

# Universidad de Huelva

Departamento de Biología Ambiental y Salud Pública



## ¿La combinación de fármacos antidiabéticos orales mejora el cumplimiento terapéutico en diabéticos tipo 2 insulino dependientes?

Memoria para optar al grado de doctora  
presentada por:

**Sara Márquez Rivero**

Fecha de lectura: 18 de noviembre de 2022

Bajo la dirección de doctor:

Emilio Márquez Contreras

Huelva, 2022





Universidad de Huelva

# TESIS DOCTORAL

Ciencias de la Salud

¿LA COMBINACIÓN DE FÁRMACOS  
ANTIDIABÉTICOS ORALES MEJORA EL  
CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN  
DIABÉTICOS TIPO 2  
INSULINODEPENDIENTES?

Doctorando:

SARA MÁRQUEZ RIVERO

Director de tesis:

EMILIO MÁRQUEZ CONTRERAS

HUELVA 2022



# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Emilio Márquez Contreras. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Molino de la Vega. Huelva. Coordinador del Grupo de Cumplimiento e Inercia de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).

A la Dra. Dña. Aurora Gil Cañete. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Molino de la Vega. Huelva

Y a todos los profesionales de las UGC Molino de la Vega de Huelva, Adoratrices y San Juan del Puerto, donde se recogieron los datos, por su colaboración inestimable.



# DEDICATORIA

A mi padre Emilio, por ser mi ejemplo a seguir.

A mi madre, Esperanza, y a mis hermanos, Cristina y Emilio, por creer siempre en mí.

A Jesús, por su apoyo incondicional.



# INDICE

1. Resumen.....	9
2. Introducción.....	13
2.1 Diabetes Mellitus.....	14
2.2 Cumplimiento terapéutico.....	33
3. Objetivos.....	49
3.1 Pregunta de investigación.....	50
3.2 Hipótesis.....	50
3.3 Objetivos.....	51
4. Utilidad práctica.....	53
5. Material y métodos.....	55
5.1 Tipo de estudio.....	56
5.2 Ámbito.....	56
5.3 Cálculo muestral.....	56
5.4 Descripción del tratamiento y definición de la exposición.....	57
5.5 Inicio y duración del estudio. Investigadores. ....	57
5.6 Selección de los pacientes.....	58
5.7 Grupos de estudios.....	58
5.8 Criterios de inclusión.....	59
5.9 Criterios de exclusión.....	59
5.10 Criterios de retirada.....	60

5.11 Finalización prematura.....	60
5.12 Mediciones principales.....	60
5.13 Plan de trabajo.....	62
5.14 Variables a analizar y análisis estadísticos. ....	65
5.15 Generalización de los resultados. Representatividad.....	69
5.16 Confidencialidad.....	70
5.17 Comunicación a la AEMy PS.....	70
5.18 Información y consentimiento.....	70
5.19 Difusión de los resultados.....	71
5.20 Limitaciones del estudio.....	71
5.21 Cronograma del estudio .....	72
5.22 Cuaderno de recogida de datos.....	73
6. Resultados.....	75
6.1. Resultados globales.....	76
6.2. Resultados por grupos de intervención.....	87
6.3. Resultados por cumplidores e incumplidores.....	96
7. Discusión.....	105
8. Conclusiones.....	113
9. Agradecimientos.....	115
10. Bibliografía.....	117
11. Anexos.....	125
12. Apéndices.....	135

# **1. RESUMEN**

**Objetivos:** Valorar si la combinación de antidiabéticos orales (ADO) a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) insulino dependientes.

**Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, multicéntrico, desarrollado en 3 centros de salud de Huelva. Se incluyeron ciento veinte pacientes tratados con ADO e insulina prescritos para la DM2 insulino dependientes. Se realizó una randomización por cluster en dos grupos: (1) Grupo de Control (GC): Sesenta pacientes tratados con 2 ADO prescritos separadamente en diferentes comprimidos, (2) Grupo de Intervención (GI): Sesenta pacientes tratados con 2 ADO en combinación fija en un solo comprimido. Se realizaron 3 visitas, la basal y a los 6 y 12 meses. El cumplimiento de los ADO fue medido mediante monitores electrónicos (MEMS). Se calculó el porcentaje medio de cumplimiento total (%; Media PC) y el porcentaje diario de cumplimiento (%; PC diario). Se consideró cumplidor aquel cuyo PC estaba entre 80–100%. El cumplimiento con insulina se midió mediante recuento de la insulina consumida.

**Resultados:** Ciento diez pacientes completaron el estudio (54 en el GI y 56 en el GC). El cumplimiento total fue del 92,59% y 79,62% en el GI y 82,85% y 48,21% en el GC a los 6 y 12 meses, respectivamente ( $p < 0.05$  por grupos). El cumplimiento diario fue del 79,62 % y 62,96 % en el GI y 17,85 % y 10,71 % en el GC a los 6 y 12 meses, respectivamente ( $p < 0.05$ ). El cumplimiento global con insulina mediante recuento fue del 77,78 % y 70,37 % en el GI y 57,14 % y 60,71 % en el GC a los 6 y 12 meses respectivamente con diferencias significativas. En el grupo de incumplidores el número de medicación concomitante, PAS y PAD basales, a los 6 y a los 12 meses, peso, colesterol total y cLDL basales, a los 6 y 12 meses y la glucemia y hemoglobina glicosilada a los 6 y 12 meses fueron mayores significativamente que en el grupo de incumplidores. El número

necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un caso de incumplimiento fue de 4,42 pacientes.

Conclusiones: La intervención mediante la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulino dependientes.

## **PALABRAS CLAVES**

Adherencia terapéutica. Cumplimiento Terapéutico.

Antidiabéticos orales.

Insulina.

Diabetes mellitus insulino dependiente tipo 2.

## **ABSTRACT**

Objective: To assess whether the combination of fixed-dose oral antidiabetic drugs (OA) in a single tablet compared to OA separated into 2 or more tablets is an effective strategy to improve adherence in insulin-dependent patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methods: This was a prospective, longitudinal, multi-center study, carried out in in 3 primary care centers in Spain. One hundred and twenty patients treated with OA and insulin prescribed for insulin-dependent type 2 diabetes mellitus were included. A cluster randomization was performed based on two groups: (1) Control Group (CG): Sixty patients treated with two OA prescribed separately in different tablets, and (2) Intervention Group (IG): Sixty patients treated with OA was with 2 drugs in

combination at a fixed dose, in a single tablet. Three visits took place: baseline and follow-up at 6 and 12 months. AO Adherence was measured by using electronic monitors (MEMS). Average adherence percentage (%; Average AP) and daily compliance (%; Daily AP) was calculated. A patient was considered adherent when AP was 80–100%. Insulin adherence was measured by counting.

Results: One hundred and ten patients completed the study (54 in the IG and 56 in the CG). Global adherence was 92,59% and 79,62% in IG and 82,85% and 48,21% in CG at 6 and 12 months, respectively ( $p < 0.05$  by groups). Daily adherence was 79,62 % and 62,96 % in IG and 17,85 % and 10,71 % in CG at 6 and 12 months, respectively ( $p < 0.05$ ). Global adherence with insulin by count was 77,78 % and 70,37 % in IG and 57,14 % and 60,71 % in CG at 6 and 12 months, respectively with significant differences. In the non-adherent group, the number of concomitant medications, SBP and DBP values at baseline and at 12 months, weight, total cholesterol, and LDL cholesterol at baseline, 6 and 12 months and glucemia and haemoglobin A glycosylate levels at 6 and 12 months, were significantly higher than in the adherent population.

The NNT was 4,42 patients to prevent one non-adherence.

Conclusions: The combination of fixed-dose OA in a single tablet compared to OA separated into 2 or more tablets, is an effective strategy to improve AO therapeutic adherence in patients with insulin-dependent DM2.

## **KEYWORDS**

Therapeutic adherence.

Oral antidiabetics drugs.

Insulin.

Insulin-dependent type 2 diabetes.

# **2. INTRODUCCIÓN**

### **Clasificación del estudio**

Ha sido clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS), como Estudio Pos-autorización de Seguimiento Prospectivo (Abreviado como EPA-SP).

### **Código del protocolo**

Código del Estudio CSM-MET-2019-01.

## **2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La diabetes mellitus (DM) se define como el conjunto de trastornos metabólicos que tienen como nexo común la hiperglucemia crónica que resulta de defectos en la secreción de insulina, en su acción sobre los tejidos o en ambos. Todo esto se asocia a manifestaciones clínicas propias de la hiperglucemia (poliuria, polidipsia, pérdida de peso), así como a complicaciones agudas potencialmente mortales, y complicaciones crónicas tanto macro como microvasculares (1).

### **A.- CLASIFICACIÓN**

- **Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):** destrucción autoinmune de células  $\beta$  del páncreas con déficit absoluto de insulina. En un alto porcentaje esa destrucción es mediada por el sistema inmunitario, aunque también puede ser de origen idiopático.
- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** Resistencia a la insulina, acompañada de pérdida progresiva de la secreción de insulina. Es la forma más común, se asocia a obesidad.
- **Diabetes Mellitus Gestacional:** diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

- **Diabetes por otras causas:** (MODY, fibrosis quística, pancreatitis, diabetes inducida por medicamentos) (2).

## **B.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN ADA 2021**

La clasificación de la DM de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1: Criterios diagnósticos de la DM según criterios de la ADA 2021**

1. Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar $\geq 200$ mg/dL.
2. Dos o más test de los siguientes patológicos <ul style="list-style-type: none"><li>- Glucosa en ayuno <math>\geq 126</math> mg/dL (ayuno de 8 h.).</li><li>- Glucosa plasmática a las 2 horas de <math>\geq 200</math> mg/dl durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.</li><li>- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) <math>\geq 6.5\%</math>.</li></ul>

Se recomienda que se realice la misma prueba para confirmar el diagnóstico, aunque se puede hacer cualquier test. Se puede llegar al diagnóstico cuando existan dos pruebas anormales en la misma muestra sanguínea, ya sea una glucemia basal (GB), una hemoglobina glicosilada (HbA1c) o una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Es importante tener en cuenta las condiciones que pueden distorsionar los resultados de la HbA1c, como sería la anemia de células falciformes, el embarazo (segundo y tercer trimestre, y postparto), deficiencia de la 6-glucosa-fosfato-

deshidrogenasa, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hemodiálisis y terapia con eritropoyetina, en cuyo caso solo se utilizarán criterios glucémicos (2).

## **C.- CRIBADO DE COMPLICACIONES**

En la DM2 el cribado de complicaciones se realiza al diagnóstico de la enfermedad. Las complicaciones más relevantes son la siguientes:

### **1. Nefropatía diabética**

La nefropatía diabética ocurre en el 20-40 % de los pacientes con DM2 y es la principal causa de enfermedad renal terminal.

Se recomienda un cribado en el momento del diagnóstico y posteriormente de manera anual mediante la determinación de la excreción urinaria de albumina, estimación del filtrado glomerular y creatinina plasmática.

Se define enfermedad renal crónica como la presencia durante al menos 3 meses de:

- Filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Excreción urinaria de albúmina > 30 mg/día.
- Lesiones renales estructurales (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o funcionales (alteraciones sedimento urinario o en las pruebas de imagen) que puedan provocar un descenso del FG.

Si la excreción urinaria de albumina es > 30 mg/g o el FG < 60 ml/min, se monitorizarán cada 3-6 meses. Cuando el FG es < 30 ml/min o la albuminuria > 300 mg/g, se debe remitir al nefrólogo.

### **Plan de intervención**

- Dieta: la ingesta de proteínas debe ser aproximadamente de 0,8 g/kg/día.

- Buen control glucémico. Los inhibidores de la SGLT2 disminuyen la presión intraglomerular, la albuminuria y disminuyen el descenso del FG.
- Control de la presión arterial. Los IECA o ARA2 son los medicamentos de elección si existe nefropatía diabética, sobre todo si la albuminuria es > 300 mg/g.
- No fumar, evitar fármacos nefrotóxicos y contrastes yodados (3).

## **2. Retinopatía diabética**

Se realizará el cribado de retinopatía diabética (RD) dentro del primer año del diagnóstico de la DM2 mediante exploración del fondo del ojo con retinografía digital, previa midriasis con tropicamida (AG), excepto en pacientes con antecedentes de glaucoma agudo o en tratamiento con pilocarpina.

- Las retinografías con cualquier grado de RD o con otros hallazgos potencialmente patológicos se transferirán al segundo nivel de cribado (profesional de oftalmología) para su valoración.
- Los pacientes con retinografía normal se reincorporarán al circuito de cribado, y se les practicará una nueva retinografía de acuerdo con los siguientes criterios:
  - Sin lesiones de RD en pacientes con buen control, cada 2-3 años.
  - Sin lesiones de RD en pacientes con mal control de enfermedad, se realizará el cribado de manera anual (3).

## **3. Arteriopatía periférica.**

Se incluyen las patologías relacionadas con enfermedad aterosclerótica que afectan a diferentes lechos vasculares. Nos centraremos en la afectación vascular principalmente crónica de los miembros inferiores que afectan a los pacientes diagnosticados de DM2. Esta patología en pacientes diabéticos tiene un inicio más temprano y más agresivo que en la población general.

El test diagnóstico más útil en Atención primaria es el Índice tobillo brazo. Se calcula dividiendo la presión arterial sistólica del tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo. Un ITB menor o igual a 0,9 tiene un VPP del 95% para enfermedad arterial periférica.

La presentación clínica es variable. Fontaine clasificó la arteriopatía periférica en varios estadios (Tabla 2).

**Tabla 2: Clasificación de la Fontaine en la arteriopatía periférica.**

- **Estadio I. Asintomático. ITB<0,9.**
- **Estadio II. Claudicación intermitente. Dolor en pantorillas al caminar, cede con el reposo.**
- **Estadio III. Dolor isquémico en reposo y nocturno. Empeora con el decúbito. Pie frío, pálido.**
- **Estadio IV. Ulceración, necrosis o gangrena.**

Importante es el control de los factores de riesgos. Así, el cese del hábito tabáquico, control glucémico, control de la HTA y control de las dislipemias es relevante, así como los programas de ejercicio físico (3).

#### **4. Pie diabético**

Las complicaciones que están relacionadas con pie diabético, las úlceras y las amputaciones en pacientes diabéticos se deben en su gran mayoría a la neuropatía diabética con o sin existencia de arteriopatía periférica. Las úlceras pueden prevenirse con un adecuado cribado, medidas de prevención y tratamiento.

El cribado se realiza al diagnóstico y al menos anualmente en pacientes con DM2.

Debe realizarse periódicamente la inspección del pie y exploración de la sensibilidad a la presión con monofilamento de Semmes-Weinstein 10-g y vibratoria con diapasón calibrado (128 Hz). El monofilamento se aplicará en tres puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal) y base del primer y quinto metatarsiano. El diapasón se aplicará sobre prominencias óseas, preferentemente en cabeza de primer metatarsiano y maléolo tibial (3).

## **D.- PLAN TERAPÉUTICO**

Se establecerá un plan terapéutico individualizado con recomendaciones sobre estilos de vida, alimentación, autocuidados e intervenciones farmacológicas adaptadas a las características individuales del paciente y de su entorno. Es fundamental y serán las primeras medidas a tomar, ejecutándolas durante toda la duración de la DM2 y en todas las intervenciones que se realice.

La HbA1c es actualmente la principal herramienta para valorar el control de la DM2 y el riesgo de complicaciones de la misma. Se debe realizar una HbA1c en los siguientes casos:

- HbA1c cada 6 meses en individuos con buen control glucémico y que cumplen objetivos de tratamiento.
- HbA1c cada 3 meses en pacientes que no hayan cumplido objetivos o que hayan cambiado la terapia.

El objetivo de control de la HbA1c se presenta en la tabla 3.

Tabla 3: Objetivo de control de la HbA1c según diferentes edades.		
Edad	Duración de la DM, comorbilidades	Objetivo de HbA1c
<65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7 %
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8 %
66-75 años	<15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades	<7 %
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades	7-8 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8.5 %
>75 años		<8.5 %

## **ANTIDIABETICOS ORALES**

Los diferentes antidiabéticos orales (ADO) a nuestra disposición para el tratamiento de la DM2 se resumen a continuación.

### **1. BIGUANIDAS. *Metformina.***

- La metformina es el ADO recomendado de primera elección en todas las guías clínicas.
- Mecanismo de acción: Disminuyen la producción hepática de glucosa y, en menor grado, aumenta la captación de la glucosa por el músculo e incluso reduce su absorción intestinal.
- Eficacia clínica: Es uno de los fármacos más eficaces. Disminuye la hemoglobina glicosilada un 1-2%. Tiene bajo riesgo de hipoglucemia y buen perfil cardiovascular, además tiene un efecto neutro sobre el peso. Mejora el perfil lipídico. Puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por estas causas.
- Efectos adversos: El más frecuente es la intolerancia digestiva (nauseas, vómitos y diarrea), se puede disminuir estos efectos iniciando el tratamiento a dosis bajas. Otros son la acidosis láctica e hipovitaminosis B12.
- Requiere ajuste en la enfermedad renal crónica. Contraindicada si  $FG < 30$  ml/min, no iniciar el tratamiento si el FG está entre 30-45 ml/min (4).

### **2. SULFONILUREAS. *Gliclazida, glimepirida, glibenclamida, glipizida.***

- Mecanismo de acción. Estimula la liberación de insulina por parte de la célula beta pancreática.
- Eficacia clínica. Disminuye la hemoglobina glicosilada un 1-2%

- Efectos adversos. El más frecuente son las hipoglucemias, por lo que debe administrarse antes de las comidas. Además, existe riesgo de aumento de peso corporal.
- No deben utilizarse con TFG < 30 ml/min (4).

### 3. MEGLITINIDAS. Repaglinida y nateglinida

- Mecanismo de acción. Provocan la liberación rápida de la insulina almacenada en la célula beta. Mecanismo de acción similar a las sulfonilureas (distinto receptor), con inicio de acción y eliminación más rápidos (4-6 h), con efecto predominante sobre la hiperglucemia postprandial.
- Eficacia clínica. Útiles cuando predomina la hiperglucemia postprandial, la insuficiencia renal y en caso de seguir horarios irregulares de comidas.
- Efectos adversos. Riesgo de hipoglucemia (de baja duración por su corta acción) e incremento de peso.
- La *repaglinida* puede utilizarse en todos los estadios de la insuficiencia renal. No puede utilizarse en insuficiencia hepática severa.

### 4. ANALOGOS DE GLP1. Exenatida, lixisenatida, liraglutida y dulaglutida.

- La proteína GLP1 es una incretina intestinal cuyo efecto es aumentar la secreción pancreática de insulina y disminuyen la secreción de glucagón en respuesta a la ingesta, así como reduce el apetito y enlentece el vaciamiento gástrico. Tienen una vida media corta (2-3 minutos), siendo inactivados por la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4). Inhibir la enzima DPP-4 (potenciar el efecto incretínico) o fabricar análogos del GLP-1 (agonistas de los receptores del GLP-1) resistentes a la acción de la DPP-4, es el mecanismo de acción de los antidiabéticos orales con efecto incretina.

- Eficacia clínica. Son fármacos subcutáneos. Producen una reducción de la HbA1C que oscila entre 0,6-1,2%. Producen marcada reducción del peso. Los efectos cardiovasculares son variables, liraglutida, semaglutida y dulaglutida tuvieron un efecto positivo. No provocan hipoglucemias.
- Efectos adversos. Reacciones cutáneas y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) (4).

#### 5. INHIBIDORES DE DPP4. Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linaagliptina y alogliptina.

- Inhiben la enzima catabolizante (DPP4), por lo que aumentan los niveles de incretinas, incrementando así los niveles de insulina y reduciendo la glucemia tanto en ayuna como posprandial.
- Eficacia clínica. Producen una reducción media de la HbA1C de 0,7%. Perfil de seguridad muy positivo, con bajo riesgo de hipoglucemias y son neutros con el peso. En cuanto a seguridad cardiovascular tienen un efecto neutro, aunque con saxagliptina se observó un ligero incremento de ingreso por insuficiencia cardíaca. Eficacia y seguridad en pacientes ancianos y frágiles.
- Efectos secundarios. Son fármacos muy bien tolerados, ha habido casos de pancreatitis y artritis.
- Se pueden administrar en Insuficiencia renal moderada avanzada (4).

#### 6. INHIBIDORES DE SGLT2. Dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina.

- El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se encarga de la reabsorción en el túbulo proximal de la glucosa que se ha filtrado en el glomérulo. Los inhibidores de este cotrasportador reducen la reabsorción renal de la glucosa, provocando

glucosuria (entre 70-120 gramos al día) y, por consiguiente, disminución de la glucemia plasmática.

