

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
Y CIFRAS DE HB1AC EN PACIENTES DIABÉTICOS PERTENECIENTES  
AL CLUB DE DIABETES DEL HOSPITAL GENERAL "ENRIQUE GARCÉS"  
DE QUITO EN EL AÑO 2014.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO

AUTOR: CAROLINA ANDREA URBINA CARRERA

DIRECTOR: DR. NELSON CEVALLOS SALAS

DIRECTORA METODOLÓGICA: DRA. MARÍA LUCILA CARRASCO  
GUERRA

QUITO 2015

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta investigación no solo representa el fin de un capítulo en mi vida, sino también el inicio de un viaje hace muchos años anhelado. Quiero sinceramente agradecer a las siguientes personas e instituciones, sin las cuales no hubiera podido realizar esta investigación y mucho menos convertir este asombroso sueño en realidad.

A la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y a todos sus docentes por el conocimiento y apoyo brindado a lo largo de estos años.

Al Dr. Nelson Cevallos Salas por aceptar dirigir esta tesis y ser un magnífico profesor que además de lo académico nos enseñó importantes lecciones de vida.

A la Dra. María Lucila Carrasco por su guía y ayuda para la realización de este trabajo.

Al Dr. Marco Antonio Pino, que con su carisma nos enseñó epidemiología, por la ayuda brindada en los momentos más necesarios.

Al Hospital General “Enrique Garcés” por abrirme sus puertas y permitirme realizar este estudio en sus instalaciones, especialmente al Dr. Byron Mendoza. A todos los pacientes del Club de Diabetes por su participación y colaboración.

A mi familia que siempre me apoyo y me impulsó a seguir mis sueños. A mis padres por enseñarme que la vida es para los valientes y estar a mi lado todas esas largas madrugadas de estudio. A mi hermana que sin dudarlo me llevó a los lugares más lejanos que esta loca carrera me permitió conocer. A mis amigas por estar a mi lado y siempre encontrar un momento para reír en medio del cansancio.

Carolina Urbina C.

## DEDICATORIA

A aquella mujer maravillosa, fuerte y valiente;  
Que luchó con los monstruos del armario,  
Que me protegió contra viento y marea,  
Que me consintió a cada instante,  
Que me dejó volar y aprender de las caídas,  
y sobre todo, que me enseñó a soñar  
y al mismo tiempo mantener los pies sobre la tierra.  
Porque sin ti, abuela querida, no sería la mujer que soy hoy.

Carolina Urbina C.

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	7
LISTA DE GRÁFICOS .....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT .....	11
1 INTRODUCCIÓN.....	12
2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	18
2.1 CONCEPTOS.....	18
2.1.1 DIABETES MELLITUS .....	18
2.1.2 ADHERENCIA.....	20
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	20
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL .....	20
2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA LOCAL .....	22
2.3 FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES MELLITUS .....	23
2.4 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.....	25
2.5 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C Y CONTROL METABÓLICO .....	26
2.6 TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS .....	30
2.6.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO .....	31
2.6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	32
2.7 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO .....	35
2.8 RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CONTROL METABÓLICO.....	39

2.9	TEST DE MORISKY-GREEN .....	44
2.10	RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA Y ESQUEMA TERAPÉUTICO .....	46
2.11	ADHERENCIA EN LA SALUD PÚBLICA .....	48
3	JUSTIFICACIÓN .....	51
4	OBJETIVOS .....	52
4.1	Objetivo General.....	52
4.2	Objetivos específicos.....	52
5	HIPÓTESIS .....	53
6	MATERIALES Y MÉTODOS.....	53
6.1	Tipo de estudio .....	53
6.2	Operacionalización de variables .....	54
6.3	Muestra .....	57
6.3.1	Criterios de inclusión .....	57
6.3.2	Criterios de exclusión .....	57
6.4	Recolección de información.....	58
6.4.1	Prueba piloto .....	58
6.4.2	Recolección de datos .....	58
6.4.3	Determinación de HbA1c.....	60
6.5	Plan de Análisis .....	61
6.6	Aspectos bioéticos.....	62
7	RESULTADOS .....	64
7.1	Descripción general de la muestra.....	64

