058
- 25.** Kivimäki M, Batty GD, Hamer M, et al. Influence of retirement on nonadherence to medication for hypertension and diabetes. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013;185(17):E784-790. doi:10.1503/cmaj.122010
- 26.** 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 Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2018; 9(1):229-242. doi:10.1007/s13300-017-0361-5
- 27.** 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):428-435. doi:10.1093/schbul/sbn106
- 28.** 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
- 29.** Axon R, Gebregziabher M, Hunt K, 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). doi:10.1097/MD.0000000000003983
- 30.** 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):521-528. doi:10.1016/j.diabet.2017.07.003
- 31.** 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):1200-1206. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.02.016
- 32.** Simard P, Presse N, Roy L, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):547-556. doi:10.1007/s00592-014-0692-x
- 33.** Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, et al. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:191-197. doi:10.2147/PPA.S71346
- 34.** Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parisis J, Maniadakis N. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy Amst Neth*. 2017;121(4):363-377. doi:10.1016/j.healthpol.2017.02.008
- 35.** 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
- 36.** Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2398-2403. doi:10.2337/dc08-1341
- 37.** Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
- 38.** 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):808-817. doi:10.1080/00325481.2015.1085293

- 39.** McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, Lusignan S de. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040-1043. doi:10.1111/dom.13160
- 40.** 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):488-497. doi:10.1007/s11096-014-9929-6
- 41.** 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):531-538. doi:10.1016/j.endinu.2017.08.004
- 42.** Egede LE, Gebregziabher M, Hunt KJ, et al. Regional, Geographic, and Ethnic Differences in Medication Adherence Among Adults with Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(2):169-178. doi:10.1345/aph.1P442
- 43.** García Alfaro I, Carballeira Rodríguez JD. Receta electrónica: limitaciones y posibles mejoras para asegurar una mayor adherencia a los tratamientos. *Rev Esp Salud Pública.* 2019;93: 25 de septiembre e201909070.
- 44.** Añel Rodríguez RM, García Alfaro I, Bravo Toledo R, Carballeira Rodríguez JD. [Electronic medical record and prescription: risks and benefits detected since its implementation. Safe designing, rollout and use]. *Aten Primaria.* 2021;53 Suppl 1:102220. doi:10.1016/j.aprim.2021.102220
- 45.** Grandy S, Fox KM, Hardy E. 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
- 46.** Wishah RA, Al-Khawaldeh OA, Albsoul AM. Impact of pharmaceutical care interventions on glycemic control and other health-related clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: Randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(4):271-276. doi:10.1016/j.dsx.2014.09.001
- 47.** Negarandeh R, Mahmoodi H, Noktehdan H, Heshmat R, Shakibazadeh E. Teach back and pictorial image educational strategies on knowledge about diabetes and medication/dietary adherence among low health literate patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(2):111-118. doi:10.1016/j.pcd.2012.11.001