- Eficacia clínica. Producen una reducción de la HbA1c en torno al 1%. Perfil de seguridad muy positivo, riesgo de hipoglucemias muy bajo y pérdida de peso. Importantes beneficios cardiovasculares, único grupo de fármacos que ha demostrado disminuir ingresos por insuficiencia cardíaca.

- Efectos adversos. Infecciones genitales (candidiasis) y urinarias, desarrollo de cuadros de depleción de volumen (especialmente en población anciana, uso de diuréticos y antecedentes de hipotensión) y algún caso de cetoacidosis euglucémica. No se recomienda su uso en situaciones de insuficiencia hepática grave (4).

Tabla 4: Dosificación de los diferentes antidiabéticos no insulínicos	
Fármacos	Dosis de mantenimiento
BIGUANIDAS	
Metformina	500-1000 mg / 8-12 h
SULFONILUREAS	
Glibenclamida	2,5-15 mg / 24 h
Gliclazida	30-120 mg / 24 h
Glimepirida	1-4 mg / 24 h
MEGLITINIDAS	
Repaglinida	0,5-2 mg / 6-8 h
Nateglinida	60-180 mg / 8 h
ANALOGOS GLP1	
Exenatida	5-10 mcg / 12 h
Dulaglutida	0,75-1,5 mg / semana
Liraglutida	1,2-1,8 mg / 24 h
Lixisenatida	20 mcg / 24 h
Semaglutida	0,5-1 mg / semana
INHIBIDORES DPP4	
Alogliptina	25 mg / 24 h
Linagliptina	5 mg / 24 h
Saxagliptina	5 mg / 24 h

Sitagliptina	10 mg / 24 h
Vildagliptina	50 mg / 12 h
INHIBIDORES SGLT2	
Canagliflozina	100-300 mg / 24 h
Dapagliflozina	10 mg / 24 h
Empagliflozina	10-25 mg / 24 h

*Dosis de mantenimiento fármacos (3).*

## **E.- ALGORITMO TERAPEUTICO**

La alimentación adecuada y el ejercicio físico constituyen el pilar básico en el plan terapéutico de los pacientes con DM2. Todo esto acompañado de un programa educativo y medias de autocontrol.

Como primera opción terapéutica se encuentra la Metformina. Se puede considerar la terapia combinada temprana al inicio del tratamiento en algunos pacientes para retrasar el fracaso terapéutico.

La elección del fármaco según el condicionante clínico prevalece sobre los valores de HbA1c, determinándose diferentes indicaciones según las enfermedades concomitantes padecidas.

<b>Tabla 5: Fármacos antidiabéticos recomendados según diferentes enfermedades concomitantes padecidas.</b>	
<b>Enfermedad ateriosclerótica establecida</b> (antecedentes de IAM o Ictus) o <b>alto RCV</b> (>55 años, HVI, estenosis coronaria, carotídea o de arteria MI mayor del 50%)	Metformina + arGLP-1 o iSGLT-2
<b>Insuficiencia cardíaca (ICC)</b> con FEVI reducida.	Metformina + iSGLT-2
<b>Enfermedad renal crónica (ERC)</b> (FGe 30-60 ml/min o cociente albumina-creatinina en orina >30 mg/g).	Metformina + iSGLT-2 o arGLP-1
<b>ERC FG &lt; 30 ml/min</b>	1º opción son iDPP4 o arGLP1 2º opción: repaglinida o pioglitazona
<b>Obesidad</b>	Metformina + arGLP-1 o iSGLT-2
<b>Ancianos frágiles o con alto riesgo de hipoglucemias</b>	iDPP4

Si el paciente no presenta ningún condicionante clínico, se debe priorizar el grado de control glucémico (HbA1c) (Tabla 6).

Tabla 6: Recomendaciones farmacológicas según el nivel de HbA1c.	
<b>HbA1C &lt;7%</b>	1º opción. Tratamiento no farmacológico. 2º opción. Metformina 3º opción. Metformina + iDPP4 o iSGLT2 o SU 4º opción. Añadir 3º o 4º ADO o Insulina basal
<b>HbA1c 7-9%</b>	1º opción. Metformina 2º opción. Metformina + iDPP4 o iSGLT2 o SU 4º opción. Añadir 3º o 4º ADO o insulina basal
<b>HbA1c &gt;9%</b>	Asintomático: doble terapia (Metformina + otro ADO). Sintomático: Insulina basal + metformina

*Algoritmo terapéutico según redGDPS 2020 (5).*

### INSULINA

Para favorecer el control de la DM2, cuando los pacientes no controlan sus cifras de glucemia y HbA1c con antidiabéticos orales, suele ser necesario la indicación de insulino terapia en ellos.

La insulinización puede hacerse o bien en el momento del diagnóstico de la enfermedad o durante el seguimiento (Tabla 7).

Tabla 7: Indicación de insulinización en pacientes con DM2.	
Insulinización transitoria en DM tipo 2	Insulinización definitiva en DM tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al diagnóstico: HbA1c &gt; 10 %, o niveles de glucemia &gt; 300 mg/dl, clínica cardinal muy marcada con pérdida de peso o cetonuria intensa.</li> <li>• Contraindicación temporal de antidiabéticos orales.</li> <li>• Descompensación hiperglucémica o cetósica aguda en el contexto de enfermedades agudas intercurrentes (infecciones, IAM, ACVA...) o tratamiento con corticoides.</li> <li>• Traumatismos graves.</li> <li>• Cirugía mayor.</li> <li>• Embarazo y/o lactancia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cifras de mal control de las glucemias y HbA1c a pesar del tratamiento higienicodietético y farmacológico antidiabético.</li> <li>• Contraindicación permanente de antidiabéticos orales</li> <li>• Control glucémico deficiente en pacientes tratados con dos o más ADO a dosis plenas.</li> <li>• Enfermedades crónicas que contraindiquen el uso de antidiabéticos no insulínicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática...).</li> </ul>

*Indicación de insulinización en pacientes con DM2 (6-7).*

Existen diferentes tipos de insulina, según su mecanismo de acción, tiempo de máximo efecto o duración de su acción. En tabla 8, se resume las más habituales.

Tabla 8: Tipos de insulinas.					
	Insulina		Inicio	Pico Max	Duración
<b>Ultrarrápidas</b>	Fastaspart	Flasp	5-10 min	1-2 horas	2-4 horas
	Aspart	Novorapid Flexpen	10-15 min		
	Glulisina	Apidra Solostar			
	Lispro 100 UI/ml	Humalog kwikpen 100			
	Lispro 200 UI/ml	Humalog kwikpen 200			
<b>Rápida</b>		Actrapid Innolet	30 min	2-4 horas	5-8 horas
		Humulina Regular			
<b>Intermedia</b>	NPH	Insulatard	2 horas	4-8 horas	12 horas
		Humulina NPH Kwikpen			
<b>Prolongadas</b>	Glargina	Abasaglar Kwikpen	1-2		20-24 horas

	100 UI/ml	Lantus solostar	horas	Sin pico	
	Glargina 300 UI/ml	Toujeo Solostar	3-4 horas		24-36 horas
	Detemir	Levemir Flexpen	1-2 horas		12-18 horas
		Levemir Innolet			
	Degludec	Tresiba Flextouch 100	24-42 horas		
		Tresiba Flextouch 200			
<b>Mezcla Con insulina humana</b>	Rápida + NPH	Mixtar 30 Innolet	30 min		
		Humulina 30:70 Kwikpen			
<b>Mezcla con análogos de insulina</b>	Aspart + NPA	NovoMix Flexpen 30, 50 o 70	10-15 min	Doble	12 horas
	Lispro + NPL	Humalog Mix KwikPen 25 o 50			

*Insulinas comercializadas en España (6).*

Los pacientes que reciban insulina precisan adecuada educación diabetológica sobre técnica de manejo de la insulina, monitorización de la glucemia, nutrición y reconocimiento y tratamiento de hipoglucemias. Las distintas modalidades de insulinización permiten adaptar el tratamiento a diversos tipos de pacientes con diferentes estilos de vida y condiciones.

Puede producir efectos secundarios importantes: hipoglucemias frecuentes, aumento de peso, lipodistrofias (lipohipertrofia y lipoatrofia), abscesos infecciosos, edema insulínico y presbiopía.

La insulino terapia es el tratamiento más efectivo, reduciendo la HbA1c entre el 1,5-3 %. Sin embargo, por causas variadas, es habitual el retraso en la adición de insulina hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Puede utilizarse en monoterapia y asociada a cualquier otro antidiabético.

Al inicio se puede comenzar con insulina basal 10 UI o 0,1-0.2 U/kg.

- Aumentar 10-15% o 2-4U cada 3 días hasta GB < 130 mg/dl.
- Disminuir 10-20% o 2-4U si GB < 80 mg/dl.

Si en 3-4 meses no se consiguen objetivos glucemicos de HbA1c a pesar de haber logrado una glucemia en ayunas entre 80-130 hay que plantearse:

- Añadir otro régimen de insulina (insulinas premezcladas o pauta bolo basal)
- Añadir otros antidiabéticos orales no insulínicos (5, 7).

## 2.2 CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO

### **A.- DEFINICIÓN DE CUMPLIMIENTO:**

Nuestro grupo opina que cumplimiento es “la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilo de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito, expresándose con él el grado de coincidencia entre las orientaciones dadas por el profesional y la realización por parte del paciente, realizadas éstas tras una decisión completamente razonada por éste”, abandonándose las connotaciones de sumisión que este término implicaba para el paciente (8-9).

### **B.- COMO DEBE ACTUAR EL MÉDICO ANTE UN POSIBLE INCUMPLIMIENTO:**

Los profesionales sanitarios son conscientes del escaso control de la DM2 en España. Estos deben tener en consideración al incumplimiento del tratamiento farmacológico como una de las causas más probable en el diagnóstico diferencial de una DM2 no controlada, si no es así difícilmente se podrá actuar contra él. La investigación del cumplimiento terapéutico farmacológico en la práctica clínica, por parte de los médicos clínicos no es habitual. Actualmente escasos médicos conocen si sus pacientes son cumplidores, en la toma de medicamentos, porque ni siquiera interrogan a estos sobre su consumo.

Por ello, el médico debe pensar en el incumplimiento, pero además debe conocer las herramientas más útiles para su diagnóstico. Una vez diagnosticado el incumplimiento debe conocer cuáles son los patrones de incumplimiento de sus pacientes y posteriormente averiguar sus causas. Siempre que podamos conocer

las causas será más fácil de intervenir sobre el cumplimiento, como último paso para mejorarlo y conseguir nuestro objetivo final que siempre será obtener el control de la DM2 y evitar su morbilidad asociada (9).

### **C.- MAGNITUD DEL INCUMPLIMIENTO:**

La magnitud del incumplimiento del tratamiento farmacológico en la DM2 en España es más importante de lo que podríamos esperar (10-11). Sin embargo, se observa una escasa preocupación por este relevante problema para la Sanidad y para todos los pacientes. Todavía los profesionales sanitarios no han sido capaces de transmitirles suficientemente a sus pacientes, que el incumplimiento del tratamiento farmacológico es amplio, relevante y que realmente preocupa a los sanitarios, por ello la gran mayoría de los pacientes son desconocedores del incumplimiento y sus consecuencias.

En la actualidad los profesionales sanitarios conocen el escaso control de la DM2 en España. Es conocido que el incumplimiento del tratamiento farmacológico es una las causas principales observadas en el diagnóstico diferencial de una DM2 no controlada. Siempre ante el mal control, se debe actuar contra el incumplimiento del tratamiento.

El incumplimiento del tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) en España ha sido valorado en diferentes estudios de investigación, con una duración en el seguimiento a corto plazo, obteniéndose un incumplimiento entre el 45 y el 51,5%.

En estos estudios españoles, unos analizaron el cumplimiento terapéutico de los ADO mediante recuento de comprimidos (12-13), uno mediante el test de Morinsky-Green (14) (TMG), uno mediante un programa informático de forma retrospectiva (15), uno en pacientes hipertensos y diabéticos analiza el cumplimiento conjunto mediante recuento de comprimidos de los ADO y antihipertensivos (14) y un estudio mide el cumplimiento con insulina (16).

En el primer estudio realizado en España con ADO, Piñeiro et al (12), en 1997, investigaron sobre 107 diabéticos atendidos en atención primaria, en tratamiento con ADO, midiendo el cumplimiento mediante recuento de comprimidos en domicilio y por sorpresa. Fueron cumplidores el 51.5% (C.I. 42.1%-61%), 36.5% incumplidores y el 15% fueron hipercumplidores. La causa más frecuente de incumplimiento fueron los olvidos en la toma de la medicación que se presentó en el 40.7% de los casos.

En el año 2000, García Navarro et al (13), sobre una muestra de 84 pacientes y con medición del cumplimiento mediante recuento de comprimidos, observaron un incumplimiento con ADO del 45% en un seguimiento de 2 meses en atención primaria. En este estudio también analizaron el incumplimiento con antihipertensivos e hipolipemiantes, observando un porcentaje de incumplidores del 40 y 45 % respectivamente.

El cumplimiento fue medido por Gutiérrez et al (15) mediante recuento de comprimidos y mediante el test de Morinsky-Green. Gutiérrez et al (14) valoraron el cumplimiento terapéutico en una muestra de 100 pacientes diagnosticados de hipertensión y DM2, observando como aproximadamente el 50 % tenían un adecuado cumplimiento con los métodos de medida utilizados.

Otro estudio destacable fue el realizado por López Simarro et al (15), los cuales en un estudio transversal con recogida de datos retrospectivos, observaron que el porcentaje de pacientes que retiraron de farmacia menos del 80,0% de las dosis prescritas de antidiabéticos, antihipertensivos e hipolipemiantes fue del 36,1, el 37,5 y el 32,0%, respectivamente.

El cumplimiento con insulina en la DM2 ha sido estudiado en España por Márquez Contreras et al (16). Desarrollaron un estudio cuyo objetivo fue valorar el cumplimiento terapéutico con insulina, mediante recuento de insulina, en 103 pacientes con DM2 durante 2 años de seguimiento, siendo el primer estudio realizado en España que analiza el cumplimiento del tratamiento con insulina. Se ha observado un porcentaje de incumplidores del tratamiento con insulina en la

DM2 del 25,25%, observándose un descenso significativo a lo largo del seguimiento, siendo cumplidores el 82,5% en los primeros 6 meses y el 71,8% en los últimos 6. El porcentaje de cumplimiento medio fue del 90,9%, con un descenso no significativo a lo largo del seguimiento. Estos descensos a lo largo del seguimiento han sido observados en otros estudios de investigación sobre cumplimiento en otras enfermedades, con visitas iniciales más cercanas en el tiempo, donde se observaron inicialmente incrementos en el cumplimiento a consecuencia del conocido efecto Hawthorne de los estudios de investigación y del efecto pasajero de la posible intervención realizada por el médico en su primera visita. Por consiguiente, en este estudio se ha observado como una cuarta parte de los diabéticos dejan de administrarse más de un 20% de la insulina prescrita.

A nivel internacional se ha observado que la magnitud del incumplimiento en la diabetes con antidiabéticos orales y con insulina es variable. La revisión de Cramer (17) de 2004 sobre los diferentes estudios sobre cumplimiento realizados a nivel mundial (1963-2003), ofrece datos de la magnitud del incumplimiento con ADO orales en estudios prospectivos y con el uso de insulina en la DM en estudios retrospectivos. Análisis retrospectivos mostraron que el cumplimiento con ADO oscilaba entre 36 y 93 % en pacientes que permanecían en tratamiento entre 6-24 meses. Estudios realizados con MEMS el cumplimiento fue del 67-85 %, y en el grupo de jóvenes diabéticos un tercio cumplían con las dosis de insulina prescritas.

Una nueva revisión sistemática de Cramer (10) más reciente de estudios retrospectivos publicados en inglés con inclusión de 139 estudios, entre los que estudia cumplimiento y persistencia con antidiabéticos orales, hipotensores e hipolipemiantes, observó una persistencia global del tratamiento (media de los tres fármacos) del 72% y una persistencia superior al 80% en el 59% de los pacientes, alcanzándose una persistencia con antidiabéticos orales del 58 %, 64 % para antihipertensivos y 51 % para hipolipemiantes.

En este mismo sentido Steiner JF et al (18), sobre una muestra de 17176 hipertensos, observó que el 72,1% de los pacientes eran adherentes, obteniendo asociaciones significativas pero débiles entre cumplimiento y la edad avanzada, la raza blanca, la falta de consumo de alcohol, y la toma de menos de 3 antidiabéticos diarios.

Donnelly LA et al (11) realizaron un estudio para valorar el cumplimiento terapéutico con insulina. Incluyó a 1099 pacientes con DM2, siendo seguidos con una media de 1107 días. La insulina prescrita fue de 58.0 +/- 33.3 IU/día y la insulina obtenida de farmacia fue de 53.6 +/- 27.1 IU/día. La media de cumplimiento fue de 70.6%.

Hutchins V et al (19) en una revisión sistemática que incluyó 70 estudios se observó que la combinación fija de antidiabéticos mejoraba el cumplimiento en un 10-13% respecto de la combinación libre. Se observó que el cambio de monoterapia a combinación fija disminuía el cumplimiento en el 1,5% y al pasar a combinación libre se reducía en un 10% (19). Por consiguiente, el mayor número de fármacos se asocia a un mayor incumplimiento del tratamiento con ADO.

White et al (20) en la DM2, en un análisis mediante monitorización electrónica del cumplimiento (MEMS) sobre 60 pacientes, observaron en este estudio un incumplimiento del 6,7%. Los autores comentan que posiblemente la medición del cumplimiento con los MEMS hubiera favorecido el cumplimiento obtenido.

Curkendall et al (21) en un estudio retrospectivo y sobre de un total de 53082 pacientes con DM2, valoró el cumplimiento de diferentes antidiabéticos orales mediante el porcentaje de días cubiertos con mediación, un índice similar al índice de posesión de la medicación. En este estudio el 45,1 % de los pacientes fueron cumplidores tras un año de seguimiento, siendo cumplidores del tratamiento con saxagliptina el 57 % de los pacientes que tomaban este fármaco, y comparado con saxagliptina la probabilidad de discontinuación del tratamiento fue un 71 % mayor en aquellos diabéticos tratados con inhibidores de la GLP-1, un 63 %

mayor en los que tomaban sulfonilureas y un 55 % mayor en aquellos tratados con tiazolidinas.

Lee et al (22) realizaron una revisión sistemática incluyendo estudios realizados entre 1990-2005, que valoraron el cumplimiento entre pacientes con diabetes y dónde se estudió asimismo su impacto económico. El cumplimiento se midió mediante el índice de posesión de la medicación (MPR). Se produjo una pérdida de adecuado cumplimiento del 36-87 % entre los pacientes tratados con ADO y del 54-81% entre los pacientes tratados con insulina.

#### **D.- INFLUENCIA DEL INCUMPLIMIENTO EN EL CONTROL DE LA DM2 Y EN LA MORBIMORTALIDAD:**

En el estudio de García MD et al (13) observaron al comparar los cumplidores con los incumplidores de ADO, como la glucemia fue respectivamente a los 6 meses de seguimiento de 147 mg/dl y 200,4 mg/dl, la HbG de 6,6 y 8 y el porcentaje de controlados del 82 % y 78 % ( $p < 0.001$ ), demostrándose la relación entre incumplimiento y la falta de control de la DM2.

Se ha observado que el buen cumplimiento con ADO en el tratamiento de la DM disminuye las hospitalizaciones y la mortalidad global y se asocia a una disminución de la incidencia de enfermedad cerebrovascular (23) y el incumplimiento se asoció a un incremento del riesgo de hospitalización por todas las causas (24-25).

El cumplimiento con ADO se asocia a una reducción de los costes relacionados con los cuidados de salud del paciente diabético (26-27-28-29). Asche C et al (28) observaron que los costes fueron inferiores con metformina, respecto a sulfonilureas y pioglitazonas (28), sin embargo, las reducciones asociadas al buen cumplimiento de los ADO fueron superior con Sulfonilureas y pioglitazonas, respecto a la metformina (29).

Lee WC (30) observó que el buen cumplimiento con ADO se asoció con una reducción de los costes del 8,6 % al 28,9 % según los fármacos, por cada incremento del MPR en un 10 % las hospitalizaciones se redujeron entre un 4,1 % y 31 %. El descenso con el tiempo de la adherencia se tradujo en un incremento de los costes entre el 9 % y el 23 %.

## **E.- MÉTODOS DE MEDIDA DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO:**

La medición del cumplimiento en la práctica clínica ofrece numerosas dificultades y no es fácil ni exacta. Los métodos de medida del incumplimiento pueden ser (31):

**1.- Métodos directos:** no son aplicables en la práctica clínica diaria.

**2.- Métodos indirectos:** Los métodos indirectos son sencillos, baratos, reflejan la conducta del enfermo, son útiles en atención primaria, aunque pueden sobrestimar el cumplimiento y están basados en la medición del recuento de comprimidos o en la entrevista clínica y son los más usados.