7.1.1	Género .....	64
7.1.2	Edad.....	64
7.1.3	Nivel de instrucción .....	64
7.1.4	Índice de masa corporal .....	65
7.1.5	Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus .....	65
7.1.6	Esquema terapéutico de diabetes mellitus.....	66
7.1.7	Comorbilidades.....	67
7.1.8	Polifarmacia.....	68
7.2	Control metabólico.....	69
7.2.1	Relación entre control metabólico y características sociodemográficas 69	
7.2.2	Relación entre control metabólico y características clínicas .....	69
7.2.3	Relación entre control metabólico y características de diabetes mellitus 71	
7.3	Adherencia al tratamiento farmacológico.....	71
7.3.1	Relación entre adherencia y características sociodemográficas .....	73
7.3.2	Relación entre adherencia y características de diabetes mellitus .....	75
7.3.3	Relación entre adherencia, comorbilidades y polifarmacia .....	77
7.4	Relación entre adherencia y control metabólico.....	79
7.5	Regresión lineal .....	81
8	DISCUSIÓN.....	83
9	CONCLUSIONES .....	103

10	RECOMENDACIONES .....	105
11	ANEXOS.....	107
11.1	ANEXO 1.....	107
11.2	ANEXO 2.....	108
12	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	111

## LISTA DE TABLAS

Tabla No. 1: Distribución de la población según estado nutricional. HEG, 2014 .....	65
Tabla No. 2: Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. HEG, 2014 .....	66
Tabla No. 3: Presencia de comorbilidades dentro de población. HEG,2014 .....	67
Tabla No. 4: Valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados por características sociodemográficas. HEG, 2014 .....	70
Tabla No. 5: Valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados por características clínicas. HEG, 2014.....	70
Tabla No. 6: Distribución de la población según grado de adherencia medido por test de Morisky-Green. HEG, 2014.....	72
Tabla No. 7: Relación entre las variables sociodemográficas y la adherencia. HEG, 2014.....	74
Tabla No. 8: Relación entre variables específicas de diabetes y adherencia. HEG,2014.....	76
Tabla No. 9: Relación entre variables perturbadoras y adherencia. HEG, 2014.....	78
Tabla No. 10: Diferencias entre valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados según adherencia estratificado por esquema terapéutico. HEG, 2014.....	81
Tabla No. 11: Factores relacionados con el adecuado control metabólico. HEG, 2014 .....	82

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico No. 1: Distribución de la población según esquema terapéutico administrado para diabetes mellitus tipo 2. HEG, 2014.....	66
Gráfico No. 2: Tratamiento farmacológico de comorbilidades. HEG, 2014.....	68
Gráfico No. 3: Promedio de HbA1c de los pacientes según esquema terapéutico. HEG, 2014.....	72
Gráfico No. 4: Causas de no adherencia dentro de la población. HEG,2014 .....	73
Gráfico No. 5: Distribución del estado nutricional según nivel de adherencia. HEG, 2014. ....	75
Gráfico No. 6: Distribución del esquema terapéutico según nivel de adherencia. HEG, 2014.....	77
Gráfico No. 7: Distribución del nivel de adherencia según el número de comorbilidades. HEG, 2014 .....	79
Gráfico No. 8: Promedio de HbA1c de los pacientes según adherencia. HEG, 2014 .....	80

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial que sin un adecuado control presenta un considerable número de complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente. La adherencia al tratamiento es un pilar fundamental para que éste sea efectivo y logre su acometido, siendo, la adherencia; especialmente baja en las patologías crónicas como la diabetes. **Objetivo:** Determinar el porcentaje de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos y su relación con el control metabólico. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con 84 pacientes pertenecientes al club de diabetes del Hospital General "Enrique Garcés". Se entrevistó a los pacientes utilizando un instrumento constituido por datos de filiación, test de Morisky-Green, comorbilidades, polifarmacia y se obtuvo los valores de HbA1c de su historia clínica previo a la firma de un consentimiento informado. **Resultados:** El 67,86% (n=57) de los participantes presentaron mala adherencia al tratamiento farmacológico y el promedio de HbA1c en la muestra fue  $8,05 \pm 1,21\%$ . De los 27 pacientes adherentes el promedio de HbA1c fue de  $7,54\%$  ( $\pm 1,11$ ), mientras que los pacientes con inadecuada adherencia (n=57) presentaron un promedio de  $8,29\%$  ( $\pm 1,19$ ). Las diferencias entre estos dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p=0,007$ ). Se encontró que esta relación entre adecuada adherencia y cifras de HbA1c fue estadísticamente significativa para pacientes que reciben antidiabéticos orales ( $p=0,007$ ), más no insulina ( $p=0,5$ ). **Conclusiones:** La adherencia al tratamiento farmacológico demuestra un efecto positivo sobre el control metabólico, especialmente en los pacientes que sólo reciben antidiabéticos orales. La identificación de la falta de adherencia y la causa