2.1) **Métodos basados en la entrevista clínica:** Dentro de los métodos indirectos, se recomiendan aquellos basados en preguntar al paciente a través de cuestionarios y los más validados en España han sido el cumplimiento auto-comunicado mediante la metodología de Haynes-Sacket (tabla 9). y el test de Morinsky-Green También se han utilizado como métodos indirectos en la investigación clínica, el nivel de conocimiento, el juicio médico, la asistencia a citas y el grado de control de la patología (31).

**Tabla 9: Test de cumplimiento auto-comunicado mediante la metodología de Haynes-Sacket**

Este método consta de dos partes.

1.- La primera consiste en evitar una pregunta directa al paciente sobre la toma de la medicación, pues directamente contestaría que sí se la toma.

Para ello en el entorno de una conversación amable le haríamos ver la dificultad que los pacientes tienen para tomar su medicación, introduciendo la siguiente frase: “La mayoría de los pacientes tienen dificultades para tomar todos sus comprimidos”.

2.- La segunda parte del método consiste en interrogarle con la siguiente pregunta: “¿Tiene usted dificultad para tomar todos los suyos?”.

En caso de respuesta afirmativa se interroga sobre los comprimidos tomados en el último mes.

Se considera cumplidor a aquel paciente cuyo porcentaje de cumplimiento autocomunicado está entre el 80% y el 110%.

**2.2) Métodos basados en la medición del recuento de comprimidos:** Estos pueden ser mediante recuento simple de comprimidos o mediante recuento a través de los monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS) (AARDEX ltd Switzerland).

El recuento mediante MEMS es el método reconocido de certeza por todos los autores en la investigación y está validado. Se utilizará como método para valorar el cumplimiento. Mediante este método se medirá el recuento de aperturas de los MEMS, asumiendo que en cada apertura del bote se ha tomado un comprimido. Así, puede calcularse el porcentaje de cumplimiento (PC), según la fórmula:  $PC = (N^{\circ} \text{ total de comprimidos presumiblemente consumidos} / N^{\circ} \text{ total de comprimidos que debía haber consumido}) \times 100$ .

Se considerará cumplidor aquel individuo cuyo PC esté entre 80 y 100 %. Se considerará PC final del estudio para cada diabético, el PC acumulado en el momento de finalización de su seguimiento (al terminar la última visita o al

producirse su retirada). Valores superiores o inferiores a estos niveles expresan el incumplimiento (hipo o hipercumplimiento) (31).

Los MEMS son sistemas de monitorización que utilizan un registro informatizado, de tal forma que un microchip colocado en el tapón de cierre del envase de los comprimidos, controla automáticamente la apertura de este, registrando la hora y la fecha en que se produce la apertura del envase. Los MEMS, constan de un contenedor de diferentes tamaños, dónde se introducen los comprimidos a investigar y un tapón que contiene el chip incorporado. Posteriormente la información es procesada en un programa informático por ordenador. Este método sólo se utiliza en estudios de investigación, aunque nuestro grupo los utilizamos en nuestra práctica clínica habitual para detectar el incumplimiento farmacológico como una herramienta más.

2.3) **La receta electrónica:** Con la introducción de la informática en las consultas médicas, nació la receta electrónica y con su validación entra en el algoritmo. En su validación respecto a los MEMS se obtuvo un índice Kappa en la 4ª visita de 0.782 ( $p=0.0001$ ).

## **F.- RECOMENDACIONES PRÁCTICAS SOBRE LA MEDICIÓN DEL CUMPLIMIENTO:**

De forma tradicional, los métodos se clasifican en directos o indirectos, los directos se basan en la determinación del fármaco o algunos de sus metabolitos o marcador incorporado a ellos, en alguno de los fluidos orgánicos del paciente. Son métodos más objetivos, costosos y válidos que los métodos indirectos, pero de difícil aplicabilidad en la práctica clínica y pueden estar limitados a ciertos fármacos. Tampoco está libre de sesgos de medición, ya que el paciente puede cumplir sólo cuando se le realiza el análisis.

Los métodos indirectos, son más sencillos y baratos y sobre todo refleja la conducta de los pacientes ante su adherencia a los tratamientos. Tal como nos indicó Hipócrates, presentan problemas de validez ya que suelen sobrestimar el buen cumplimiento terapéutico. Por su sencillez y fácil aplicación se recomiendan en la práctica clínica (31).

Los resultados de los métodos indirectos, nos indican que el cumplimiento auto comunicado, presenta la especificidad más alta, el mayor valor predictivo positivo, pero tienen la limitación de una baja sensibilidad. El grado de control y el nivel de conocimiento presentan mejor sensibilidad, pero baja especificidad.

En caso de que se utilicen los métodos indirectos como único método de medición, se tiene que asumir sus limitaciones, por ello, se recomienda la combinación de varios métodos indirectos.

Los métodos indirectos ofrecen escasa concordancia (índice kappa), en estudios de validación, respecto al recuento de comprimidos. En estos estudios se considera el recuento como el método estándar y el resto de métodos indirectos son comparados con él. Los métodos que valoran el cumplimiento por entrevista clínica son de escasa utilidad en estudios de cumplimiento, al ofrecer escasa concordancia con el recuento de comprimidos. Sin embargo, dada su alta especificidad se recomienda el cumplimiento autocomunicado, de tal forma que, si el paciente nos afirma que incumple, la probabilidad de ser cierto es muy alta. Si el paciente refiere ser cumplidor y seguimos sospechando el incumplimiento, debe utilizarse el recuento de comprimidos.

El recuento en consulta o en domicilio es el método de elección en la investigación en general, pero si deseamos conocer el patrón de incumplimiento se utilizará el recuento a través MEMS.

El algoritmo para valorar el incumplimiento debe ser como sigue: Se realizará el test de Haynes-Sackett (cumplimiento autocomunicado) (Tabla 9).

Si el paciente afirma ser incumplidor, se considerará como tal. Si refiere ser buen cumplidor y sus niveles de HBG están en valores controlados, se da como cumplidor, ya que nuestro objetivo es controlar la DM2.

Si refiere ser cumplidor y no está controlado, se sospechará el incumplimiento, realizándose a continuación una consulta de su Historia de Salud en el módulo de medicación y comprobando si el fármaco está incluido en un programa de receta electrónica de más de 2 años. Si es así, se consulta la dispensación y se realiza el MPR de los últimos seis meses. Si no tienen prescrita la medicación por receta electrónica o no supera los 2 años de prescripción, se realiza un recuento de comprimidos bien en domicilio, bien en consulta o por entrevista telefónica (Figura 1).

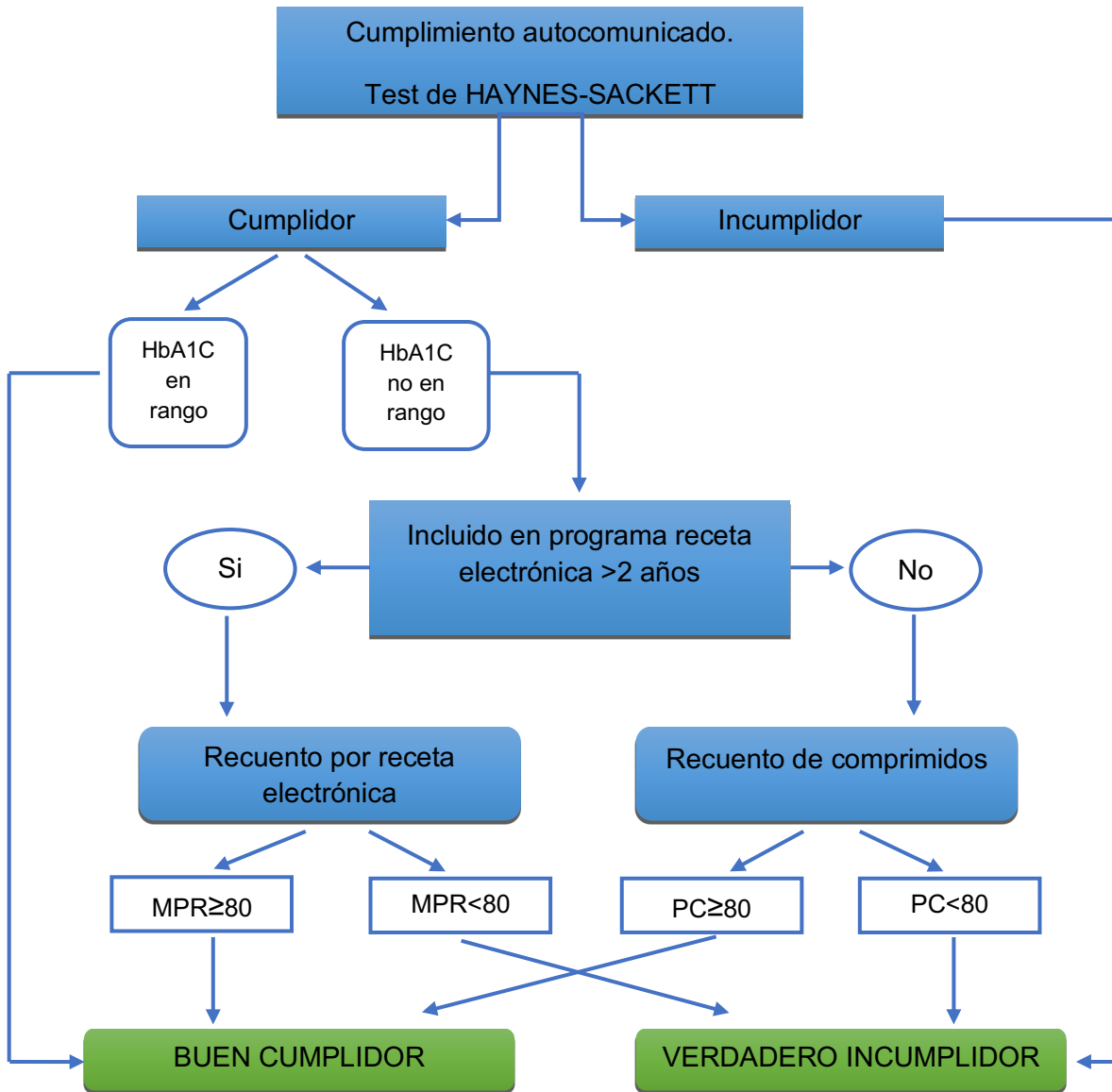


Figura 1. Algoritmo de medición de la adherencia o cumplimiento terapéutico.

Se han incorporado otros métodos de medición como la entrevista clínica motivacional, a través del modelo de Prochaska i Di Clemente, en los pacientes dislipémicos, valorando como incumplidor a aquellos pacientes que se encuentran en la fase de precontemplación, contemplación y preparación y como cumplidor a

los pacientes que se encuentran en la fase de acción y mantenimiento. Los indicadores fueron Sensibilidad= 95,5% y Especificidad= 73,4%, Cp+= 3,59 y Cp-= 0,046. Es decir, la entrevista clínica motivacional nos permite descartar el diagnóstico de incumplidor, pero no nos permite confirmar.

Con la incorporación de las farmacias comunitarias, también se ha medido el cumplimiento por métodos como la adherencia a la medicación dispensada, la persistencia de la medicación como el MPR o cociente de posesión de medicación o el PDC o proporción de días cubiertos por la prescripción médica realizada o la persistencia en la reposición de la medicación. Recientemente se utiliza como método indirecto la receta electrónica obteniendo buenos indicadores de validez cuando se valida con los MEMS.

## **G.- ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO:**

Existen una serie de barreras que su presencia favorece el incumplimiento y contra las que hay que luchar para evitarlo. Estas barreras son 1.- La falta de conocimientos y las malas actitudes sobre la enfermedad padecida y el tratamiento prescrito, 2.- Las dificultades en el recuerdo del horario de toma de la medicación, 3.- Los efectos adversos producidos y el posible miedo a su aparición con la toma de medicación y 4.- El escaso soporte social, familiar y sanitario que posea el paciente (9).

Existen diversas revisiones y metaanálisis sobre estrategias para mejorar el cumplimiento en diferentes enfermedades, no existiendo revisiones en la DM2 sobre estrategias.

Concretamente en la DM2 son escasos los estudios que valoran estrategias para disminuir el incumplimiento, no existiendo ningún estudio España, por lo cual este

sería el primer estudio nacional que evaluaría una intervención para favorecer el cumplimiento.

Las estrategias que han demostrado su eficacia para favorecer el cumplimiento con ADO en la DM2 en estudios internacionales han sido las siguientes:

1. El uso de una dosis del fármaco respecto a 2 dosis o a múltiples dosis favorece el cumplimiento (32-33-34). Este efecto se ha observado en diferentes estudios en la DM2.
2. Un sistema de recuerdo de la toma de la medicación antidiabética mediante telefonía o cartas mejora el cumplimiento en la DM (35).
3. Un sistema de monitorización de la toma de la medicación en tiempo real (Internet) combinados en caso de olvidos de recuerdos mediante mensajes al móvil mejora el cumplimiento en el tratamiento de la DM2 (36).
4. Una intervención telefónica realizada por enfermería mejora el cumplimiento (37).
5. En EEUU la prescripción de medicamentos en las farmacias, observan que el cumplimiento es mejor según qué farmacias, siendo el cumplimiento más favorable cuando se obtiene en farmacias independientes respecto a las públicas (38).
6. Cartas automatizadas o llamadas telefónicas automatizadas mejora el cumplimiento en diabéticos, los cuales no se han realizado ninguna analítica en el último año (39), así como las entrevistas telefónicas secuenciales (40).
7. Un programa de educación sanitaria mejora el cumplimiento con ADO (41).
8. Un menor coste relacionado con la DM2 y sus complicaciones favorece el cumplimiento (42).
9. El sistema Pen de administración de insulina mejora el cumplimiento insulínico respecto a los viales clásicos (43).

## **H.- USO DE LOS MEMS EN INVESTIGACIÓN**

El método de medida del cumplimiento con MEMS ha sido validado respecto a mediciones en sangre de metabolitos de diversos fármacos y comparado con otros métodos posee la mejor validación. Asimismo, es el método más utilizado y reconocido, obviando la subjetividad de los investigadores. Es el mejor método de medida del cumplimiento (44).

Es conocido que sobreestima el cumplimiento, al ser un método de intervención en si mismo, pero todo el grupo será intervenido de igual forma (45-46-47). El método no está exento de limitaciones, debidas a los problemas técnicos de los registros o su coste y asimismo el hecho de que la apertura del envase no garantiza que la medicación haya sido tomada, sin embargo, este estudio cumple los criterios recomendados por Haynes para los estudios de cumplimiento. Estas limitaciones se asumen en los estudios observacionales de eficacia sanitaria en la práctica clínica y de efectividad clínica. Los MEMS es el método más recomendado de medida del cumplimiento, a pesar de observarse que inicialmente mejora el cumplimiento (Efecto Hawthorne) y el control de la HbA1c, efectos que decaen con el transcurso del tiempo. Este método es valorado de forma positiva por los pacientes para su control y uso. Los MEMS pueden ayudar a detectar el incumplimiento y conocer los diferentes patrones de incumplimiento. Se ha demostrado que mejoran el cumplimiento en un 6%, por lo cual su efecto está suficientemente conocido y etiquetado a diferencias de muchos otros sesgos de otros estudios (48-49-50-51).



# **3. OBJETIVOS**

No existen estudios publicados en España que evalúen el cumplimiento de los ADO en combinación a dosis fija en el tratamiento de la DM2 insulín dependiente.

### **3.1.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

El cumplimiento terapéutico con insulina y antidiabéticos orales es muy relevante. Es necesario investigar si diferentes estrategias fáciles de implementar en la práctica clínica y a un coste mínimo son eficaces para disminuir el incumplimiento terapéutico farmacológico en la DM2 insulín dependiente. Una posible estrategia valorada en estudios internacionales, pero no en España, es el uso del menor número posible de fármacos en el tratamiento de los pacientes, por ello la combinación a dosis fija de diferentes fármacos puede constituir una estrategia eficaz en la DM2 insulín dependiente.

### **3.2.- HIPOTESIS**

Por ello, nuestra hipótesis de trabajo es la siguiente:

**Hipótesis nula:** La combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos es una estrategia eficaz para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulín dependientes.

**Hipótesis alternativa:** La combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos no es una estrategia eficaz para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulín dependientes.

En este estudio, no se investigan fármacos, sino el cumplimiento terapéutico de ellos.

En nuestra opinión es un estudio relevante de atención sanitaria, pero también de Salud Pública, ya que el incumplimiento afecta a la morbimortalidad de la población y a los costes sanitarios del Sistema Público.

### **3.3.- OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal**

1.- Objetivo principal: Valorar si la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulino dependientes.

#### **Objetivos secundarios**

2.- Objetivo secundario: Valorar si la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos, es eficaz en la disminución de las cifras de glucemia y hemoglobina glicosilada de la DM2 insulino dependiente.

3.- Objetivo terciario: Valorar si la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos, es eficaz en la obtención de un mejor grado de control de la DM2 insulino dependiente.

4.- Cuarto objetivo: Valorar la relevancia clínica de la intervención en el cumplimiento terapéutico farmacológico de la DM2 insulino dependiente.

5.- Quinto Objetivo: Evaluar los diferentes patrones de cumplimiento en el tratamiento de la DM2 con los ADO.



# **4. UTILIDAD PRÁCTICA**

Una de las principales causas de la falta de control de las enfermedades crónicas es el incumplimiento del tratamiento farmacológico. Existen datos de que el cumplimiento con ADO e insulina es muy inferior a lo esperado. Es fundamental conocer como es y cómo va evolucionando el cumplimiento en España, ayudando a valorar si las actuaciones que se realizan en general por las diferentes Sociedades Médicas, Sanidad Pública y grupos de investigación van obteniendo resultados.

Conocer el cumplimiento farmacológico de los ADO en pacientes insulino dependientes podrá ser una ayuda trascendental en la decisión de qué fármacos elegir para el control de la DM2 especialmente en aquellos de mayor riesgo vascular.

Demostrar la eficacia de diferentes intervenciones con el objetivo de mejorar el cumplimiento del tratamiento antidiabético es necesario y aportará evidencias para su correcto uso en la práctica diaria.

Conocer la prevalencia de los diferentes patrones de cumplimiento y su influencia en el cumplimiento podrá ayudarnos al establecimiento de diferentes estrategias para disminuir el incumplimiento terapéutico de nuestros pacientes, ya que no será igual la intervención en un paciente con vacaciones farmacológicas que con patrón de cumplimiento de bata blanca.

Es importante conocer el grado de cumplimiento mediante el uso de un método validado científicamente, en este sentido, el recuento mediante los MEMS es considerado por todos los autores los más fiables para su uso en investigación.

# **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de Investigación de Resultados en Salud, estudio de intervención, observacional, prospectivo, longitudinal, multicéntrico, en el que participaron 120 pacientes tratados con al menos dos ADO y con insulina según práctica clínica habitual de su médico de familia, para el tratamiento de la DM2 insulino dependiente. Los pacientes estuvieron en seguimiento durante 12 meses en consultas de atención primaria según práctica clínica habitual.

## **5.2. ÁMBITO**

El estudio se desarrolló en las consultas de atención primaria de España, en los centros de salud Molino de la Vega, CS Adoratrices y CS San Juan del Puerto, de Huelva.

## **5.3. CÁLCULO MUESTRAL**

Se ha realizado el cálculo del tamaño muestral necesario para estudios que obtienen como resultados principales proporciones y necesitan de un análisis mediante contraste bilateral.

Se ha considerado de valor clínico el observar diferencias del 25 % de incumplimiento entre los grupos y una prevalencia de incumplimiento estimada de un 35 % en el grupo de control.

Se ha utilizado la siguiente fórmula:  $N = ([Z_{\alpha}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2) / ((p_1 - p_2)^2)$ , donde:  $Z_{\alpha} = 0.05$ , correspondiendo a un valor de 1,96.  $Z_{\beta} = 5\% = 0,2$  correspondiéndole un valor de 1,642.

Se consideró unas posibles pérdidas del 12 %, resultando en cada uno de los 2 grupos una muestra de 60 individuos.

La muestra final fue de 120 pacientes. La fórmula, ha sido extraída de [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano\\_muestral2.pdf](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano_muestral2.pdf).

Los parámetros utilizados en el cálculo muestral se basan en datos obtenidos en el Estudio CUMPLE (Márquez-Contreras E et al. Do Patients With High Vascular Risk Take Antihypertensive Medication Correctly, Rev Esp Cardiol. 2012 Jun; 65(6): 544-50) para valorar el cumplimiento en pacientes de alto riesgo vascular, como población más similar a la que se utilizará en este estudio.

Se realizó una aleatorización mediante clúster. Se aleatorizaron a los investigadores, siendo asignados sus pacientes al grupo que le haya correspondido, grupo de control o de intervención. La aleatorización se realizó de forma centralizada, mediante tablas de números aleatorios y por una persona ajena al seguimiento.

#### **5.4. DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO Y DEFINICION DE LA EXPOSICIÓN**

Este estudio no evalúa eficacia de fármaco alguno, sino el cumplimiento del tratamiento farmacológico. La decisión de los fármacos que tomaron los pacientes estuvo basada en la práctica clínica habitual del investigador en el tratamiento de sus pacientes con DM2 insulino dependientes. La decisión de tratar fue independiente y disociada del protocolo del estudio.

#### **5.5. INICIO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO. INVESTIGADORES**

El estudio tuvo una duración de 19 meses. Se inició en junio de 2019 y finalizó en diciembre de 2020. Tuvo un periodo de inclusión de aproximadamente 1 mes. El tiempo de seguimiento medio de cada paciente fue de 12 meses. Para la realización del estudio participaron 15 investigadores de atención primaria. Los

investigadores seleccionaron cada uno a 8 pacientes hasta obtener la muestra definitiva.

## **5.6. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

La selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva desde el día de inicio del estudio. El investigador seleccionó a los primeros 8 pacientes que acudieron a su consulta por cualquier motivo y que cumplían los criterios de inclusión y no poseían ningún criterio de exclusión, hasta conseguir la muestra definitiva.

Una vez seleccionados todos los pacientes, fueron citados el mismo día para comenzar el estudio todos al mismo tiempo.

## **5.7. GRUPOS DE ESTUDIOS**

Los grupos que se establecieron fueron los siguientes:

1.- **Grupo control (GC):** 60 pacientes, que recibieron la intervención que habitualmente su médico de familia aplica en la consulta, en el manejo del paciente diabético insulino dependiente y estuvieran tratados con dos ADO prescritos separadamente en comprimidos diferentes. Uno de los dos ADO era siempre Metformina, el otro ADO fue prescrito según práctica habitual del médico de familia.

2.- **Grupo intervención (GI):** 60 pacientes que recibieron similar intervención, pero el tratamiento con ADO fue mediante 2 fármacos en combinación a dosis fija, en un solo comprimido. Uno de los dos ADO fue siempre Metformina, el otro ADO fue prescrito según práctica habitual del médico de familia.

La intervención fue dirigida a pacientes diabéticos insulino dependientes que cumplan los criterios de inclusión, siendo criterio del investigador la dosificación posológica de los ADO. Asimismo, la dosificación y tipo de insulina fue a criterio del investigador.

## **5.8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Debían cumplir los siguientes 3 criterios.

1. Pacientes ambulatorios de ambos sexos, de edades comprendidas entre 40 y 85 años.
2. Pacientes con diagnóstico de DM2, diagnosticados según los criterios de la ADA 2019 y en tratamiento con insulina.
3. Pacientes diabéticos en tratamiento con ADO y con insulina, estable en los 2 últimos meses. Debían tener prescritos dos antidiabéticos orales diferentes (prescritos en combinación fija o por separado según el grupo de intervención o control y uno de ellos debía de ser Metformina, siendo el segundo o tercer antidiabético a criterio del investigador) y cada uno de ellos podía estar tomado entre 1 y 3 dosis diarias.
4. Pacientes que otorgaron su consentimiento por escrito para su inclusión en el estudio.

## **5.9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

No fueron incluidos los que presentaron los siguientes criterios:

1. Mujeres embarazadas o lactantes.
2. Pacientes cuya situación patológica pueda interferir con el desarrollo del estudio (Ej.: Incapacitado para tomar la medicación por si mismo, enfermedades terminales, demencia, etc).
3. Imposibilidad de otorgar su consentimiento informado.

4. Pacientes participantes en otros estudios de investigación.
5. Pacientes que tengan un conviviente tomando el mismo ADO.

### **5.10. CRITERIOS DE RETIRADA**

Podrían ser retirados por alguna de las siguientes razones:

1. Paciente que a juicio del investigador requiriese un aumento superior al 30 %, al número de visitas programadas en el estudio, por motivos de la DM2.
2. El paciente decidió no continuar en el estudio y/o con las visitas de seguimiento.

### **5.11. FINALIZACIÓN PREMATURA**

En el caso de abandono/modificación de los fármacos que tenía prescrito al inicio del estudio, los pacientes no fueron excluidos del estudio. En este caso se realizó el cambio y se introdujeron en el MEMS los nuevos ADO. En caso de retirada definitiva se realizó la visita que le correspondería.

### **5.12. MEDICIONES PRINCIPALES**

- 1.- La presión arterial se registró mediante un OMRON M6 por cada investigador. Se siguieron las recomendaciones de la American Heart Association.
- 2.- Las medidas antropométricas (peso y talla) se tomaron con los individuos descalzos y con ropa ligera, utilizándose un tallímetro y una báscula con precisión de 100 g; el perímetro abdominal mediante una cinta métrica calibrada.
- 3.- El recuento mediante MEMS es el método reconocido de certeza por todos los autores en la investigación y está validado. Se utilizó como método para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Mediante este método se midió el recuento de aperturas de los MEMS, asumiendo que en cada apertura del bote se

ha tomado un comprimido. Así, puede calcularse el porcentaje de cumplimiento terapéutico (PC), según la fórmula:

$$PC = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos que debía haber consumido}} \times 100$$

Se consideró cumplidor aquel individuo cuyo PC estaba entre 80 y 100 %. Se consideró PC final del estudio para cada paciente, el PC acumulado en el momento de finalización de su seguimiento (al terminar la última visita o al producirse su retirada). Valores superiores o inferiores a estos niveles expresan el incumplimiento (hipo o hipercumplimiento).

3.a) Los MEMS son sistemas de monitorización que utilizan un registro informatizado, de tal forma que un microchip colocado en el tapón de cierre del envase de los comprimidos, controla automáticamente la apertura de este, registrando la hora y la fecha en que se produce la apertura del envase. Los MEMS, constan de un contenedor de diferentes tamaños, dónde se introducen los comprimidos a investigar y un tapón que contiene el chip incorporado. Posteriormente la información es procesada en un programa informático por ordenador. Este método sólo se utiliza en estudios de investigación, aunque nuestro grupo los utilizamos en nuestra práctica clínica habitual para detectar el incumplimiento farmacológico como una herramienta más.

3.b) En el control de la medición del cumplimiento con insulina se hizo la medición o recuento de la insulina consumida, de forma similar al recuento de comprimidos o recuento por MEMS. Se hizo un taller de medición de la insulina con todos los investigadores de campo participantes. Nuestro grupo puede estimar la insulina no usada dependiendo de la cantidad que reste en el cartucho de insulina (ha publicado un artículo sobre cumplimiento con insulina y su medición). Un ejemplo

puede ser la medición de la insulina glargina, la cual se explica a continuación y de forma similar el resto de insulinas. El contenido del cartucho ofrece 240 unidades de insulina, poseyendo marcas el cartucho que van de 40 en 40 unidades. Así, por inspección ya se tiene una idea aproximada de la cantidad de unidades que contiene. Disponiendo de una regla milimétrica se puede medir con bastante fiabilidad hasta dónde llega la cantidad de insulina que resta en el cartucho, habiéndose comprobado que cada medio milímetro equivale a 4 unidades de insulina de este tipo de insulina glargina. Es decir, que en la práctica clínica podríamos tener en el peor de los casos un sesgo de 4 unidades en un seguimiento de 6 meses y 8 durante 12 meses. Este posible sesgo es asumible en el total de la muestra tras 1 año de seguimiento, ya que afectaría de forma no significativa a los resultados.

De forma similar a los MEMS se calculará el porcentaje de cumplimiento con insulina asumiendo que la insulina que falta ha sido utilizada por el paciente, usándose la misma fórmula para el PC.

4.- Para la medición de glucemia basal y hemoglobina glicosilada y resto de parámetros analíticos se siguieron las recomendaciones y las técnicas de laboratorio que recomienda y usa nuestro laboratorio de referencia del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

### **5.13. PLAN DE TRABAJO**

Se efectuaron 3 visitas, la visita de inclusión y 2 visitas de seguimiento realizadas en el centro de salud a los 6 y a los 12 meses desde el inicio del estudio.

## VISITA DE INCLUSIÓN

Se realizó en la consulta a demanda de su propio médico de familia, el día de inclusión en el estudio. La pauta a seguir fue la siguiente:

1. Se confirmaron los criterios de inclusión y exclusión.
2. El paciente fue ampliamente informado oralmente y por escrito sobre el tipo de estudio en el que participaba.
3. Se obtuvo el consentimiento informado firmado por el propio paciente e investigador. Se le dio una hoja informativa sobre el estudio, adjunta en el CRD.
4. Se realizó la historia clínica del paciente que incluyó: Antecedentes familiares y personales; motivo de la prescripción del ADO; factores de riesgo cardiovasculares asociados, número de enfermedades padecidas y número de dosis de fármacos que consumía habitualmente.
5. Se determinó el peso, la talla y perímetro de cintura abdominal.
- 6.- Se determinó la PA en dos ocasiones, mediante esfigmomanómetro. Las mediciones de PA se realizaron en el mismo brazo.
- 7.- Se anotó la última analítica realizada previa al estudio (Máximo 1 mes antes), en la cual, incluyera al menos glucemia basal y hemoglobina glicosilada y los diferentes parámetros lipídicos, glucemia, aclaramiento de creatinina y Filtrado Glomerular.
- 8.- Se hizo educación sanitaria sobre la DM2 como de forma habitual realiza el investigador en su consulta.
- 9.- Se anotó la fecha de inclusión en el estudio, el número de ADO y dosis. Se anotó otra medicación concomitante, su dosificación e indicación.
- 10.- Forma de actuar con los MEMS: Se le entregó a cada paciente uno o dos MEMS. En la primera visita o de inclusión el paciente aportó al investigador la/s

caja/s conteniendo el ADO. Cuando el paciente aportó la medicación, se extrajeron de su caja los blisters y cada comprimido dentro de su envase original fue recortado e introducido en el MEMS. Se explicó que cada día abriera el tapón del contenedor y tomase la medicación, cerrándolo a continuación. En el exterior se escribió en una pegatina adjunta el nombre del fármaco prescrito. Se le dijo que trajera el MEMS en las próximas citas. De forma alternativa se adiestró a los pacientes para que mensualmente introdujeran los comprimidos correspondientes aprovechando el momento de la abertura del MEMS para la toma de una dosis.

11.- El paciente debería acudir en las próximas visitas con el MEMS proporcionado.

12.- Se concertó nueva cita en el centro de salud entre las 7-9 semanas. Se le dio una hoja de analítica, para que el paciente se extrajera la sangre una semana antes de acudir a la próxima cita. Cada investigador programó los controles de glucemia con tiras reactivas, según su criterio.

13.- El paciente debía tomar las dosis diarias de ADO antes de las comidas debiendo producirse estas de la siguiente forma: El desayuno entre las 7 y 9 de la mañana, el almuerzo entre las 13,30 y 15,30 h y la cena entre las 20,30 y 22,30 horas.

14.- Los pacientes durante los meses hasta la próxima cita siguieron su actividad habitual y la intervención del investigador fue la habitual de cualquier otro paciente de las mismas características.

### VISITAS DE SEGUIMIENTO

Tuvieron lugar a los 6 meses. El plan de trabajo fue el siguiente:

1.- Se determinó la PA en dos ocasiones mediante OMRON M6, peso y perímetro de cintura abdominal y se valoró las cifras de glucemia basal, hemoglobina glicosilada, tiras reactivas realizadas y otros parámetros bioquímicos.

- 2.- Se observó el MEMS (Este se analizó al final del estudio).
- 3.- En el caso de falta de consecución de los objetivos terapéuticos (Hemoglobina glicosilada, controles glucémicos, etc) el investigador pudo modificar a su criterio los ADO y dosificación con el objetivo de mantener los niveles de hemoglobina glicosilada por debajo de las recomendaciones de los consensos.
- 4.- Se interrogó sobre la aparición o diagnóstico de nuevas enfermedades cardiovasculares asociadas. Se concertó nueva cita en el centro de salud en los días previstos y se le dio la hoja de analítica para realizársela antes de la próxima cita.
- 5.- Se interrogó sobre la posible presencia de reacciones adversas graves con ADO o insulina. Todas las posibles reacciones adversas se anotaron en el CRD y debían ser declaradas mediante la Tarjeta Amarilla oficial de declaración de reacciones adversas.

#### VISITA FINAL

Esta tuvo lugar a los 12 meses de la visita de inclusión y fue realizada por su propio médico. El plan de trabajo fue similar al de la visita de seguimiento. Se recogieron los MEMS y se procedió a su análisis e informe de forma informática mediante su lectura a través de un programa.

### **5.14. VARIABLES A ANALIZAR Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

#### VARIABLE PRINCIPAL:

La variable principal es la diferencia en el porcentaje de cumplidores entre ambos grupos de intervención, calculado en función del porcentaje de cumplimiento global del ADO, es decir sobre el total de dosis tomadas.

Se calculó el porcentaje de cumplimiento medio (PC), el cual fue evaluado mediante MEMS y por la fórmula siguiente:

$$PC = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{\text{N}^\circ \text{ total de comprimidos que debía haber consumido}} \times 100$$

De forma general se consideraron cumplidores aquellos que presentaron un PC entre 80-100%.

Se consideraron incumplidores aquellos que presentaron un PC <80 %.

#### VARIABLES SECUNDARIAS:

1. Número total de individuos, retiradas y sus causas.
2. Edad y sexo. Número de enfermedades padecidas, número de fármacos consumidos.
3. PA medias clínicas sistólicas y diastólicas (PAS y PAD), con sus DE y las diferencias obtenidas entre visita inicial y 6 meses, entre los 6 y 12 meses y entre inicio y final del estudio. De forma similar se evaluaron las medias de peso, talla, perímetro de cintura abdominal, hemoglobina glicosilada, glucemia, colesterol total, triglicéridos totales, cHDL, cLDL, creatinina y filtrado glomerular.
- 4.- Se calculó el porcentaje de cumplimiento total de medicación antidiabética, el porcentaje de cumplimiento de días en los cuales tomaron 2 dosis, el porcentaje de dosis tomada en el horario recomendado (7-9 h y 20,30-22,30 h) y la cobertura terapéutica, a los 6 y 12 meses.
- 5.- Se calculó el porcentaje de cumplimiento de insulina a los 6 y 12 meses.

6.- Se calculó el porcentaje de cumplidores: Se considerará cumplidor aquel individuo cuyo PC estaba entre 80 y 100 %. Se calcularon los porcentajes de cumplidores de ADO de forma independiente para cada individuo, en la muestra global y por grupos de intervención. Se calculó el porcentaje de cumplidores global en cada individuo de todo el tratamiento antidiabético. Se calculó el porcentaje de cumplidores de días en los cuales tomaron 2 dosis, el porcentaje de cumplidores de las dosis tomadas en el horario recomendado (7-9 h y 20,30-22,30 h) y el porcentaje de cumplidores en la cobertura terapéutica. Se calculó a los 6 y 12 meses.

7.- Valoración del objetivo principal: Se hizo a través de la variable principal. Se consideró la media de las diferencias entre los dos grupos del porcentaje de cumplidores global en cada individuo de todo el tratamiento antidiabético, es decir se consideró cumplidor de todo el tratamiento antidiabético a aquellos cuyo PC de antidiabéticos orales fue igual o superior al 80 %.

8.- Valoración de objetivo secundario: Se calculó las diferencias entre los dos grupos de las medias de las cifras de hemoglobina glicosilada y glucemia basal.

9.- Valoración del objetivo terciario: Se calculó el grado de control de la DM2 (Cifras de glucemia basal y de hemoglobina glicosilada) siguiendo los criterios de la American Diabetes Association (ADA-2019).

10.- Valoración del 4º Objetivo: Se calculó la relevancia de la intervención realizada mediante las siguientes variables: reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto y número de pacientes necesarios tratar para evitar un caso de incumplimiento con antidiabéticos e insulina (NNT).

11.- Valoración del 5º Objetivo: Se calculó los diferentes patrones de cumplimiento, definidos previamente en la Bibliografía (Márquez et al. Hipertensión 2007) de la siguiente forma y clasificación en la muestra global con el uso de ADO y calculados mediante los MEMS.

- A. Cumplidores: A.1) Cumplidor absoluto: cuando presentaron un PC del 100%, A.2) Cumplidor enmascarado: un PC > 80% y un PC diario < 80%, A.3) Cumplidor con incumplimiento esporádico: un PC > 80% y menor de 100% y A.4) Sobrecumplimiento: un PC > 100.
- B. Incumplidores: B.1) Incumplimiento absoluto: un PC < 50%, B.2) Incumplimiento parcial: un PC entre 50% y 80% y B.3) Abandono del tratamiento: cuando dejaron definitivamente de tomar la medicación.
- C. Otros patrones (Cumplidores o incumplidores): C.1) Incumplimiento previsto: al presentar un patrón fijo de incumplimiento, C.2) Vacaciones farmacológicas: períodos de al menos 3 días seguidos sin tomar la medicación, C.3) Cumplimiento de bata blanca: cuando tomaron la medicación los días previos y posteriores a la cita con incumplimiento intermedio, C.4) Incumplimiento en el horario: cuando no tomaron la medicación entre las 7 y 9 horas y/o 20,30-22,30 horas, C.5) Incumplimiento mixto: cuando se presentaron 2 o más patrones de incumplimiento.

12.- Se calculó el grado de control de las cifras de PA, considerándose controlado una PA < 140 y 90 mmHg.

13.- Se realizó un análisis bivalente para valorar diferencias en las diferentes variables analizadas entre cumplidores e incumplidores con el objetivo de detectar variables asociadas al incumplimiento. Se realizó un posterior análisis multivariante de regresión logística para confirmar la asociación de diferentes variables conocidas como posibles influyentes en el cumplimiento con el porcentaje de cumplimiento y porcentaje de cumplidores y un análisis de correlación.

14.- Todas las variables se calcularon y compararon en función de tres criterios:

- a) De forma global.
- b) Por grupos de intervención.
- c) Entre cumplidores e incumplidores, denominados así según su PC final:

- Cumplidores: PC entre 80 y 100 %;
- Incumplidores: PC inferior a 80 %.

Se utilizaron los test de la Chi cuadrado, t de Student y McNemar test para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas para datos apareados y no apareados. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ , los IC fueron del 95%.

Todos los registros fueron anotados en el CRD. Se utilizó la base de datos Paradox 3.5 y un paquete informático estadístico estándar.

## **5.15. GENERALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

### **REPRESENTATIVIDAD.**

La representatividad y su aplicación a la población general que toman en su vida habitual ADO e insulina se consiguen en nuestro estudio, porque es un estudio multicéntrico, realizado en diferentes centros de salud, con una amplia muestra, seleccionada por numerosos investigadores de atención primaria, con una población de clase media, que muy bien representa a la población general española.

La selección de los pacientes se hizo de forma consecutiva a medida que aparecían en la consulta a demanda, aspecto que realizado con rigor y en ello tenemos experiencia contrastada con múltiples estudios publicados, aseguran una mayor representatividad. La aleatorización fue centralizada por cluster.

El tamaño del cálculo muestral se ha realizado de forma correcta, está calculado mediante un test estadístico válido para este tipo de estudio, obteniéndose un tamaño muestral adecuado superior incluso a las recomendaciones de Haynes para estudios de cumplimiento.

### **5.16. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Los datos personales de los pacientes (nombre, edad, sexo, domicilio) fueron conocidos por el médico investigador personal de cada paciente, que no los detalló en los CRD. En el CRD, cada paciente fue identificado con sus iniciales.

Los CRD sólo estarán disponibles para representantes autorizados o autoridades sanitarias apropiadas. En ningún caso estarán disponibles para terceras personas. Por consiguiente, no existirá una base de datos informatizada con los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio. Las personas autorizadas para su uso (Investigador personal, investigador principal) se comprometen a mantener la confidencialidad.

### **5.17. COMUNICACIÓN A LA AEMyPS**

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Se siguieron las directrices de la Comunidad Europea y de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios.

El estudio fue catalogado por la AEMyPS y se presenta el informe final. El Estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Andalucía.

### **5.18. INFORMACION Y CONSENTIMIENTO**

A todos los pacientes se les informó del estudio solicitándoles el consentimiento escrito para su inclusión en el mismo. Se les informó que sus datos clínicos serían analizados de forma anónima y conjunta con los de otros pacientes.

### **5.19. DIFUSION DE RESULTADOS**

El Investigador Principal del estudio elaboró, el informe final del estudio, comprometiéndose a facilitar a los investigadores que lo soliciten una versión resumida de los resultados obtenidos. Los investigadores del estudio, previa autorización del Investigador Principal podrá utilizar sus resultados parciales (del estudio) para su presentación a personas u organismos estatales que tengan relación con el estudio bien directa o indirectamente.

Los resultados de este estudio han sido publicados en una revista científica. Los datos globales se han publicado en Congresos y revistas médicas.