de la misma son de gran importancia para mejorar los resultados del tratamiento de la diabetes, por lo que se debería implementar en la práctica clínica diaria.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is one of the most prevalent chronic diseases worldwide, without adequate control develops significant complications that affect patients quality of life. Adherence is fundamental to achieve treatment goals and has a particular low rate in chronic diseases such as diabetes. **Objective:** Determine the percentage of adherence to drug therapy in diabetic patients and its association with metabolic control. **Methods:** A descriptive cross-sectional study with 84 patients attending to the Diabetes Club of "Enrique Garcés" General Hospital was performed. We interviewed patients using an instrument consisting of personal data, Morisky-Green test, comorbidities, polypharmacy and obtained HbA1c values of the medical records. Participating patients had to sign an informed consent beforehand. **Results:** The 67,86% of participants had poor adherence to drug therapy and mean HbA1c was  $8,05 \pm 1,21\%$ . The average HbA1c between compliant patients was  $7,54\%(\pm 1,11)$  in contrast to nonadherent patients  $8,29\%(\pm 1,19)$ . The difference between the means of HbA1c were statistically significant ( $p=0,007$ ). We found that this association was statistically significant for the group of patients receiving oral hypoglycemic agents but not for the insulin group ( $p=0,02$  vs  $p=0,22$ ). **Conclusions:** Adherence to pharmacological treatment shows a positive effect on metabolic control, especially in patients receiving oral hypoglycemic agents exclusively. Nonadherence acknowledgement and identification of its reason have great importance for improving treatment outcomes in diabetes, so it should be implemented in daily clinical practice.

## 1 INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado cuatro enfermedades no transmisibles prioritarias a nivel mundial, una de ellas es la diabetes mellitus. Éste es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia como resultado de la falta de producción pancreática de insulina en el tipo 1 o de una cantidad insuficiente de la hormona y resistencia a la misma en el tipo 2 (1).

La diabetes es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó en 2011 que a nivel mundial existían 366 millones de pacientes con diabetes y otros 280 millones de personas en riesgo de desarrollarla. Además, cada año fallecen 4 millones de personas por esta enfermedad. Se calcula que si no se logra detenerla habrá 552 millones de personas viviendo con diabetes para el 2030 por lo que es vital la implementación de proyectos de salud pública para su prevención, detección y tratamiento oportuno (1). En Latinoamérica el panorama es el mismo. Existen 15 millones de personas con diabetes y se espera un incremento de 5 millones en 10 años (2).

En Ecuador la diabetes, igual que a nivel mundial, ha sido una de las diez primeras causas de morbilidad y mortalidad en los últimos años (3). Para el año 2012 la diabetes presentó una tasa de mortalidad de 29,83 por 100.000 habitantes, siendo la segunda causa de muerte a nivel nacional (7,29%) tras las enfermedades hipertensivas (8,45%). Si se analizan las cifras por género se observa que las mujeres presentan una mayor tasa de mortalidad que los hombres (32,10 vs 27,52). De igual manera el mayor número de defunciones, identificadas por código CIE-10 como E10 a E14, se dan dentro del grupo etario de mayores de 65 años (67,45%). Del número total de defunciones por diabetes mellitus, el 13% corresponde a la provincia de Pichincha y 86% a la zona urbana de la provincia donde se encuentra

ubicada la ciudad de Quito (4). Sin duda la diabetes se ha convertido una enfermedad de suma importancia dentro de la salud pública del país. Para el año 2013 la diabetes se convirtió en la principal causa de muerte a nivel nacional, correspondiendo al 7,44% del total de las causas de muerte y su tasa de mortalidad se incrementó a 29,76. Las tasas de mortalidad por género mantienen su relación, siendo más alta en la población femenina. Es importante señalar que la diabetes mellitus es la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres, tras los accidentes de transporte terrestre, y de las enfermedades cardiovasculares es la que mayor letalidad presenta a nivel nacional (5).

Esta patología es una de las enfermedades que mayor cantidad de consultas y egresos hospitalarios genera dentro de los indicadores de salud a nivel nacional (3). Los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) revelan que durante el año 2012 se registraron 19180 egresos hospitalarios por diabetes mellitus a nivel nacional, siendo el 56,84% mujeres y 43,16% hombres. El 42,95% de los registros corresponde a personas mayores de 65 años. Cifras que se correlacionan con los datos de mortalidad nacional. Igualmente se conoce que la tasa de letalidad por 100 egresos para el año 2012 fue de 3,24 y el promedio de estadía hospitalaria es de 7 a 9 días (6).