### **5.20. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El método de medida del cumplimiento con MEMS ha sido validado respecto a mediciones en sangre de metabolitos de diversos fármacos y comparado con otros métodos posee la mejor validación. Asimismo, es el método más utilizado y reconocido, obviando la subjetividad de los investigadores.

Es conocido que sobreestima el cumplimiento, al ser un método de intervención en si mismo, pero todo el grupo fue intervenido de igual forma. El método no está exento de limitaciones, debidas a los problemas técnicos de los registros o su coste y asimismo el hecho de que la apertura del envase no garantiza que la medicación haya sido tomada, sin embargo, este estudio cumple los criterios recomendados por Haynes (8-10) para los estudios de cumplimiento. Estas limitaciones se asumen en los estudios observacionales de eficacia sanitaria en la práctica clínica y de efectividad clínica. Los MEMS es el método más recomendado de medida del cumplimiento (11) a pesar de observarse que inicialmente mejora el cumplimiento (Efecto Hawthorne) y el control de la diabetes mellitus, (11-15) efectos que decaen con el trascurso del tiempo. Este método es valorado (45) de forma positiva por los pacientes para su control y uso (39). Los

MEMS pueden ayudar a detectar el incumplimiento como una causa de diabetes de difícil control (50-51) y refractaria (50-51) y conocer los diferentes patrones de incumplimiento. Se ha demostrado que mejoran el cumplimiento en un 6%, por lo cual su efecto está suficientemente conocido y etiquetado a diferencias de muchos otros sesgos de otros estudios (11-15)

### **5.21. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO:**

	Visita de inclusión	Visita 6 meses	Visita final 12 meses
Criterios de inclusión y exclusión	X		
Firmar consentimiento informado	X		
Dar hoja información	X		
Historia clínica	X		
PA, peso, talla, perímetro abdominal	X	X	X
Dar MEMS	X		
Retirar MEMS			X
Nueva cita	X	X	X

## **5.22. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.**

Se adjunta anexo al final.



# **6. RESULTADOS**

## **6.1. RESULTADOS GLOBALES**

### **A) Pacientes incluidos:**

Se incluyeron 120 pacientes. Han finalizado el estudio 110 pacientes, existiendo datos de cumplimiento en todos. Fueron 53 mujeres (51,8 %) y 57 varones (48,2 %) (p=NS por sexos).

Se retiraron 10 pacientes, por falta de datos de cumplimiento. Fueron 6 pacientes del grupo de intervención y 4 del grupo de control. Los motivos de las retiradas fueron los siguientes: 6 casos por abandono del seguimiento, 2 casos por cambio de domicilio a otra provincia y 2 casos por retirada de insulina y pérdida de MEMS (Tabla 10).

La edad media de la muestra fue de 68,39 (DE 7,8), en varones 68,2 (DE 7,9) y en mujeres 68,58 (DE 7,8) (p=NS por sexos).

Las reacciones adversas observadas se muestran en la tabla 10.

En la figura 2 se presenta un esquema general del estudio.

<b>Tabla 10: Reacciones adversas graves y retiradas en el estudio.</b>				
<b>Efectos adversos</b>	<b>n</b>	<b>Suspensión medicación</b>	<b>Retirada con datos de cumplimiento</b>	<b>Resolución</b>
Ictus	1	No	No	Sí
Cardiopatía isquémica	2	No	No	No
Hematuria	2	No	No	Sí
Hospitalización por hiperglucemia	2	No	No	Sí
<b>Retiradas</b>				
Cambio domicilio	2	No conocido	Sin datos	-
Abandono	6	No	Sin datos	-
Retirada insulina y pérdida MEMS	2	Sí	Sin datos	-

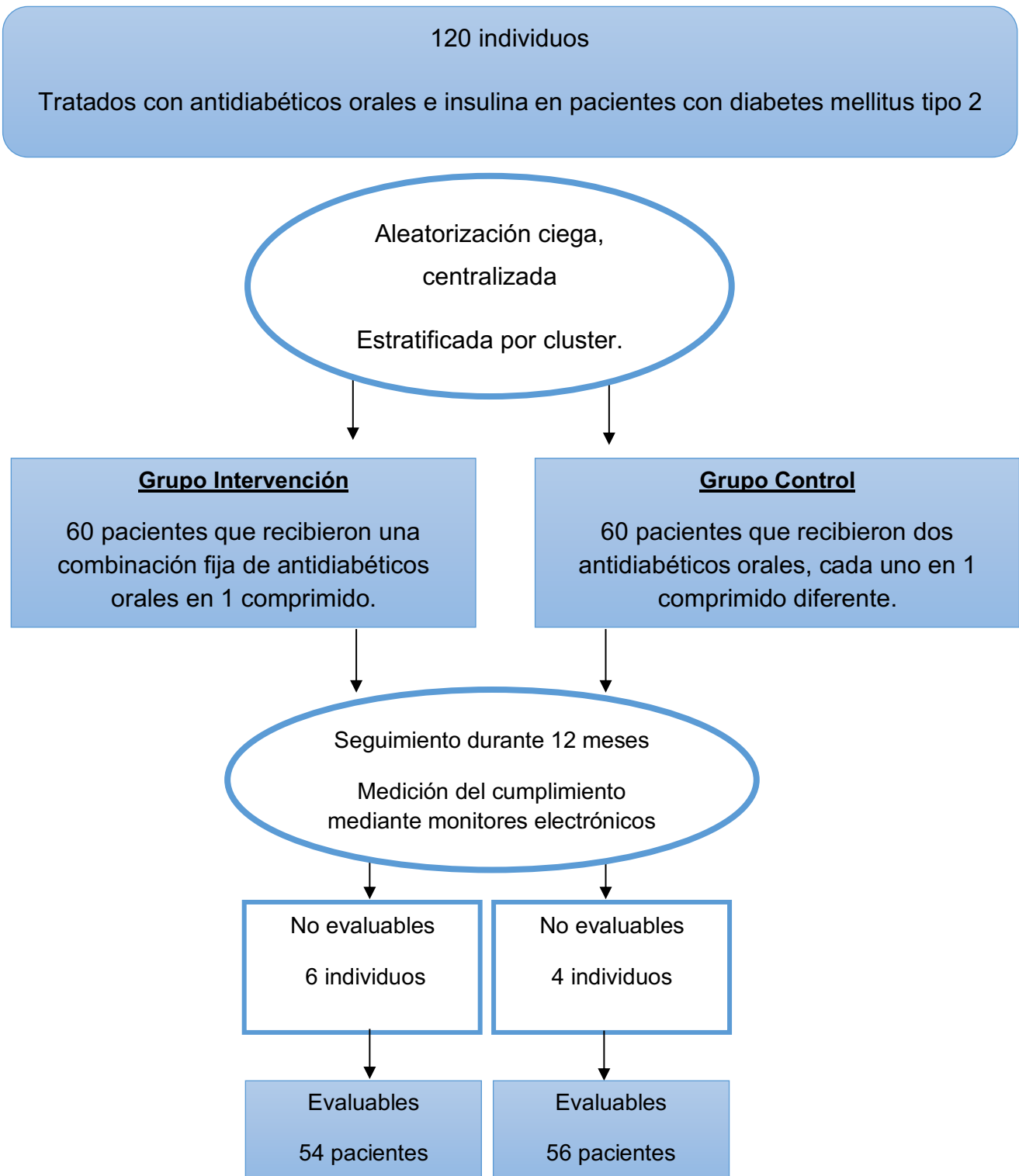


Figura 2: Esquema general del estudio

**B) Variables influyentes en el cumplimiento.**

El seguimiento medio fue de 12,1 meses (DE 0,5). El número de enfermedades padecidas fue globalmente de 7,51 (DE 2,7). En los varones fue de 7,63 (DE 2,8) y en las mujeres de 7,39 (DE 2,7) ( $p= NS$  por sexo). El número de comprimidos consumidos diariamente fue de 8,36 (DE 3,1), en varones 8,35 (DE 2,9) y 8,37 (DE 3,3) en mujeres ( $p= NS$  por sexos) (Tabla 11).

<b>Tabla 11: Análisis de las variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico.</b>	
	Muestra Global N = 110
EDAD (AÑOS)	68,39 (DE 7,8)
SEXO	V: 51,8 % n= 57 M: 48,2 % n= 53
ENFERMEDADES PADECIDAS	7,51 (DE 2,7)
Nº FÁRMACOS CONSUMIDOS	8,36 (DE 3,1)
PACIENTES EXCLUIDOS	9 % (N= 10)

*Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje o medias y sus desviaciones estándar (DE).*

**C) Factores de riesgo cardiovascular padecidos (FRCV) y otras alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular.**

El 89,09 % eran hipertensos, el 61,81 % presentaron una dislipemia acompañante, y el 4,45 % eran fumadores. En la Tabla 12 se observa el porcentaje de los diferentes FRCV que padecían los individuos incluidos en el estudio y otras alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular.

**Tabla 12: Factores de riesgo cardiovascular padecidos (FRCV) y otras alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular.**

FRCV	NÚMERO	PORCENTAJE
ANTECEDENTE FAMILIAR ECV	14	12,72 %
HTA	98	89,09 %
DISLIPEMIA	68	61,81 %
CONSUMO DE CIGARRILLOS	6	4,45 %
HVI	7	6,36 %
MICROALBUMINURIA	21	19,09 %
RETINOPATIA	9	8,18 %
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA	5	4,54 %
ICTUS	20	18,18 %
CARDIOPATIA ISQUEMICA	11	10 %
INSUFICIENCIA CARDIACA	6	5,45 %
CREATININA ELEVADA	27	24,54 %
FILTRADO GLOMERULAR < 60	8	7,27 %
EDAD SUPERIOR A 75 AÑOS	17	15,45 %

*Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje.*

**D) Parámetros analíticos globales iniciales, a los 6 y 12 meses.**

En la tabla 13 se expresan los diferentes parámetros estudiados, observándose únicamente diferencias significativas en los descensos medios de Colesterol total y cLDL entre el inicio y final del estudio ( $p < 0.05$ ).

Tabla 13: Parámetros Bioquímicos medidos inicial a los 6 y 12 meses.				
	INICIAL	6 MESES	12 MESES	p
Glucemia	178,02 (DE 40)	166,3 (DE 40)	163,19 (DE 39)	NS
HGB	7,67 (DE 1,01)	7,64 (DE 0,70)	7,58 (DE 0,70)	NS
CT	197,80 (DE 32)	191,63 (DE 29)	187,60 (DE 28)	<0.05
TG	125,66 (DE 50)	124,77 (DE 52)	128,65 (DE 50)	NS
cLDL	123,43 (DE 31)	116,26 (DE 25)	110,50 (DE 27)	<0.05
cHDL	50,8 (DE 9)	53,61 (DE 8)	53,36 (DE 8)	NS
FG	87,47 (DE 19)	86,50 (DE 16)	85,7 (DE 15)	NS
Creatinina	0,94 (DE 0,27)	0,94 (DE 0,28)	0,95 (DE 0,27)	NS

Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE). P: Diferencias estadísticamente significativas en los descensos entre inicio del estudio y final. NS: No significativo.

**E) Presiones arteriales, perímetro de cintura abdominal y peso iniciales, a los 6 y 12 meses.**

Las cifras medias de presión arterial y medidas antropométricas iniciales y a los 6 y 12 meses se observan en la Tabla 14.

Se observan diferencias significativas entre las PAS y PAD iniciales y finales. No se observan descensos significativos entre el inicio y final del estudio en el PCA y peso (tabla 14).

La talla media del grupo fue de 162,44 (DE 14).

**Tabla 14: Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), perímetro de cintura abdominal (PCA) y peso inicial, 6 y 12 meses.**

	INICIAL	6 MESES	12 MESES	p
PAS	133,45 (DE 12)	115,06 (DE 26)	130,34 (DE 16)	<0.05
PAD	76,55 (DE 7)	65,95 (DE 17)	74,52 (DE 10)	<0.05
PCA	102,97 (DE 11)	01,25 (DE 9)	102,16 (DE 10)	NS
PESO	76,44 (DE 10)	75,87 (DE 10)	76,50 (DE 11)	NS

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE). P: Diferencias estadísticamente significativas en los descensos entre inicio del estudio y final. NS: No significativo.*

## **F) Porcentaje del cumplimiento medio global.**

En la tabla 15 se observan los porcentajes de cumplimiento medio global, cumplimiento de dosificación indicadas diariamente, cumplimiento en el horario correcto y la cobertura terapéutica entre el inicio y los 6 meses, entre los 6 y 12 meses, y globalmente durante todo el seguimiento.

La media del porcentaje de dosis tomadas fue del 88.07 %, 81.70% y 84,43 % entre inicio y 6 meses, 6 y 12 meses y el total.

El porcentaje medio de días en los que se tomaban correctamente la dosis diariamente indicada, es decir una o 2 dosis fue del 79,01 %, 69,17 % y 73,33 % respectivamente.

Se observaron diferencias entre los porcentajes, siendo superiores entre los 0-6 meses respecto a los 6-12 meses, pero no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 15: Porcentajes de cumplimiento, según diferentes formas de cumplir.				
	0-6 MESES	6-12 MESES	TOTAL	P
Cumplimiento total	88,07 % (82,02-94,12)	81,70 % (74,48-88,92)	84,43 % (77,66-91,2)	NS
Cumplimiento de dosificación diaria	79,02 % (71,42-86,62)	69,17 % (60,55-77,79)	73,33 % (65,07-81,59)	NS
Cumplimiento de toma en horario correcto	68,69 % (60,03-77,35)	60,86 % (51,74-69,98)	64,13 % (55,17-73,09)	NS
Cobertura terapéutica en 24 horas	91 % (85,7-96,3)	87,22 % (80,98-93,44)	88,45 % (82,48-94,42)	NS

Resultados expresados en porcentajes (Intervalos de confianza). P: Diferencias estadísticamente significativas. NS: No significativo.

### G) Porcentaje de cumplidores globales

Fueron cumplidores globalmente el 71,81 % de la muestra (n=79) mediante el análisis de los MEMS, siendo del 93,63 % a los 6 meses y del 65,45 % entre los 6 y 12 meses. El porcentaje de cumplidores por dosificación diaria fue del 40 %, del 49,09 a los 6 meses y del 36,36 % entre los 6 y 12 meses.

Los cumplidores fueron superiores entre los 0 y 6 meses, respecto a los 6 y 12 meses, con diferencias significativas entre cumplidores globales y cumplidores de dosificación diaria prescrita.

Tabla 16: Porcentajes de cumplidores, según diferentes formas de cumplir.				
	6 MESES	12 MESES	TOTAL	P
Cumplidores globales	93,63 % (89,07-98,19)	65,45 % (56,57-74,33)	71,81 % (63,41-80,2)	NS
Cumplidores de dosificación diaria	49,09 % (39,75-58,43)	36,36 % (27,38-45,34)	40 % (30,85-49,15)	NS
Cumplidores de toma en horario correcto	17,27 % (10,21-24,33)	13,63 % (7,22-20,04)	19,09 % (11,75-26,43)	NS
Cobertura > 80 % del tiempo	95,45 % (91,56-99,34)	84,54 % (77,79-91,29)	92,72 % (87,87-97,57)	NS

Resultados expresados en número de porcentajes e intervalos de confianza. P: Diferencias estadísticamente significativas. NS: No significativo.

## H) Porcentaje de cumplimiento y de cumplidores globales de insulina mediante recuento de insulina.

En tabla 17 se presentan los porcentajes de cumplimiento y cumplidores de insulina a los 6 y 12 meses y totales de forma global.

El porcentaje de cumplimiento fue de forma total del 83,43 % y el porcentaje de cumplidores del 60,90 %, sin diferencias significativas entre los 0-6 meses y los 6 y 12 meses (Tabla 17).

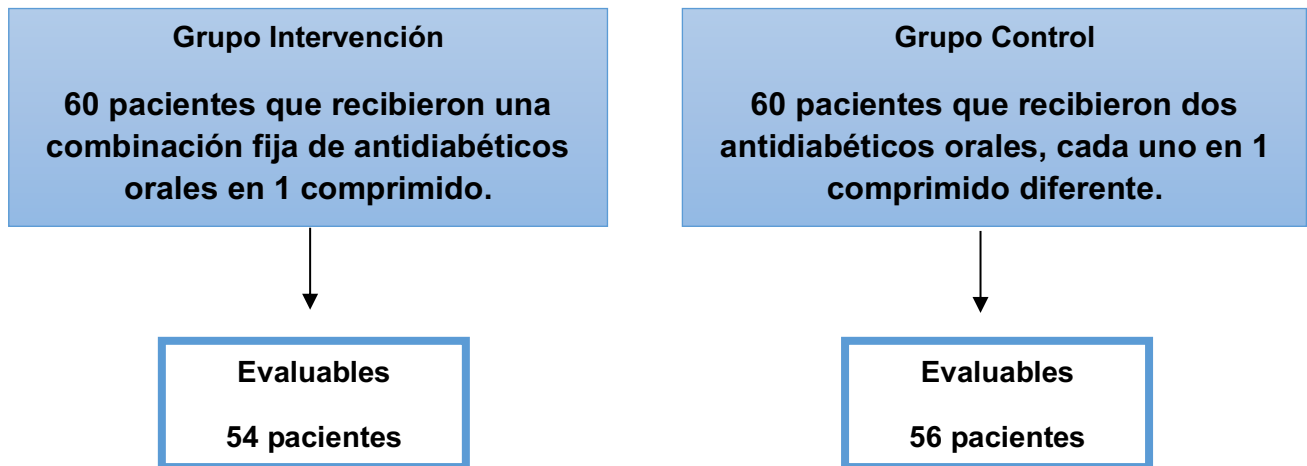
El 59,10 % fueron cumplidores de ADO e insulina, el 26,26 % incumplidores de ambos, el 12,71 % cumplidores de ADO e incumplidores de insulina y el 1,82 % cumplidores de insulina e incumplidores de ADO.

Tabla 17: Porcentajes de cumplimiento y cumplidores de insulina a los 6 y 12 meses de forma global.				
	6 MESES	12 MESES	TOTAL	P
Porcentaje de cumplimiento	83,42 % (76,47-90,37)	83,45 % (76,51-90,39)	83,43 (76,49-90,37)	NS
Porcentaje de cumplidores	67,27 % (58,51-76,03)	64,54 % (55,6-73,48)	60,90 % (51,79-70,01)	NS

Resultados expresados en número de porcentajes e intervalos de confianza. P: Diferencias estadísticamente significativas. NS: No significativo.

## **6.2. RESULTADOS POR GRUPOS DE INTERVENCIÓN**

Fueron evaluables 54 individuos del GI (49,1 %) y 56 del GC (50,9 %) con una edad media de 68,22 (DE 7,4) y 68,5 (DE 8) respectivamente (p=NS).



**A) Variables influyentes en el cumplimiento y factores de riesgo cardiovascular padecidos y otras alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular por grupos de intervención.**

El seguimiento medio fue de 12,1 meses (DE 0,5). El número de enfermedades padecidas fue en el GI de 7,46 (DE 2,7) y en el GC 7,55 (DE 2,7) (p=NS). El número de comprimidos consumidos diariamente fue de 8,33 (DE 3,26) en GI y de 8,39 (DE 3,5) en el GC (p= NS) (Tabla 18).

En la tabla 18 se observan las diferentes variables analizadas que podrían influir en el cumplimiento terapéutico. Se analizaron diferentes variables como la edad, sexo, número de fármacos consumidos, número de enfermedades padecidas, factores de riesgo vascular y enfermedades relacionadas con la enfermedad cardiovascular. No se observan diferencias significativas en las variables estudiadas entre ambos grupos.

**Tabla 18: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.**

<b>Variables</b>	<b>GRUPO DE INTERVENCIÓN. N= 54</b>	<b>GRUPO CONTROL N= 56</b>	<b>“p”</b>
Mujeres: n (%)	26 (48,15 %)	27 (48,21 %)	NS
Varones: n (%)	28 (51,85 %)	29 (51,79 %)	
Edad (Años)	68,22 (DE 7,4)	68,5 (DE 8)	NS
Enfermedades Padecidas	7,46 (DE 2,7)	7,55 (DE 2,7)	NS
Nº fármacos consumidos	8,33 (DE 3,26)	8,39 (DE 3,5)	NS
Hipertensión	50 (92,59 %)	48 (85,71 %)	NS
Dislipemia	31 (57,4 %)	37 (68,51 %)	NS
Tabaquismo	5 (9,25 %)	1 (1,78 %)	NS
HVI	5 (9,25 %)	2 (3,57 %)	NS
Microalbuminuria	11 (20,37 %)	10 (17,85 %)	NS
Creatinina Elevada	10 (18,51 %)	17 (30,35 %)	NS
Filtrado Glomerular < 60	4 (7,40 %)	4 (7,40 %)	NS
Retinopatía	6 (11,11 %)	3 (5,35 %)	NS
Cardiopatía isquémica	9 (16,66 %)	2 (3,57 %)	NS
Insuficiencia cardíaca	2 (3,57 %)	4 (7,40 %)	NS
Ictus	8 (14,81 %)	12 (21,42 %)	NS
Edad ≥ 75 años	7 (12,96 %)	10 (17,85 %)	NS
Antecedente Familiar ECV	8 (14,81 %)	6 (11,11 %)	NS

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE) o número de pacientes y porcentaje.*

## B) Parámetros analíticos globales iniciales, a los 6 y 12 meses por grupos de intervención.

En la tabla 19 se observan las diferentes variables analíticas analizadas en el estudio que podrían influir en el cumplimiento terapéutico por grupos de intervención globalmente a los 6 y 12 meses.

La HBG fue de 7,67 (DE0,87) al inicio, 7,43 (DE 0,4) a los 6 meses y 7,29 (DE 0,49) a los 12 meses en el GI y de 7,68 (DE 1,14), 7,84 (DE 0,4) y 7,83 (DE 0,43) al inicio, 6 y 12 meses respectivamente en el GC. Las glucemias fueron de 171,46 (DE 43), 150,03 (DE 31) y 148,83 (DE 27) en el GI y de 184,35 (DE 35), 182,03 (DE 30) y 177,03 (DE 25) en el GC respectivamente.

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos en las glucemias y hemoglobina glicosiladas obtenidas a los 6 y 12 meses, con unos valores superiores en el grupo de control ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 19: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.**

Variables	GRUPO INTERVENCIÓN N= 54	GRUPO CONTROL N= 56	“p”
Colesterol total inicial	190,14 (DE 33)	205,19 (DE 29)	NS
Colesterol total 6 meses	183,54 (DE 33)	198,78 (DE 24)	NS
Colesterol total 12 meses	187,84 (DE 28)	197,26 (DE 26)	NS
Triglicéridos totales inicial	125,45 (DE 57)	125,85 (DE 42)	NS
Triglicéridos totales 6 meses	119,34 (DE 65)	129,57 (DE 31)	NS
Triglicéridos totales 12 meses	127,76 (DE 60)	129,47 (DE 39)	NS

cHDL inicial	49,93 (DE 9,6)	51,43 (DE 8,4)	NS
cHDL 6 meses	52,06 (DE 9,6)	53,98 (DE 7,1)	NS
cHDL 12 meses	51,86 (DE 9)	53,66 (DE 9)	NS
cLDL inicial	119,25 (DE 33)	127,26 (DE 30)	NS
cLDL 6 meses	110,82 (DE 25)	121,07 (DE 26)	NS
cLDL 12 meses	104,49 (DE 25)	116,09 (DE 30)	NS
Filtrado Glomerular inicial	87,7 (DE 21)	87,25 (DE 18)	NS
Filtrado Glomerular 6 meses	86,76 (DE 19)	86,29 (DE 14)	NS
Filtrado Glomerular 12 meses	84,91 (DE 16)	84,51 (DE 14)	NS
Creatinina inicial	91 (DE 25)	96 (DE 30)	NS
Creatinina 6 meses	90 (DE 25)	98 (DE 31)	NS
Creatinina 12 meses	91 (DE 25)	98 (DE 30)	NS
Glucemia inicial	171,46 (DE 43)	184,35 (DE 35)	NS
Glucemia 6 meses	150,03 (DE 31)	182,03 (DE 30)	<0.05
Glucemia 12 meses	148,83 (DE 27)	177,03 (DE 25)	<0.05
Hemoglobina glicosilada inicial	7,67 (DE 0,87)	7,68 (DE 1,14)	NS
Hemoglobina glicosilada 6 meses	7,43 (DE 0,4)	7,84 (DE 0,4)	<0.05
Hemoglobina glicosilada 12 meses	7,29 (DE 0,49)	7,83 (DE 0,43)	<0.05

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE)*

**C) Presiones arteriales, perímetro de cintura abdominal y peso iniciales, a los 6 y 12 meses por grupos de intervención.**

En la tabla 20 se observan los datos obtenidos en las variables presiones arteriales, peso y PCA por grupos de intervención inicial, a los 6 y 12 meses. Se observan diferencias significativas entre ambos grupos en las PAS medias a los 6 y 12 meses y en las PAD media a los 6 meses, con cifras superiores en el GC ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 20: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.**

<b>Variables</b>	<b>GRUPO INTERVENCIÓN N= 54</b>	<b>GRUPO CONTROL N= 56</b>	<b>“p”</b>
PAS media inicial	133,1 (DE 16)	134,37 (DE 8)	NS
PAS media 6 meses	104,61 (DE 54)	125,14 (DE 35)	<0.05
PAS media 12 meses	129,05 (DE 11)	131,58 (DE 19)	<0.05
PAD media inicial	76,22 (DE 8)	77,15 (DE 6)	NS
PAD media 6 meses	66,55 (DE 31)	71,16 (DE 20)	<0.05
PAD media 12 meses	73,68 (DE 11)	75,13 (DE 11)	NS
Peso inicial	77,4 (DE 13)	75,89 (DE 8)	NS
Peso 6 meses	76,85 (DE 11)	75,05 (DE 8)	NS
Peso 12 meses	77,72 (DE 13)	75,91 (DE 9)	NS
Perímetro Cintura Abdominal Inicial	103,42 (DE 13)	102,54 (DE 9)	NS
Perímetro Cintura Abdominal 6 m	101,5 (DE 9,5)	101 (DE 8,5)	NS
Perímetro Cintura Abdominal 12 m	102,7 (DE 11,4)	101,63 (DE 9)	NS

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE)*

**D) Porcentaje de cumplimiento medio por grupos de intervención, total, a los 6 y 12 meses.**

Las medias de porcentajes de cumplimiento por grupos se observan en tabla 21. El porcentaje de cumplimiento medio global fue del 89,09 y 81,41 % en el GI y GC respectivamente. El porcentaje de cumplimiento de dosificación diaria fue 80,23 % y 67,53 % para el GI y GC. Son superiores significativamente en el GI.

**Tabla 21: Porcentajes de cumplimiento por grupos de intervención, según diferentes formas de cumplir, total a los 6 y 12 meses.**

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			P		
	N = 54			N = 56					
Porcentajes	6 meses	12 meses	Total	6 meses	12 meses	Total	P*	P**	P***
Cumplimiento total	90,16 % (82,26-98,06)	85,60 % (76,3-94,9)	89,09 % (80,79-97,39)	86,07 % (77,01-95,13)	77,94 % (67,08-88,8)	81,41 % (71,23-91,5)	<0.05	<0.05	<0.05
Cumplimiento dosificación diaria	82,78 % (72,78-92,78)	75,85 % (66,45-87,25)	80,23 % (69,63-90,83)	75,39 % (64,11-86,67)	62,62 % (49,95-75,29)	67,53 % (55,27-79,7)	<0.01	<0.01	<0.01
Cumplimiento de toma en horario correcto	71,17 % (59,09-83,25)	66,59 % (54,01-79,17)	69,24 % (56,94-81,54)	66,29 % (53,91-78,67)	55,34 % (42,32-68,36)	60,28 % (47,4-73,09)	<0.01	<0.01	<0.01
Cobertura 24 horas	92,35 % (85,35-99,35)	88,85 % (80,46-97,24)	91,49 % (84,09-98,89)	89,70 % (81,8-97,6)	85,68 % (76,51-94,85)	87,11 % (78,34-95,8)	NS	NS	NS

Resultados en porcentaje e intervalos de confianza. P\*= Diferencias significativas entre grupos a los 6 meses. P\*\*= Diferencias a los 12 meses. P\*\*\*= Diferencias de forma total. NS: No significativo.

**E) Porcentaje de cumplidores por grupos de intervención, total, a los 6 y 12 meses.**

Fueron cumplidores de forma global el 83,33 % y el 60,71 % en el GI y GC respectivamente. Fueron cumplidores de la dosificación diaria el 66,66 % y el 14,28 % en el GI y GC respectivamente, siendo superiores de forma significativa el porcentaje de cumplidores en el GI a los 12 meses y de forma total en cumplidores globales y a los 6, 12 meses y total en los cumplidores de dosificación diaria. (Tabla 22).

**Tabla 22: Porcentajes de cumplidores por grupos de intervención, según diferentes formas de cumplir, total a los 6 y 12 meses.**

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			P		
	N = 54			N= 56					
	6 meses	12 meses	Total	6 meses	12 meses	Total	P*	P**	P***
Cumplidores globales	92,59 % (85,61-99,57)	79,62 % (68,88-90,36)	83,33 % (73,34-93,27)	92,85 % (86,11-99,24)	48,21 % (35,13-61,29)	60,71% (48-73,42)	NS	<0.001	<0.001
Cumplidores dosificación diaria	79,62 % (68,88-90,36)	62,96 % (50,08-75,84)	66,66 % (54,09-79,23)	17,85 % (7,83-27,87)	10,71 % (2,62-18,8)	14,28 % (5,12-23,44)	<0.001	<0.001	<0.001
Cumplidores en horario correcto	25,92 % (14,24-37,6)	22,22 % (11,36-33,08)	27,77 % (15,84-39,71)	7,14 % (0,44-13,84)	5,35 % (0,27-10,43)	10,71 % (2,6-18,8)	<0.001	<0.001	<0.001
Cobertura > 80 % del tiempo	92,59 % (85,61-99,57)	92,59 % (85,61-99,57)	96,29 % (91,25-100)	98,21 % (94,81-100)	80,35 % (69,95-90,75)	92,85 % (86,11-99,5)	NS	<0.05	<0.05

*Resultados en porcentaje e intervalos de confianza. P\*= Diferencias estadísticamente significativas entre grupos a los 6 meses. P\*\*= Diferencias a los 12 meses. P\*\*\*= Diferencias de forma total. NS: No significativo.*

### F) Porcentaje de cumplimiento y de cumplidores de insulina mediante recuento de insulina, por grupos de intervención.

Las medias de porcentajes de cumplimiento con insulina por grupos se observan en la tabla 23. El porcentaje de cumplimiento medio total fue del 86,51 % y 81,43 ( $p < 0.05$ ) en el GI y GC respectivamente.

Fueron cumplidores de forma total al final de estudio en 70,37 % en el GI y del 51,78 % en el GC ( $p < 0.001$ ). Se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, tanto a los 6 meses como a los 12 meses.

**Tabla 23: Porcentajes de cumplimiento y porcentaje de cumplidores de insulina por grupos de intervención, de forma total, a los 6 y 12 meses.**

	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			P		
	N = 54			N = 56					
	6 meses	12 meses	Total	6 meses	12 meses	Total	P*	P**	P***
Porcentaje de cumplimiento	86,03 % (76,79-95,27)	85,06 % (75,56-94,56)	85,51 % (76,13-94,89)	80,90 (70,61-91,19)	81,87 % (71,78-91,96)	81,43 % (71,23-91,63)	<0.05	<0.05	<0.05
Cumplidores	77,78 % (66,7-88,86)	70,37 % (58,02-82,54)	70,37 % (58,02-82,54)	57,14 % (44,18-70,1)	60,71 % (47,92-73,5)	51,78 % (38,07-64,86)	<0.001	<0.05	<0.001

*Resultados expresados en porcentaje e intervalos de confianza. P\*= Diferencias estadísticamente significativas entre grupos a los 6 meses. P\*\*= Diferencias entre ambos grupos a los 12 meses. NS: No significativo.*

**G) Magnitud del efecto de la intervención.**

La magnitud del efecto de la intervención fue calculada a los 12 meses. Se ha calculado la reducción del riesgo absoluto (RRA= diferencia entre el porcentaje de incumplidores en el GC y en el GI), la reducción del riesgo relativo (RRR= RRA dividido por el porcentaje de incumplidores en el GC) y el número de pacientes necesarios a tratar para evitar un incumplimiento (NNT =  $1 / \text{RRA}$ ).

Fueron cumplidores de forma global mediante los MEMS el 83,33 % y el 60,71 % en el GI y GC respectivamente. La reducción del riesgo absoluto (RRA) al final de la intervención a los 12 meses fue del 22,62 %. La RRR fue del 57,57 % y el NNT o número de pacientes necesarios a tratar para evitar un incumplimiento con la intervención fue de 4,42 pacientes (Tabla 24).

Tabla 24. Magnitud del efecto de la Intervención.
<b>RRA = 22,62 %</b>
<b>RRR = 57,57 %</b>
<b>NNT = 4,42</b>

*RR: Riesgo relativo; RRA: Reducción de riesgo absoluto; NNT: Número necesario de sujetos a tratar para evitar un incumplimiento con la intervención.*

### **6.3. RESULTADOS POR CUMPLIDORES E INCUMPLIDORES**

#### **A) Análisis de las variables en función del grupo de cumplidores e incumplidores del tratamiento antidiabético.**

Para valorar la relación entre cumplimiento terapéutico antidiabético y las diferentes variables, se ha dividido la muestra en dos grupos según la variable principal, que sería el porcentaje cumplidores global (Tabla 25).

Se ha considerado cumplidor cuando este porcentaje era igual o superior al 80 %, e incumplidores cuando era inferior al 80 %.

Fueron cumplidores globalmente el 71,81 % de los pacientes (IC= 61,91-81,71) (n=79) de la muestra mediante el análisis de los MEMS e incumplidores el 28,19 % (IC= 12,39-43,99) (n= 31).

En la tabla 25 se observan las diferentes variables analizadas que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores, al inicio, 6 y 12 meses. Se analizaron la edad, sexo, número de fármacos consumidos, número de enfermedades padecidas, factores de riesgo vascular y enfermedades relacionadas con la enfermedad cardiovascular.

En incumplidores del tratamiento, es superior significativamente el número de fármacos consumidos, respecto a los cumplidores.

No se observan diferencias significativas en el resto de variables estudiadas entre ambos grupos.

**Tabla 25: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico.**

<b>Variables</b>	<b>Cumplidores N=79</b>	<b>Incumplidores N=31</b>	<b>“p”</b>
Sexo:			NS
Mujeres: n (%)	44 (55,70 %)	18 (58,06 %)	
Varones: n (%)	35 (44,30 %)	13 (41,94 %)	
Edad (Años)	67,62 (DE 8,7)	70,35 (DE 8,6)	NS
Enfermedades Padecidas	7,20 (DE 2,9)	8,32 (DE 1,95)	NS
Nº fármacos consumidos	7,84 (DE 2,97)	9,67 (DE 3)	<0.01
Hipertensión	72 (91,13 %)	26 (83,87 %)	NS
Dislipemia	46 (58,22 %)	22 (70,96 %)	NS
Tabaquismo	3 (3,79 %)	3 (9,67 %)	NS
HVI	6 (7,59 %)	1 (3,22 %)	NS
Microalbuminuria	13 (16,45 %)	8 (25,80 %)	NS
Creatinina Elevada	14 (17,72 %)	13 (41,93 %)	NS
Filtrado Glomerular < 60	6 (7,59 %)	2 (6,44 %)	NS
Retinopatía	4 (5,06 %)	5 (16,12 %)	NS
Cardiopatía isquémica	6 (7,59 %)	5 (16,12 %)	NS
Insuficiencia cardíaca	2 (2,53 %)	4 (12,90 %)	NS
Ictus	13 (16,45 %)	7 (22,58 %)	NS
Edad ≥ 75 años	14 (17,72 %)	3 (9,67 %)	NS
Antecedente Familiar ECV	8 (10,12 %)	6 (19,35 %)	NS

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE) o número de pacientes y porcentaje.*

## B) Parámetros analíticos globales iniciales, a los 6 y 12 meses entre cumplidores e incumplidores del tratamiento con ADO.

En la tabla 26 se observan las diferentes variables analíticas bioquímicas analizadas en el estudio, que podrían influir en el cumplimiento terapéutico entre cumplidores e incumplidores del tratamiento con ADO, al inicio, 6 y 12 meses.

Las glucemias fueron de 172,68 (DE 41), 156,98 (DE 37), 151,49 (DE 37) en cumplidores y de 191,64 (DE 34), 190,35 (DE 36) y 193 (DE 25) en incumplidores al inicio, 6 y 12 meses respectivamente. Asimismo, los descensos se produjeron en el grupo de incumplidores de forma significativa ( $p < 0.05$ ).

La HBG fue de 7,62 (DE 1,12) al inicio, 7,42 (DE 0,5) a los 6 meses y 7,37 (DE 0,58) a los 12 meses en el grupo de cumplidores y de 7,78 (DE 0,64), 7,99 (DE 0,5) y 8,09 (DE 0,52) al inicio, 6 y 12 meses respectivamente en incumplidores, con diferencias significativas a los 6 y 12 meses ( $p < 0.05$ ).

Asimismo, se observaron diferencias significativas en el CT y cLDL.

**Tabla 26: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables bioquímicas o analíticas que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.**

Variables	Cumplidores N=79	Incumplidores N=31	"p"
Colesterol total inicial	194,68 (DE 32)	205,77 (DE 32)	<0.05
Colesterol total 6 meses	189,68 (DE 28)	196,06 (DE 32)	<0.05
Colesterol total 12 meses	183,07 (DE 28)	199,8 (DE 27)	<0.05
Triglicéridos totales inicial	121,73 (DE 55)	117,38 (DE 29)	NS
Triglicéridos totales 6 meses	124,23 (DE 57)	119,93 (DE 36)	NS

Triglicéridos totales 12 meses	128,63 (DE 53)	125,72 (DE 38)	NS
cHDL inicial	50,57 (DE 9)	51,45 (DE 8)	NS
cHDL 6 meses	53,5 (DE 8)	53,86 (DE 8)	NS
cHDL 12 meses	53,40 (DE 8)	53,27 (DE 6)	NS
cLDL inicial	119,71 (DE 30)	132,58 (DE 32)	<0.05
cLDL 6 meses	113,33 (DE 25)	122,9 (DE 32)	<0.05
cLDL 12 meses	106,88 (DE 25)	120,13 (DE 32)	<0.05
Filtrado Glomerular inicial	88,37 (DE 21)	85,39 (DE 16)	NS
Filtrado Glomerular 6 meses	87,88 (DE 17)	83,6 (DE 14)	NS
Filtrado Glomerular 12 meses	85,8 (DE 15)	82,13 (DE 14)	NS
Creatinina inicial	0,89 (DE 0,25)	1,05 (DE 0,28)	NS
Creatinina 6 meses	0,89 (DE 0,25)	1,06 (DE 0,30)	NS
Creatinina 12 meses	0,90 (DE 0,24)	1,08 (DE 0,31)	NS
Glucemia inicial	172,68 (DE 41)	191,64 (DE 34)	<0.05
Glucemia 6 meses	156,98 (DE 37)	190,35 (DE 36)	<0.05
Glucemia 12 meses	151,49 (DE 37)	193 (DE 25)	<0.05
Hemoglobina glicosilada inicial	7,62 (DE 1,12)	7,78 (DE 0,64)	NS
Hemoglobina glicosilada 6 meses	7,42 (DE 0,5)	7,99 (DE 0,5)	<0.05
Hemoglobina glicosilada 12 meses	7,37 (DE 0,58)	8,09 (DE 0,52)	<0.05

Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE).

**C) Presiones arteriales, perímetro de cintura abdominal y peso iniciales, a los 6 y 12 meses entre cumplidores e incumplidores del tratamiento con ADO.**

En la tabla 27 se observan las presiones arteriales, perímetro de cintura abdominal y peso que podrían influir en el cumplimiento terapéutico entre cumplidores e incumplidores, al inicio, 6 y 12 meses.

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos en las PAS y PAD medias inicial y 12 meses con cifras superiores en incumplidores ( $p < 0.05$ ). Asimismo, el peso fue superior en incumplidores de forma significativamente al inicio, 6 y 12 meses ( $p < 0.05$ ).

Para descartar que el número de fármacos consumidos, la PAS, PAD, peso, colesterol total, cLDL y glucemias iniciales fueran un factor de confusión, se realiza un análisis multivariante por regresión logística hacia atrás y por pasos. Se introdujeron variables que, a juicio clínico, aunque no sean significativas podían ser relevantes (edad, sexo, etc). El modelo obtenido fue significativo ( $p < 0.05$ ) y el porcentaje de clasificación fue del 73% (Tabla 28).