La diabetes mellitus es una patología con grandes repercusiones dentro del organismo. Dentro de sus principales complicaciones se encuentran las de carácter microvascular, como la retinopatía y nefropatía, y las macrovasculares comprendidas por coronariopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral (7). El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) fue uno de los primeros en señalar la relación entre un adecuado control metabólico y la disminución de las tasas de complicaciones microvasculares y

neuropáticas. También se asocia con un inicio más tardío o menor desarrollo de las mismas (8). La evidencia indica que para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes es necesario un adecuado control metabólico. Para esto se han determinado metas en el tratamiento de la diabetes, siendo una de éstas hemoglobina glucosilada estable A1c (HbA1c) menor o igual a 7% (9). Esta medida es útil como indicador de glicemia promedio por lo que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó una tabla de equivalencia entre HbA1c y glicemia promedio durante 24 horas demostrando que un valor de 7% equivaldría a una glicemia de 170mg/dl y que por cada punto porcentual que se incremente la HbA1c la glicemia referencial se incrementa en 35mg/dl (2). La medición de HbA1c ha demostrado tener una gran importancia en el manejo y control de la diabetes. En el estudio UKPDS se demostró que por la disminución de cada punto porcentual se reduce en un 35% el riesgo de complicaciones microvasculares, en un 25% las muertes relacionadas a diabetes y en un 18% los infartos de miocardio (10).

La HbA1c es un indicador del efecto de glucosilación y daño endotelial al ser una hemoproteína que se genera cuando carbohidratos libres se unen a cadenas carbonadas y hemoglobina en la sangre. La glucosa permanece estable en este complejo hasta que se da la destrucción del eritrocito tras 120 días de vida media. Se ha determinado que su valor total corresponde al 50% formada en el último mes, 25% penúltimo mes y 25% en el antepenúltimo (11). Es importante conocer que el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) midió HbA1c por cromatografía líquida de alta presión por lo que éste método es el de referencia, si bien en la actualidad hay métodos más sencillos para su determinación, estos deben ser calibrados con el DCCT (2).

Uno de los principales problemas para alcanzar las metas de control metabólico es la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico. La adherencia se define como el grado en que la conducta de una persona respecto a la terapéutica se corresponde con las indicaciones de los servidores de salud (12). La adherencia en el tratamiento de patologías crónicas es inferior a la de procesos agudos, alcanzando apenas el 50% en los países desarrollados. Igualmente se ha determinado que el beneficio completo que presentan los fármacos se alcanza si son utilizados de una manera adecuada, es decir, apegándose lo más posible a las indicaciones (13). Se ha propuesto que el fracaso para obtener un buen control metabólico se debe a la falta de adherencia, por lo que se debe enfatizar en su importancia antes de realizar cambios en el esquema terapéutico (14). El estudio *Cost of Diabetes in Europe- type 2* (CODE-2) evidencia que una pobre adherencia a los estándares de atención propuestos por las guías internacionales de manejo de la diabetes es la principal causa de desarrollo de complicaciones y los costos que esto conlleva (12). Se ha encontrado que pacientes con falta de adherencia tienen tasas de mortalidad más altas, al igual que las tasas de hospitalización (30% vs 13%) en comparación con los pacientes cumplidores (15,16).

A nivel mundial el manejo de la diabetes y sus complicaciones generó un gasto sanitario de 548 billones de dólares en el año 2013, lo que representa en promedio a 1437 dólares por persona. Se espera que para el año 2035 ascienda hasta 627 billones. Si bien estas son las cifras globales se debe recordar las grandes diferencias en la inversión en salud que existe entre las diferentes regiones del planeta. Apenas el 20% de este gasto se lo realizó en los países con bajos a medianos ingresos. Esto resulta alarmante ya que se estima que el 80% de la población con diabetes vive en estos países. Las diferencias son abismales, mientras en países de grandes ingresos se gasta en tratamiento alrededor de 5621

dólares por persona, en los países de los quintiles inferiores son apenas 356 dólares (17).

Los gastos generados por la diabetes se duplican o triplican una vez que se desarrollan complicaciones, ya sean micro- o macrovasculares. Hay que tener en cuenta que dentro del gasto general en esta patología el 30 a 65% corresponde al manejo hospitalario y éste muchas veces se origina por complicaciones prevenibles. Si se comparan los costos del tratamiento de pacientes con adecuado control es entre tres y cuatro veces menor que los pacientes con un pobre control metabólico. Además se debe considerar los costos indirectos de la diabetes, ya que genera pérdida de la productividad (permisos por salud o limitación para realizar ciertas actividades), jubilación temprana y muertes prematuras. Todo esto tiene casi la misma magnitud que los costos directos (12).