**Tabla 27: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.**

<b>Variables</b>	<b>Cumplidores N=79</b>	<b>Incumplidores N=31</b>	<b>“p”</b>
PAS media inicial	132,5 (DE 13)	135,90 (DE 8)	<0.05
PAS media 6 meses	130,63 (DE 18)	130,16 (DE 25)	NS
PAS media 12 meses	129,63 (DE 10)	131,67 (DE 25)	<0.05
PAD media inicial	75,91 (DE 7)	78,16 (DE 15)	<0.05
PAD media 6 meses	74,70 (DE 11)	75,24 (DE 15)	NS
PAD media 12 meses	73,65 (DE 6)	76,75 (DE 15)	<0.05
Peso inicial	74,73 (DE 8)	77,11 (DE 11)	<0.05
Peso 6 meses	74,56 (DE 8)	76,47 (DE 11)	<0.05
Peso 12 meses	74,88 (DE 8)	77,11 (DE 12)	<0.05
Talla	162,58 (DE 16)	162,07 (DE 17)	NS
Perímetro Cintura Abdominal Inicial	103,27 (DE 13)	102,22 (DE 10)	NS
Perímetro Cintura Abdominal 6 meses	100,96 (DE 10)	101,86 (DE 6)	NS
Perímetro Cintura Abdominal 12 meses	102,18 (DE 11)	102,13 (DE 6)	NS

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE).*

**Tabla 28: Análisis multivariante tomando como variable dependiente cumplimiento/incumplimiento.**

<b>Variables</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>LC 95% Odds Ratio</b>	<b>“p”</b>
Número de comprimidos	0.31	0.27-0.35	<0.05
PAS inicial	0.28	0.24-0.32	<0.05
PAD inicial	0.26	0.22-0.30	<0.05
Peso inicial	0.28	0.24-0.32	<0.05
Colesterol total inicial	0.19	0.15-0.23	<0.05
cLDL inicial	0.18	0.14-0.22	<0.05
Glucemia inicial	0,34	0.29-0.39	<0.05
Hemoglobina glicosilada inicial	0,36	0.29-0.43	<0.05

*LC= Límite de confianza al 95%*

#### **D) Valores de glucemias y hemoglobina glicosilada globales, iniciales, a los 6 y 12 meses entre cumplidores e incumplidores del tratamiento con insulina.**

En la tabla 29 se observan los valores de glucemias y hemoglobina glicosilada globales iniciales, a los 6 y 12 meses entre cumplidores e incumplidores del tratamiento con insulina.

Las glucemias fueron de 168,71 (DE 38), 156,34 (DE 34), 148,83 (DE 30) en cumplidores y de 191,6 (DE 38), 180,92 (DE 44) y 184,57 (DE 42) en incumplidores al

inicio, 6 y 12 meses respectivamente, con diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0.05$ ).

La HBG fue de 7,70 (DE 0,72) al inicio, 7,43 (DE 0,72) a los 6 meses y 7,33 (DE 0,55) a los 12 meses en el grupo de cumplidores y de 7,59 (DE 1,34), 7,97 (DE 0,76) y 8,01 (DE 0,53) al inicio, 6 y 12 meses respectivamente en incumplidores, con diferencias significativas a los 6 y 12 meses ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 29: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.**

<b>Variables</b>	<b>Cumplidores N=67</b>	<b>Incumplidores N=43</b>	<b>“p”</b>
Glucemia inicial	168,71 (DE 38)	191,6 (DE 38)	<0.05
Glucemia 6 meses	156,34 (DE 33)	180.92 (DE 44)	<0.05
Glucemia 12 meses	148,83 (DE 30)	184,57 (DE 42)	<0.05
Hemoglobina glicosilada inicial	7,70 (DE 0,72)	7,59 (DE 1,34)	NS
Hemoglobina glicosilada 6 meses	7,43 (DE 0,57)	7,97 (DE 0,76)	<0.05
Hemoglobina glicosilada 12 meses	7,33 (DE 0,55)	8,01 (DE 0,53)	<0.05

*Resultados expresados en medias y desviación estándar (DE).*

### **E) Patrones de cumplimiento del tratamiento con ADO.**

En la tabla 30 se presentan los diferentes patrones de cumplimiento observados, destacando el patrón de cumplidor con incumplimiento esporádico entre los

cumplidores y el patrón de incumplimiento parcial entre los incumplidores. También destaca, el alto porcentaje de pacientes con el patrón de incumplimiento horario.

Fueron cumplidores globalmente el 71,81 % (IC= 61,91-81,71) (n=79) de la muestra e incumplidores el 28,19 % (IC= 12,39-43,99) (n= 31).

<b>Tabla 30: Porcentaje de presentación de los diferentes patrones de cumplimiento.</b>	
<b>CUMPLIDORES 71,81 % (N= 79)</b>	
1.- Cumplidor absoluto.	2,72 % (IC= 0-6,2 %)
2.- Cumplidor enmascarado.	32,72 % (IC= 22,38-43,06%)
3.- Incumplimiento esporádico.	35,46 % (IC= 24,96-45,96 %)
4.- Sobrecumplimiento.	0,91 % (IC= 0-2,91%)
<b>INCUMPLIDORES 28,19 % (N= 31)</b>	
1.- Incumplimiento absoluto.	1,82 % (IC= 0-6,5 %)
2.- Incumplimiento parcial.	25,46 % (IC=10,13-40,79 %)
3.- Abandono del tratamiento.	0,91 % (IC= 0-4,21 %)
<b>C) OTROS PATRONES</b>	
1.- Incumplimiento previsto (>ó< 80%)	3,63 % (IC=0,23-7,03 %)
2.- Vacaciones farmacológicas (>ó< 80%)	6,36 % (IC=1,86-10,86 %)
3.- Cumplimiento de bata blanca (<80%)	4,54 % (IC= 0,74-8,34%)
4.- Incumplimiento del horario de la toma.	80,91 % (IC=73,61-88,21 %)
5.- Incumplimiento Mixto (>ó< 80%).	45,45 % (IC=36,15-54,75 %)

# **7. DISCUSION**

El presente estudio es el primero que se realiza en España para estudiar la eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico con los ADO en pacientes insulino dependientes. En este estudio se ha valorado el cumplimiento terapéutico con ADO en condiciones habituales de práctica clínica e indicado y prescrito según la guía de recomendaciones ADA para el tratamiento de la DM2.

En este estudio se ha medido el cumplimiento terapéutico mediante los MEMS, la cual es la metodología de elección para valorar el cumplimiento terapéutico en estudios de investigación.

Se han incluido un total de 120 pacientes, siendo 110 pacientes los evaluables, existiendo datos de cumplimiento en todos.

La edad media de la muestra fue de 68,39 años, con un seguimiento medio de 12,1 (DE 0,5) meses. El número de enfermedades padecidas fue globalmente de 7,51 y el número de comprimidos consumidos diariamente fue de 8,36. El 89,08 % eran hipertensos, el 61,81 % presentaron una dislipemia acompañante y el 4,45 % eran fumadores.

Al analizar variables de exploración y bioquímicas, se ha observado a lo largo del estudio un descenso significativo del colesterol total, cLDL, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica.

La media del porcentaje de dosis tomadas fue del 88.07 %, 81.70% y 84,43 % entre inicio y 6 meses, 6 y 12 meses y el total. El porcentaje medio de días en los que se tomaban correctamente la dosis diariamente indicada, es decir una o 2 dosis fue del 79,01 %, 69,17 % y 73,33 % respectivamente. Se observaron diferencias entre los porcentajes, siendo superiores entre los 0-6 meses respecto a los 6-12 meses, pero no fueron estadísticamente significativas. El porcentaje de cumplimiento de ADO en el horario correcto fue muy bajo, siendo del 64,13 % de forma total. La cobertura terapéutica al tomar en muchos casos 2 dosis, fue muy alto y superior a otros estudios.

Se ha observado un porcentaje de cumplidores globalmente en el 71,81 % de la muestra mediante el análisis de los MEMS, siendo del 93,63 % a los 6 meses y del 65,45 % entre los 6 y 12 meses. El porcentaje de cumplidores por dosificación diaria fue del 40 %, del 49,09 % a los 6 meses y del 36,36 % entre los 6 y 12 meses. Los incumplidores del horario indicado de toma de la medicación fueron realmente alarmantes, ya que el 81 % eran incumplidores, a pesar de ello se obtuvo un alto porcentaje de cumplidores en el tiempo de cobertura terapéutica, debido probablemente al uso de 2 dosis diarias en muchos de ellos. En España el incumplimiento con ADO se sitúa entre el 45 y el 51,5% (12-13-14-15).

Los cumplidores fueron inferiores entre los 6 y 12 meses, respecto a los 6 y 12 meses, con diferencias significativas entre cumplidores globales y cumplidores de dosificación diaria prescrita. Probablemente el efecto hawtorne haya influido en estos hallazgos.

El porcentaje de cumplidores global sea mayor que el porcentaje de cumplidores diarios indica que algunos pacientes toman por diversas razones algunos días más de 2 comprimidos y otros uno o ninguno.

Esto refleja la dificultad de tomar la medicación en general, mayor dificultad en tomarla a diario y aún más tomarla en el horario recomendado por el médico.

Este es el segundo estudio en España que se valora el cumplimiento con insulina. El porcentaje de cumplimiento fue de forma total del 83,43 % y el porcentaje de cumplidores del 60,90 %, sin diferencias significativas entre los 0-6 meses y los 6 y 12 meses. Por consiguiente, se ha obtenido un porcentaje de incumplidores del tratamiento insulínico muy alto, cercano al 40 %. En el anterior estudio (16) fueron incumplidores el 25,25 % de los pacientes. En este estudio se ha observado como más de un tercio de los diabéticos insulino dependientes dejan de administrarse más de un 20% de la insulina prescrita.

Se ha observado que el porcentaje de incumplidores fue superior con insulina que con ADO, siendo el 12,71 % cumplidores de ADO e incumplidores de insulina

Asimismo, se observó que el 59,10 % fueron cumplidores de ADO e insulina, el 26,26 % incumplidores de ambos, y el 1,82 % cumplidores de insulina e incumplidores de ADO.

Al valorar los datos por grupos de intervención se observó que no existían diferencias entre ambos grupos en el seguimiento medio, número de enfermedades padecidas, número de fármacos consumidos, ni en otras variables como la edad, sexo, número de factores de riesgo vascular y enfermedades relacionadas con la enfermedad cardiovascular.

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos en las glucemias y hemoglobina glicosiladas obtenidas a los 6 y 12 meses, con unos valores superiores en el grupo de control ( $p < 0.05$ ). La HBG fue de 7,67 al inicio, 7,43 a los 6 meses y 7,29 a los 12 meses en el GI y de 7,68, 7,84 y 7,83 en el GC. Las glucemias fueron de 171,46, 150,03 y 148,83 en el GI y de 184,35, 182,03 y 177,03 en el GC respectivamente. En el resto de parámetros bioquímicos había una tendencia a valores superiores en el GC sin diferencias significativas.

Al valorar las presiones arteriales se obtuvieron unos valores superiores significativamente en el GC en las PAS medias a los 6 y 12 meses y en las PAD media a los 6 meses.

El porcentaje de cumplimiento medio global fue del 89,09 y 81,41 % en el GI y GC respectivamente. El porcentaje de cumplimiento de dosificación diaria fue 80,23 % y 67,53 % para el GI y GC. Y el porcentaje en horario correcto del 69,24 y 60,28 %. Fueron superiores globalmente y a los 6 y 12 meses en el GI. El porcentaje de cobertura fue superior en el GI sin diferencias significativas. Destaca como en otros estudios, como desciende el porcentaje de cumplimiento si lo consideramos de forma global, al valorar la dosificación horaria, siendo muy inferior al valorarlo en el horario prescrito.

Fueron cumplidores de forma global mediante los MEMS el 83,33 % y el 60,71 % en el GI y GC respectivamente, cumplidores de la dosificación diaria el 66,66 % y el 14,28 % en el GI y GC respectivamente, y fueron cumplidores en el horario

correcto el 27,77 % y 10,71 respectivamente, siendo superiores de forma significativa el porcentaje de cumplidores en el GI a los 12 meses y de forma total en cumplidores globales y a los 6, 12 meses y total en los cumplidores de dosificación diaria y horario correcto. De forma similar la cobertura terapéutica fue superior en el GI significativamente. Nuevamente destaca el elevado porcentaje de incumplidores con ADO en el horario prescrito de toma de la medicación siendo en el GC el porcentaje de incumplidores el 90 %.

Se valoró el cumplimiento con insulina. El porcentaje de cumplimiento medio total fue del 86,51 % y 81,43 % en el GI y GC respectivamente siendo superior significativamente en el GI. Fueron cumplidores del tratamiento con insulina de forma total al final de estudio el 70,37 % en el GI y del 51,78 % en el GC. Se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, tanto de forma global como a los 6 meses y a los 12 meses.

Estos datos demuestran que la intervención mediante la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulino dependientes. Los resultados obtenidos de la investigación son transferibles a la organización, a la gestión de recursos, a los servicios sanitarios y a las políticas de salud, ya que un mejor cumplimiento ADO irá asociado a una menor morbilidad y unos menores costes sanitarios. Son transferibles a los servicios sanitarios, ya que se trata de una intervención que el profesional sanitario puede realizar diariamente en sus prescripciones, sin un esfuerzo ni coste alguno añadido. Esta intervención estudiada por consiguiente es de fácil uso, para cualquier profesional de la salud, siendo muy económica y sostenible por los sistemas de salud públicos.

Se estudió la magnitud de la intervención, mediante el cálculo de la RRA, RRR y NNT. Se ha observado que esta intervención estudiada es relevante desde el punto de vista clínico, ya que sólo es necesario tratar a 4,42 pacientes con la intervención para evitar un caso de incumplimiento con ADO. De forma general se considera como relevante obtener una RRR superior al 50 % y cuanto más se aproxime el

NNT a 10 o este sea inferior nos indica que el estudio aporta un gran beneficio. Por consiguiente, el esfuerzo necesario a realizar para evitar un incumplimiento es pequeño. En este estudio la RRR fue del 57,57 %.

Para valorar la relación entre cumplimiento terapéutico antidiabético y las diferentes variables, se ha dividido a la muestra en dos grupos cumplidores e incumplidores, según la variable principal, que sería el porcentaje cumplidores global. Se observan diferencias significativas entre ambos grupos en varias variables. En incumplidores del tratamiento, es superior significativamente el número de fármacos consumidos, respecto a los cumplidores. De forma similar en el grupo de incumplidores son superiores significativamente los valores de PAS, PAS y peso inicial y a los 12 meses, son superiores el colesterol total, cLDL y glucemias iniciales y a los 6 y 12 meses y de HBG a los 6 y 12 meses. De forma similar se observaron diferencias significativas en los valores de glucemias y de hemoglobina glicosilada entre los cumplidores e incumplidores del tratamiento con insulina. De esta forma se demuestra la eficacia de la intervención en favorecer el cumplimiento con ADO e insulina y con un efecto favorable sobre parámetros indicadores del control de la enfermedad.

Para descartar que el número de fármacos consumidos, la PAS, PAD, peso, colesterol total, cLDL, glucemias y HBG iniciales fueran un factor de confusión, se realiza un análisis multivariante por regresión logística hacia atrás y por pasos. Se introdujeron variables que, a juicio clínico, aunque no sean significativas podían ser relevantes (edad, sexo, etc). En el análisis multivariante por regresión logística se pudo observar la relación de estas variables con el cumplimiento obteniéndose un modelo muy significativo ( $p < 0.05$ ), siendo el porcentaje de clasificación del cumplimiento del 73%.

Diferentes estudios han analizado las causas y factores influyentes en el incumplimiento. Algunos estudios han observado datos similares (52), y en otros estudios otro tipo de factores como son el coste y los regímenes complicados de dosificación, las malas creencias de los pacientes sobre la iniciación de la terapia

insulínica (53-54-55-56) han observado asociación con una menor adherencia. A nivel internacional otros estudios, además de los citados han observado cómo el 30 % de los pacientes con insulina fueron adherentes y el 53 % persistían con el tratamiento al año de seguimiento (57) e incluso obtenían un mayor cumplimiento con insulina lenta respecto a insulina rápida (58) o como la mitad de los participantes eran incumplidores con ADO (59).

Los patrones de incumplimiento han sido estudiados en la bibliografía (60), en este estudio se presentan tras una clasificación de los mismos tras la experiencia acumulada con el uso de los MEMS. Se estudiaron los diferentes patrones de cumplimiento del tratamiento con ADO mediante los MEMS. Entre los patrones destaca el patrón de cumplidor con incumplimiento esporádico y cumplimiento enmascarado entre los cumplidores y el patrón de incumplimiento parcial entre los incumplidores. En este estudio respecto a otros fármacos se ha observado un porcentaje muy elevado de cumplimiento enmascarado, indicándonos que muchos pacientes no toman su número de comprimidos prescritos diariamente, por ejemplo, aquellos que tienen prescritos 2 dosis, toman unos días 1 y otros días 3, siendo un 32 %.

También destaca, el alto porcentaje de pacientes con el patrón de vacaciones farmacológicas y sobre todo el patrón de incumplimiento en el horario de la toma. Esto es importante conocerlos porque precisan de estrategias específicas complementarias y pueden ocasionar problemas de salud asociados, así si se está varios días seguidos sin tomar la medicación (Vacaciones farmacológicas) la posibilidad de un incremento relevante de hiperglucemia o riesgo de ictus a los 3 o 4 días sería frecuente, o el incumplimiento habitual del horario puede ocasionar descompensaciones diabéticas.

El estudio podría representar a la generalidad de los pacientes tratados con ADO insulínica en atención primaria, ya que se ha obtenido una muestra aceptable, mediante muestreo consecutivo, participando investigadores de diferentes centros de atención primaria de una provincia. Asimismo, este estudio

cumple los criterios recomendados por Haynes et al para estudios de cumplimiento. Así, el diagnóstico de la DM2 ha sido correcto, los métodos de medidas del cumplimiento, los MEMS están validados, y valorando los resultados sobre cumplimiento, con un seguimiento de un 80 % de la muestra en más de 50 individuos en cada grupo de intervención. Aspectos cumplidos en este estudio.

Como sesgos hay que indicar que los pacientes sin datos suficientes de cumplimiento (10 pacientes) podrían haber influido en los resultados, en pequeña proporción, aunque un análisis de los pacientes no evaluables presentaron características iniciales similares a los evaluados, asimismo el conocimiento del estudio por los médicos ha podido influir en una menor inercia terapéutica y en una mayor intensidad de la intervención del mismo que la que haría en la práctica clínica habitual, sin embargo estas limitaciones se asumen en los estudios observacionales de eficacia sanitaria en la práctica clínica y de efectividad clínica. También es conocido que la medición del cumplimiento mediante los MEMS tiende a sobrevalorar en una pequeña proporción el cumplimiento del tratamiento.

Como línea futura de investigación se recomiendan estudios diseñados con el objetivo de la búsqueda de estrategias (61-62-63-64) que mantengan su eficacia a largo plazo. Asimismo, es relevante seguir investigando con el uso de métodos de medidas del cumplimiento evitando aquellos con menor validación (65) respecto a otros más reconocidos y validados como el recuento, las bases de datos de farmacia, los MEMS o la receta electrónica (66-67).

# **8. CONCLUSIONES**

Como conclusiones se puede indicar que:

- 1.- El porcentaje de cumplidores en pacientes tratados con ADO insulín dependientes en atención primaria es bajo, comparado con otros estudios. Los porcentajes de cumplidores de las dosis diarias prescritas y los cumplidores en horario recomendado son especialmente bajos e inesperados.
- 2.- La intervención mediante la combinación de ADO a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2 insulín dependientes.
- 3.- La magnitud de la intervención estudiada es relevante desde el punto de vista clínico, ya que sólo es necesario tratar a 4,42 pacientes con la intervención para evitar un caso de incumplimiento con ADO.
- 4.- El patrón de cumplimiento más frecuente fue el patrón de cumplidor con incumplimiento esporádico, e inesperadamente destaca el alto porcentaje de los patrones de cumplidor con incumplimiento enmascarado e incumplidor del horario de la toma de la medicación.
- 5.- El número de fármacos consumidos, los valores de la PAS, PAD, el peso, colesterol total, cLDL y glucemias iniciales podrían ser marcadores de un mayor porcentaje de incumplidores.

# **9. AGRADECIMIENTOS**

Le damos las gracias por el trabajo realizado a los investigadores de atención primaria participantes y al resto de miembros del Grupo de Cumplimiento e Inercia de la SEH-LELHA.

# **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rojas E, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012; 10 (suppl.1): 47-53.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl 1): S15-S33.
3. García J, Alemán JJ, Artola S, Ávila L, Barrot J, Barutell L, et al. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS [internet]. Fundación redGDPS; 2018. <http://redgedaps.blogspot.com/p/recomendaciones-redgdps.html>.
4. Arroyo D. Nefrología al día. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/330>.
5. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J, García FJ, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* [internet] 2020; 2: 47-55. Disponible en: [http://www.diabetespractica.com/files/1591870952.dp\\_11-2.pdf](http://www.diabetespractica.com/files/1591870952.dp_11-2.pdf).
6. Artola S, Mata M, Ezkurra P, Navarro J, Martín E. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. *Diabetes Práctica* [internet] 2017; 1: 34-46.
7. Girbés Borrás J, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>.
8. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ. El incumplimiento farmacológico en las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin* 2001; 116 (Supl 2): 54-56.
10. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 76-87.
11. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007; 100: 345-50.
12. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Torres MT, Orozco D, Merino J. Factors involved in noncompliance with drug treatment in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 1997; 20: 415-20.
13. García MD, Orozco D, Gil V, Carratalá C, Terol C, Merino J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con HTA, diabetes o dislipemia. *MedClin (Barc)*. 2001; 116 (Supl 2): 141-6.