En Latinoamérica se estima que el 8% de la población adulta presenta diabetes y el gasto por persona calculado en la región es de 1155 dólares. Si bien Ecuador no es el país que mayor prevalencia o mortalidad presenta, si se ve afectado por esta enfermedad. El gasto en el tratamiento se calcula para nuestro país en 562 dólares por persona, muy por debajo del promedio en la región de América del Sur y Central (17).

Un paciente diabético tiene un alto riesgo de desarrollar una o varias complicaciones micro- o macrovasculares que alteran su estilo de vida y puede ser mortal. En sí la prevalencia de diabetes a nivel nacional es baja comparada con países de nuestra región, al llegar apenas al 2.7%. Aunque hay que considerar el posible subregistro de casos y falta de diagnóstico, si bien no hay estudios que investiguen este problema en el entorno ecuatoriano. Pero lo más alarmante es que la población más afectada es la adulta mayor y ésta a su vez es la que mayores

comorbilidades presenta (3). La diabetes mellitus debido a sus complicaciones puede llegar a ser una enfermedad limitante y disminuye la capacidad de valerse por sí mismos. Esta patología requiere un aproximamiento desde diferentes ángulos para su adecuado manejo. Se habla de un equipo de trabajo conformado por personal médico, enfermero, psicólogo, nutricionista y el apoyo de trabajo social (1). Debido al incremento de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus en la consulta externa y la necesidad de una adecuada orientación e intervención en su manejo se plantea la creación de un Club de Diabetes como estrategia para un tratamiento integral. Los pacientes del Hospital General "Enrique Garcés" con el apoyo del personal del mismo fundaron hace 12 años el Club de Diabetes y crearon la Asociación de pacientes diabéticos en el año 2006. El principal objetivo de esta agrupación es procurar y mejorar la calidad de vida, el bienestar físico, psicológico y social de sus participantes. En la actualidad cuenta con alrededor de 200 afiliados que se reúnen todos los días viernes en el hospital para participar en diversas actividades de educación continua y tratamiento integral como charlas sobre su enfermedad, nutrición, actividades físicas como danza y recibir apoyo emocional y psicológico.

## **2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 CONCEPTOS**

#### **2.1.1 DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus se ha convertido sin duda alguna en una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el siglo XXI. Fue por primera vez identificada hace más de 3500 años por los antiguos egipcios y recibió su nombre por Aretheus (80 a 138 aC) debido al sabor dulce que presentaba la orina de estos pacientes. Si bien era conocida por esto y la pérdida de peso que conllevaba, recién a inicios del siglo XX se determinó la deficiencia de un compuesto al que se le denominó insulina del latín insula, haciendo referencia a isla o islote en el páncreas (18).

Se trata de un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas que cursan con hiperglicemia y trastorno del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Esto se debe a la disminución en la secreción pancreática de insulina o a la alteración en la acción de esta hormona en tejidos periféricos (8,19). Hay que recordar que la insulina es una hormona producida en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Ésta es una hormona polipeptídica con acción anabolizante que permite la entrada de glucosa a las células, sustrato esencial para que se desarrollen los procesos de síntesis con gasto de energía mediante la producción de adenosin trifosfato (ATP) (8).

En la actualidad se puede clasificar la diabetes en cuatro grandes categorías. Primero tenemos la diabetes tipo 1 que se debe fundamentalmente a la destrucción de las células beta pancreáticas lo que lleva a una deficiencia absoluta de insulina. Este tipo de diabetes apenas corresponde al 5 a 10% de los casos de diabetes a nivel mundial. La etiología más frecuente es la destrucción celular autoinmune que

posee múltiples predisposiciones genéticas al igual que factores ambientales que lo desencadenan. En algunos casos no se ha podido evidenciar un trasfondo autoinmune y se denomina diabetes idiopática. Estos pacientes se caracterizan por una insulinopenia permanente y ser propensos a la cetoacidosis. Se ha demostrado que esta clase de diabetes es hereditaria (20).

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente (90-95%) y se debe a un defecto en la secreción de insulina y a la resistencia periférica a la misma. Se caracteriza por ser de inicio más tardío que la diabetes tipo 1 y abarca a los pacientes con resistencia a la insulina y deficiencia relativa progresiva de secreción de insulina por lo que no requieren tratamiento sustitutivo con insulina de inicio. Algo muy característico de este tipo de diabetes es su asociación con la obesidad, principalmente con grasa abdominal. Lastimosamente muchos pacientes no son diagnosticados en etapas tempranas sino hasta que ya presentan complicaciones por el estado hiperglicémico que mantienen. Éstas pueden ser de tipo micro o macrovascular (8,20).

Si bien los dos primeros tipos son los más conocidos y estudiados se debe tener en cuenta que una tercera clasificación engloba a tipos de diabetes originadas por diferentes causas. Ejemplos de esto son enfermedades exócrinas del páncreas como fibrosis quística, daños inducidos por drogas o infecciones y defectos genéticos que alteran la función de la insulina. Es importante mencionar la diabetes tipo MODY por sus siglas en inglés (*Maturity-onset diabetes of the young*) que se caracteriza por diversos defectos monogénicos que afectan directamente en la adecuada función de la célula beta provocando una alteración en la secreción de insulina. Llevan este nombre debido a que presentan hiperglicemia que inicia

alrededor de los 20-25 años. Por último tenemos la diabetes gestacional que se diagnostica exclusivamente en la mujer durante su embarazo (8,20).

### **2.1.2 ADHERENCIA**

Adherencia en el ámbito de la terapéutica se refiere a la medida en la cual el comportamiento del paciente se corresponde con las recomendaciones o indicaciones del personal de salud. Engloba cambios de estilo de vida, seguimiento de dieta y prescripción de fármacos (12). Si nos enfocamos a la adherencia al tratamiento farmacológico se define como el grado en que los pacientes toman sus medicamentos como fueron prescritos. Por lo general se suele reportar el porcentaje de las dosis tomadas en base a las prescritas durante un periodo de tiempo determinado. En este punto es importante recalcar que la adherencia en patologías agudas es mayor que en enfermedades crónicas. Por esto se usa el término de persistencia para describir el grado con el cual el paciente continúa con el tratamiento instaurado a lo largo del tiempo. Se conoce que la persistencia baja después de los primeros seis meses de tratamiento (13).

## **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

### **2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL**

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas que ha llegado a niveles de crisis, al punto de considerarla una epidemia del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud la identificó como una de las cuatro enfermedades no transmisibles prioritarias, conjuntamente con la enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad respiratoria crónica. En el año 2011, 366 millones de personas

convivían con esta enfermedad y 280 millones están en riesgo de desarrollarla sino realizan cambios en su estilo de vida. Además se conoce que tres de cada cuatro pacientes viven en países de ingresos medios y bajos (1).

La diabetes mellitus figura entre las primeras causas de morbilidad y las cifras que alcanza con el pasar de los años son impactantes. Si no se logra hacer cambios significativos en su prevención se estima que habrá 552 millones de personas con diabetes para el año 2030 y 398 millones más en riesgo de padecerla. Esta es una enfermedad frecuente con una gran afectación de la calidad de vida de los pacientes (1, 17). Se encuentra entre las diez primeras causas de discapacidad a nivel mundial debido a sus múltiples complicaciones que pueden llegar a ser letales; como infarto de miocardio, insuficiencia renal, amputación no traumática de miembros inferiores y ceguera. Además es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular que lleva a una muerte temprana (21). Las muertes por diabetes corresponden al 8.4% entre todas las causas de mortalidad entre personas de 20 y 79 años. Se estima que cada año más de cuatro millones de diabéticos mueren a causa de ésta, lo que significa que cada siete segundos una persona muere por diabetes en el mundo (1,17).

La *International Diabetes Federation* (IDF) publicó en el año 2013 que en la región de América Central y del Sur existen 25 millones de personas con diabetes, de las cuales el 27.4% no ha sido diagnosticado. Hay que tener en cuenta que esta región está compuesta por 20 países en transición económica o denominados en vías de desarrollo (17). El mismo año la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó que alrededor de 15 millones de personas viven con diabetes en la región, un número mucho menor que el presentado por la IDF. Si bien lo que no discrepan es que la prevalencia regional es alrededor del 7-8% de la población adulta (2).