14. Gutiérrez-Angulo ML, Lopetegi-Uranga P, Sánchez-Martín I, Garaigordobil-Landazabal M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Calid Asist.* 2012; 27: 72-77.
15. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *MedClin (Barc)* 2012; 138: 377-84.
16. Márquez Contreras E, Martell Claros N, Gil V, Casado JJ, Martín de Pablos JL, Ferraro J, et al. Incumplimiento terapéutico con insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus 2. *Aten Primaria.* 2012; 44: 74-81.
17. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1218-24.
18. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 451-7.
19. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 DM. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1157-68.
20. White AJ, Kellar I, Prevost AT, Kinmonth AL, Sutton S, Canny M, et al. Adherence to hypoglycaemic medication among people with type 2 DM in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2012; 6: 27-33.
- 21.- Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29: 1275-86.
22. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Manag Care Interface.* 2006; 19:31-41.
23. Park IS. Effect of medicine adherence on the occurrence of cerebrovascular disorders in diabetes mellitus patients. *Epidemiol Health.* 2011; 33: 201-1001.
24. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1836-41.
- 25.-. Scherrer JF, Garfield LD, Lustman PJ, Hauptman PJ, Chrusciel T, Zeringue A et al. Antidepressant drug compliance and diabetes: reduced risk of MI and mortality in depressed patients. *Am J Med.* 2011; 124: 318-24.

- 26.- Perez-Nieves M, Boye KS, Kiljanski J, Cao D, Lage MJ. Adherence to Basal Insulin Therapy Among People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Costs and Patient Outcomes. *Diabetes Ther.* 2018; 9: 1099-1111.
- 27.- Asche C, La Fleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011; 33: 74-109.
- 28.- Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and type 2 diabetes in South Korea. *Med Care* 2011; 49 :378-84.
- 29.- Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clin Ther.* 2010; 32: 1308-19.
- 30.- Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *ManagCare Interface.* 2006; 19: 31-41.
- 31.- Márquez Contreras E. Evaluación práctica del incumplimiento. *Hipertensión* 2008; 25: 205-13.
- 32.- Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J.* 2002; 95: 68-71.
- 33.- Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 722-8.
- 34.- Wens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Lindenmeyer A, Biot Y, Van Royen P. A sub-analysis of a systematic review of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79: 377-88.
- 35.- Misono AS, Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA, Stedman MR, Liberman JN et al. Healthcare information technology interventions to improve cardiovascular and diabetes medication adherence. *Am J Manag Care.* 2010; 16 (Suppl HIT): SP82-92.
- 36.- Vervloet M, van Dijk L, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, Bouvy ML, de Bakker DH. A randomised controlled trial to evaluate the effect of monitoring patients' medication use combined with short message service (SMS) reminders. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 5.

- 37.- Nesari M, Zakerimoghadam M, Rajab A, Bassampour S, Faghihzadeh S. Effect of telephone follow-up on adherence to a diabetes therapeutic regimen. *Jpn J Nurs Sci.* 2010; 7: 121-8.
- 38.- Kalsekar I, Sheehan C, Peak A. Utilization patterns and medication adherence in patients with type 2 diabetes: variations based on type of pharmacy. *Res Social Adm Pharm.* 2007; 3: 378-91.
- 39.- Nakahiro RK, Ziel FH. Automated messaging to improve compliance with diabetes test monitoring. *Derose SF. Am J Manag Care.* 2009; 15: 425-31.
- 40.- Yavuz DG, Bilen H, Sancak S, Garip T, Hekimsoy Z, Sahin let al. Impact of telephonic interviews on persistence and daily adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetes patients: dropout study. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 851-61.
- 41.- Zhou FL, Yeaw J, Karkare SU, DeKoven M, Berhanu P, Reid T. Impact of a structured patient support program on adherence and persistence in basal insulintherapy for type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018; 6: e000593.
- 42.- Chandran A, Bonafede MK, Nigam S, Saltiel-Berzin R, Hirsch LJ, Lahue BJ. Adherence to Insulin Pen Therapy Is Associated with Reduction in Healthcare Costs in 2 DM. *Am Health Drug Benefits.* 2015; 8: 148-58.
- 43.- Slabaugh SL, Bouchard JR, Li Y, Baltz JC, Meah YA, Moretz DC. Characteristics Relating to Adherence and Persistence to Basal Insulin Regimens Among Elderly Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: Pre-Filled Pens versus Vials/Syringes. *Adv Ther.* 2015; 32: 1206-21.
- 44.- Christensen A, Christrup LL, Fabricius PE, Chrostowska M, Wronka M, Narkiewicz K, Hansen EH. The impact of an electronic monitoring and reminder device on patient compliance with antihypertensive therapy: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2010; 28: 194-200.
- 45.- Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, Dirksen CD, van der Weijden T, Stoffers HE, Janknegt R, de Leeuw PW, Prins MH. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2007; 20: 119-25.
- 46.- Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kessels AG, Kroon AA, Neef C, Van der Kuy PH et al. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23: 149-54.
- 47.- Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens.* 2009; 27: 1540-51.

- 48.- Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, Burnier M. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: a cluster 12-month randomised controlled study. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 427-34.
- 49.- Schoenthaler A, Ogedegbe G. Patients' perceptions of electronic monitoring devices affect medication adherence in hypertensive African Americans. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 647-52.
- 50.- Baulmann J, Düsing R, Vetter H, Mengden T. Therapy resistant hypertension--significance of electronic compliance monitoring]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002; 127: 2379-82.
- 51.- Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001; 19: 335.
- 52.- Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Márquez-Rivero S, Hermida-Campa E, Gracia-Diez C, Sánchez-López E et al. Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Curr Med Res Opin*. 2018; 34: 1301-08.
- 53.- Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 DM: a systematic review. *Diabet Med*. 2013; 30: 512-24.
- 54.- Yavuz DG, Ozcan S, Deyneli O. Adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetic patients initiated on different insulin regimens. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 1225-31.
- 55.- Sarbacker GB, Urteaga EM. Adherence to Insulin Therapy. *Diabetes Spectr*. 2016; 29: 166-70.
- 56.- Adamek KE, Ramadurai D, Gunzburger E, Plomondon ME, Ho PM, Raghavan S. Association of Diabetes Mellitus Status and Glycemic Control With Secondary Prevention Medication Adherence After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011448.
- 57.- Aminde LN, Tindong M, Ngwasiri CA, Aminde JA, Njim T, Fondong AA et al. Adherence to antidiabetic medication and factors associated with non-adherence among patients with type-2 diabetes mellitus in two regional hospitals in Cameroon. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19: 35.
- 58.- Zarei-Shargh P, Mehdizadeh-Hakkak A, Bagherniya M, Jarahi L, Mousavi Z, Safarian M. Adherence to Hypoglycemic Medication among Insulin-Treated Patients with Type 2 DM. *Iran J Med Sci*. 2017; 42: 420-21.

- 59.- He X, Chen L, Wang K, Wu H, Wu J. Insulin adherence and persistence among Chinese patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 237-45.
- 60.- Brod M, Rana A, Barnett AH. Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: missed, mistimed and reduced doses. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 1933-46.
- 61.- Mehdi Hazavehei SM, Khoshravesh S, Taheri-Kharameh Z. Increasing Medical Adherence in Elderly With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int Q Community Health Educ*. 2019; 39: 109-17.
- 62.- Lauffenburger JC, Lewey J, Jan S, Makanji S, Ferro CA, Krumme AA et al. Effectiveness of Targeted Insulin-Adherence Interventions for Glycemic Control Using Predictive Analytics Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019; 2: e190657.
- 63.- Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medicatio: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32: 725-37.
- 64.- Mogre V, Johnson NA, Tzelepis F, Shaw JE, Paul C. A suystematic review of adherence to diabetes self-care behaviours: Evidence from low- and middle-income countries. *J Adv Nurs* 2019; 75: 3372- 89.
- 65.- Osborn CY, Gonzalez JS. Measuring insulin adherence among adults with type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2016; 39: 633-41.
- 66.- Stolpe S, Kroes MA, Webb N, Wisniewski T. A Systematic Review of Insulin Adherence Measures in Patients with Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22: 1224-46.
- 67.- Márquez-Contreras E, López García-Ramos L, Martell-Claros N, Gil-Guillen VF, Márquez-Rivero S, Pérez-López et al. Validation of the electronic prescription as a method for measuring treatment adherence in hypertension. *Patient Educ Couns*. 2018; 101: 1654-eyy60.



# **11. ANEXOS**

## ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

### **¿LA COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES MEJORA EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN DIABÉTICOS TIPO 2 INSULINODEPENDIENTES?**

PATROCINADO POR LA ASOCIACIÓN DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
Y LA LIGA ESPAÑOLA PARA LA LUCHA CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL



## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

¡IMPORTANTE. ANTES DE REALIZAR LA VISITA DE INCLUSIÓN, SOLICITE AL PACIENTE QUE ACUDA CON TODAS LAS CAJAS Y BLISTERS DE LOS ANTIDIABÉTICOS QUE TOMA EN LA ACTUALIDAD

---

---

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE EL ESTUDIO

---

---

### **TITULO DEL ESTUDIO: ¿LA COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES MEJORA EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN DIABÉTICOS TIPO 2 INSULINODEPENDIENTES?**

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas. Se le propone participar en un estudio en el ámbito de España, en pacientes con diabetes tipo 2 insulino dependiente (DM2) como usted padece y se realizarán en su centro. Los objetivos del estudio son valorar si la combinación de antidiabéticos orales (ADO) a dosis fijas en un solo comprimido respecto a ADO separados en 2 o más comprimidos son eficaces para obtener un mejor cumplimiento en pacientes con DM2. Asimismo, se valorará si la intervención es eficaz en la disminución de las cifras de glucemia y hemoglobina glicosilada de la DM2, si es eficaz en la obtención de un mejor grado de control de la DM2, su relevancia clínica y analizar los diferentes patrones de cumplimiento.

Para ello se le solicita que acuda a las 3 visitas que le va a programar su médico. Estas visitas tendrán lugar al inicio, a los 6 y 12 meses para control de su medicación. Durante las visitas en el centro de salud, su médico le controlará la presión arterial, el peso y la medicación y se hará 3 analíticas para control de su diabetes. Usted le contará sus problemas, si los tiene, con la medicación que tome.

En el caso de que usted no desee participar en el estudio, su médico le garantiza una atención correcta y adecuada, siguiendo su práctica clínica habitual similar a la que desarrolla en pacientes con sus características. Los fármacos que ya tiene usted prescritos o que su médico le indicará en el futuro, son eficaces y con buena tolerancia, como han demostrado numerosos estudios, estando universalmente aceptado su uso para el tratamiento de la diabetes.

A todos los pacientes se les entregará un contenedor (Tapón y bote) donde se le introducirá la medicación que tome en la actualidad. Cada día debe tomar su medicación sacándola del contenedor tras abrirlo y después cerrarlo. No tire el bote y entrégueselo a su médico en la última visita. Tiene un gran valor económico y un gran valor para la investigación.

Su participación es voluntaria y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales. Sus datos personales no constarán en el Cuaderno de Recogida de Datos y se documentarán antes de su destrucción de manera anónima y se identificarán mediante un número de historia informática. Su médico personal, el coordinador y el becario serán los que conozcan sus datos personales y adoptarán las medidas oportunas para evitar su acceso a terceros no autorizados. En otras palabras, le indicamos que la confidencialidad respecto a su identidad y su salud queda garantizada.

Los Cuadernos de Recogida de Datos solo estarán disponibles a representantes autorizados o autoridades sanitarias apropiadas. En ningún caso estarán disponibles para terceras personas. Las personas autorizadas para su uso (médico personal, investigador principal y becario) se comprometen a mantener la confidencialidad de sus datos personales. El Grupo asegura el cumplimiento de la confidencialidad de los becarios que participen en el estudio. Puede ejercer los derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición dirigiendo una comunicación por escrito a Centro de Salud Molino de la Vega (sara.marquez.rivero. sspa@juntadeandalucia.es). Si precisa más información, pregunte a su médico:

Dr. :.....  
Centro \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

### **ENTREGAR UNA COPIA AL PACIENTE**

---

---

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SOBRE EL ESTUDIO

---

---

### TITULO DEL ESTUDIO: ¿LA COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES MEJORA EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN DIABÉTICOS TIPO 2 INSULINODEPENDIENTES?.

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el profesional sanitario informador:.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud.

Si                      No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

Firma del paciente (o representante legal)

Firma del profesional sanitario informador

Nombre y apellidos:.....Nombre y apellidos: .....

Fecha: .....Fecha: .....

**ENTREGAR UNA COPIA AL PACIENTE**



Criterios de Inclusión	SI	NO	Criterios de Exclusión	SI	NO
<p>1.- PACIENTES AMBULATORIOS DE AMBOS SEXOS, DE EDADES COMPRENDIDAS ENTRE 40 Y 85 AÑOS.</p> <p>2.- PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, DIAGNOSTICADOS SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA ADA 2018 Y EN TRATAMIENTO CON INSULINA.</p> <p>3.- PACIENTES DIABÉTICOS EN TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES Y CON INSULINA ESTABLE EN LOS 2 ÚLTIMOS MESES. DEBÍAN TENER PRESCRITO 2 ANTIDIABÉTICOS ORALES DIFERENTES (PRESCRITOS EN COMBINACIÓN FIJA O POR SEPARADO SEGÚN EL GRUPO DE INTERVENCIÓN O CONTROL Y UNO DE ELLOS ERA METFORMINA, SIENDO EL SEGUNDO O TERCER ADO A CRITERIO DEL INVESTIGADOR) Y DE CADA UNO DE ELLOS PODÍA ESTAR TOMANDO ENTRE 1 Y 3 DOSIS DIARIAS.</p> <p>4.- PACIENTES QUE OTORGARON SU CONSENTIMIENTO POR ESCRITO PARA SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.</p>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<p>1.- Mujeres embarazadas o lactantes;</p> <p>2.- Pacientes cuya situación patológica pueda interferir con el desarrollo del estudio (Ej: Incapacitado para tomar la medicación por si mismo, enfermedades terminales, demencia, etc);</p> <p>3.- Imposibilidad de otorgar su consentimiento informado.;</p> <p>4.- Pacientes participantes en otros estudios de investigación;</p> <p>5.- Pacientes que tengan un conviviente tomando el mismo antidiabético oral.</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Los pacientes deben cumplir los 4 criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, para su participación en el estudio.

Enfermedades concomitantes	SI	Otras enfermedades y Factores riesgo tromboembolicos
<p>1.- Dislipemia</p> <p>2.- HVI;</p> <p>3.- Microalbuminuria;</p> <p>4.- Ligeramente aumento de la creatinina plasmática (H: 1,3-1,5; M: 1,2-1,4 mg/dl).</p> <p>5.- Disminución de la tasa de filtración glomerular estimada por fórmula MDRD &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o del aclaramiento de creatinina estimado por fórmula de Cockcroft-Gault &lt; 60 ml/min.</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>6.- Retinopatía hipertensiva,</p> <p>7.- Antecedente familiar de IAM en varón menor de 55 años o mujer menor de 65 años;</p> <p>8.- Tabaquismo;</p> <p>9.- Ha padecido un ictus anteriormente;</p>
<p>Indique el número de enfermedades crónicas activas (incluida la DM) _____</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Indique el número de comprimidos que toma diariamente, incluido antidiabético _____</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ENVIAR ESTA HOJA AL CENTRO COORDINADOR, TRAS LA INCLUSIÓN DEL PACIENTE, EN SOBRE ADJUNTO  
FRANQUEADO

**PROGRAMACIÓN DE VISITAS Y EXPLORACIONES CLÍNICAS A REALIZAR**

	VISITA 0: Día 0	VISITA 1: 3 meses	VISITA FINAL: 6 meses
FECHA DE LA VISITA	__ / __ / ____ Día Mes Año	__ / __ / ____ Día Mes Año	__ / __ / ____ Día Mes Año
PAS 1 (mmHg)			
PAD 1 (mmHg)			
PAS 2 (mmHg)			
PAD 2 (mmHg)			
PESO (Kg.)			
TALLA (cm)			
PERÍMETRO CINTURA (cm)			
<b>Modificaciones del tratamiento antihipertensivo:</b>  Anote modificaciones de dosis o de antihipertensivos por VISITAS.  Si no anota nada, se asume que no modifica el tratamiento.			

El uso de MEMS es obligado. En caso de no ser usados los pacientes serán excluidos del estudio. Al final del seguimiento de cada paciente, recoja los MEMS y guárdelos. Cuando haya recogido todos los MEMS llame al centro Coordinador (658022077) para su recogida mediante mensajería. Los MEMS no usados, por no haber podido incluir los 3 pacientes o porque los pacientes hayan sido retirados precozmente, también deben devolverse al Centro Coordinador. Junto a los MEMS adjunte las hojas del CRD que falten por enviar. RECUERDE: Los MEMS son propiedad del equipo investigador, tienen un alto valor para la investigación, para su uso en próximos estudios, y un alto valor económico, por lo cual le rogamos los cuide, los recupere y los envíe.

## FORMULARIO DE REGISTRO Y NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA	CÓDIGO DE PROTOCOLO (promotor).....	Nº NOTIFICACIÓN (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

### INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="radio"/> HOMBRE <input type="radio"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).				8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE						

### II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL		19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="radio"/> SÍ <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="radio"/> SÍ <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> NO PROCEDE		

### III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL		22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

### IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR	
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

## FORMULARIO DE REGISTRO Y NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA

### INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para registrar las sospechas de reacciones adversas que ocurran con los medicamentos del estudio.
2. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

### INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el estudio El número de notificación del promotor es el que este utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
3. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
4. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un hospital de duración inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización. 5. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
6. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
7. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.
8. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
9. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.



# **12. APÉNDICES**

## **12.1 TABLAS**

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la DM según criterios de la ADA 2021.....	15
Tabla 2: Clasificación de la Fontaine en la arteriopatía periférica.....	18
Tabla 3: Objetivo de control de la HbA1c según diferentes edades.....	20
Tabla 4: Dosificación de los diferentes antidiabéticos no insulínicos.....	25
Tabla 5: Fármacos antidiabéticos recomendados según diferentes enfermedades concomitantes padecidas.....	27
Tabla 6: Recomendaciones farmacológicas según el nivel de HbA1c.....	28
Tabla 7: Indicación de insulinización en pacientes con DM2.....	29
Tabla 8: Tipos de insulinas.....	30
Tabla 9: Test de cumplimiento auto-comunicado mediante la metodología de Haynes-Sacket.....	40
Tabla 10: Reacciones adversas graves y retiradas en el estudio.....	77
Tabla 11: Análisis de las variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico.....	79
Tabla 12: Factores de riesgo cardiovascular padecidos (FRCV) y otras alteraciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular.....	80
Tabla 13: Parámetros Bioquímicos medidos inicial a los 6 y 12 meses.....	81
Tabla 14: Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), perímetro de cintura abdominal (PCA) y peso inicial, 6 y 12 meses.....	82
Tabla 15: Porcentajes de cumplimiento, según diferentes formas de cumplir.....	84
Tabla 16: Porcentajes de cumplidores, según diferentes formas de cumplir.....	85
Tabla 17: Porcentajes de cumplimiento y cumplidores de insulina a los 6 y 12 meses de forma global.....	86
Tabla 18: Análisis descriptivo y bivariante de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.....	88

Tabla 19: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.....	89
Tabla 20: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, por grupos de intervención.....	91
Tabla 21: Porcentajes de cumplimiento por grupos de intervención, según diferentes formas de cumplir, total a los 6 y 12 meses.....	92
Tabla 22: Porcentajes de cumplidores por grupos de intervención, según diferentes formas de cumplir, total a los 6 y 12 meses.....	93
Tabla 23: Porcentajes de cumplimiento y porcentaje de cumplidores de insulina por grupos de intervención, de forma total, a los 6 y 12 meses.....	94
Tabla 24. Magnitud del efecto de la Intervención.....	95
Tabla 25: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico.....	97
Tabla 26: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables bioquímicas o analíticas que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.....	98
Tabla 27: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.....	101
Tabla 28: Análisis multivariante tomando como variable dependiente cumplimiento/incumplimiento.....	102
Tabla 29: Análisis descriptivo y bivalente de diferentes variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico, entre cumplidores e incumplidores.....	103
Tabla 30: Porcentaje de presentación de los diferentes patrones de cumplimiento.....	104

## **12.2 FIGURAS**

Figura 1. Algoritmo de medición de la adherencia o cumplimiento terapéutico...44

Figura 2: Esquema general del estudio.....78