Pero países como Chile (12.32%), República Dominicana (10.74%) y El Salvador (10.55%) son los que mayor prevalencia nacional presentan. Igualmente se espera que la prevalencia se incremente en un 60% para el año 2035 (17). Otro punto importante es que la prevalencia a nivel urbano difiere del rural, donde apenas es del 1 al 2% (2). Los países que mayor número de pacientes diabéticos presentan son Brasil (11.9 millones), Colombia (2.1 millones) y Argentina (1.6 millones) y son justamente estos los que mayor número de muertes relacionadas a diabetes reportan. Alrededor del 56% de las muertes suceden en personas mayores de 60 años y se evidencia una ligera diferencia a favor de los hombres (17).

## **2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA LOCAL**

La *International Diabetes Federation* (IDF) reportó que la prevalencia nacional estimada de diabetes es del 5.71%, un poco menor comparada a la de la región. Además indicó que se produjeron alrededor de cuatro millones y medio de muertes relacionadas con la diabetes dentro de la población adulta (17).

Durante muchos años no se contaba con la información epidemiológica de la diabetes en nuestro país, por lo que se utilizaba aproximaciones o proyecciones en base a resultados internacionales. Si bien ya se conocía que la diabetes mellitus, junto a la dislipidemia e hipertensión arterial, son las enfermedades que mayor cantidad de consultas y egresos hospitalarios reportan a nivel nacional. Igualmente según datos del INEC 2011 la diabetes es una de las diez primeras causas de mortalidad y morbilidad. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador (ENSANUT) realizada entre 2011 y 2013 es una de las fuentes que mayor información proporciona sobre la situación de la diabetes en nuestro país. Directamente no se registró el diagnóstico de diabetes sino que se midió los niveles de glicemia por lo que pacientes bajo tratamiento con normoglucesmia no fueron

contabilizados pudiendo esto llevar a la subestimación de su epidemiología. La prevalencia nacional es de 2.7%, si bien se observan valores más altos en la población mayor de 50 años (10.3%). Al igual que los resultados regionales se evidencia que la prevalencia rural (1.6%) es menor que la urbana (3.2%). Es importante resaltar que Quito (4.8%) y la costa urbana (3.8%) son las zonas que mayor prevalencia de hiperglicemia presentan. Otro punto muy importante es que se encontró que la prevalencia de resistencia a la insulina en personas normoglucémicas es de 38.4% y la prevalencia de síndrome metabólico es de 27.7% (3). Ésta población se encuentra en riesgo de desarrollar diabetes por lo que la importancia de la misma cobra un rol protagónico en la salud nacional.

### **2.3 FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus está caracterizada por la presencia de hiperglicemia crónica debido a una secreción inadecuada de insulina o a una resistencia a su acción a nivel periférico; pero en verdad son varios los factores que contribuyen a su desarrollo. A menudo coexisten estos dos fenómenos en el paciente y no se puede determinar cuál de estos trastornos es la principal causa de la hiperglucemia (20, 21). Se ha planteado que en la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 la resistencia a la insulina es el primer suceso y puede anteceder entre 10 y 15 años a la disfunción celular a nivel pancreático, incluso considerada como predictor de desarrollo de diabetes. Se ha observado en la resistencia a la insulina una desfosforilación de las proteínas IRS (*Insulin Receptor Substrate*) que conduce a la inhibición de las acciones de la insulina a nivel celular (22). En sí se manifiesta como una disminución en el consumo de glucosa a nivel del músculo y tejido adiposo y una inadecuada respuesta hepática a la insulina para la supresión de la

producción de glucosa (21). En estos casos los niveles de glicemia se mantienen dentro de rangos gracias a la mayor secreción de insulina. Con el tiempo el número de células beta disminuye, al igual que su capacidad secretoria por lo que los niveles de insulina descienden. El daño de las células beta se debe a la gluco- y lipotoxicidad, ya que permanecen expuestas de manera crónica a niveles elevados de estos compuestos. La hiperglicemia incrementa la producción de radicales libres de oxígeno a nivel de las células beta pancreáticas, que no logra ser contrarrestada por los mecanismos fisiológicos de depuración. Son los radicales libres los que generan daño celular y además incrementan la actividad de TNF $\alpha$  promoviendo así la apoptosis. Otro mecanismo es la reducción de los promotores del gen de insulina causado por los niveles elevados de glucosa. La lipotoxicidad se debe al incremento de los ácidos grasos libres. Estos contribuyen a la resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular promoviendo la utilización de lípidos para la obtención de energía celular. Además los ácidos grasos inhiben la secreción de insulina y generan apoptosis de las células beta pancreáticas (22).

Otros factores que intervienen son la edad avanzada, fibras amiloide en los islotes de Langerhans y la hipersecreción de insulina crónica (21). También se ha demostrado que existe una alteración en la secreción de las células alfa, esto quiere decir que existe un aumento en los niveles de glucagón de manera basal y una supresión postprandial anormal de la misma. Esto genera un desbalance en la secreción insulina/glucagón, responsable del aumento de la producción hepática de glucosa que se refleja como hiperglicemia en ayunas (22).

La hiperglicemia genera los principales síntomas que son poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa. Pero la enfermedad lo que genera a largo plazo son complicaciones micro- y macrovasculares que llegan a ser

incapacitantes (20). La microangiopatía diabética sería la responsable de las complicaciones microvasculares. Se produce un engrosamiento de las membranas basales capilares que induce una angiopatía oclusiva y lleva a la hipoxia y daño tisular a nivel de los órganos diana (11). Dentro de las complicaciones microvasculares se encuentra la retinopatía que puede degenerar en ceguera y la nefropatía que lleva a insuficiencia renal crónica. Además se produce neuropatía que puede ser autonómica explicando los síntomas genitourinarios, gastrointestinales y cardiovasculares. También puede ser periférica que conlleva un riesgo elevado de úlceras, amputaciones y artropatía de Charcot (19,20).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular y dentro de sus principales complicaciones macrovasculares se encuentra la coronariopatía, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular (20).

## **2.4 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS**

En la actualidad para el diagnóstico de diabetes mellitus se siguen los criterios publicados por la *American Diabetes Association* (ADA) que guardan relación con las recomendaciones de las entidades internacionales dedicadas a la diabetes. Se toma en cuenta parámetros de laboratorio como son la glicemia en ayunas  $\geq 126\text{mg/dL}$ , prueba de tolerancia oral a la glucosa (75gr) en dos horas  $\geq 200\text{mg/dL}$  o hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  (8,20).

Dentro de los criterios de diagnóstico se tiene el concepto de prediabetes, que son la población que no presenta niveles normales de glicemia pero que tampoco son lo suficientemente elevados para ser considerados de entrada como diabetes. Estos pacientes tienen un riesgo del 25 al 40% de desarrollar diabetes dentro de 5 años.

Primero tenemos la alteración de glucosa en ayunas que se define por glicemia basal de 100 a 125mg/dL. Segundo está la alteración de la tolerancia a la glucosa con una prueba que valora glicemia 2 horas tras una carga oral en valores de 140 a 199mg/dL (8,20).

## **2.5 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C Y CONTROL METABÓLICO**

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) define la hemoglobina glicada como un grupo de sustancias que se forman al reaccionar la hemoglobina A con azúcares presentes en el torrente sanguíneo. Hay que tener en cuenta que la hemoglobina A constituye el 97% de la hemoglobina en el adulto. La glucosa ingresa al eritrocito proporcionalmente a su concentración en el torrente sanguíneo y es incorporada a su estructura molecular. Mediante procesos de glicación una parte de la hemoglobina A se convierte en hemoglobina A1. Existen subtipos (a,b,c) según el azúcar que se incorpore y la HbA1c es la principal ya que representa el 80% de la HbA1. Al final del proceso se obtiene una hemoglobina glicada que ha sido sometida a este proceso alrededor de 120 días. Se ha informado que el 50% del valor medido corresponde a la HbA1c formada durante el último mes, el 25% al mes previo y el otro 25% a los dos meses previos a estos (11).

La HbA1c ha tomado mayor importancia desde que se la consideró en 2009 como un criterio diagnóstico por parte del Comité Internacional de Expertos y se la incorporó en 2010 en los estándares de cuidado publicados por la *American Diabetes Association* (11). La importancia de la determinación de HbA1c deriva de los hallazgos de estudios como UKPDS que mostraron una relación lineal entre la

misma con el riesgo de complicaciones, por lo que dentro de las guías de manejo es mandatorio sus determinaciones cada tres o cuatro meses para conocer el control de glicemia que presenta el paciente (2). Si bien el estudio UKPDS fue uno de los primeros en demostrar esta relación otros estudios como *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) y *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) validan estos hallazgos (9). Es en base a todos estos estudios que se conoce que el descenso de cada punto porcentual de HbA1c disminuye en 25% las muertes relacionadas a diabetes, en 18% los infartos agudos de miocardio y lo más importante se reduce en un 35% el riesgo de complicaciones microvasculares que deterioran gravemente la calidad de vida de los pacientes (10).

Antes de que se establezca la medición HbA1c como un método confiable diversos estudios habían demostrado la variabilidad de resultados entre diferentes laboratorios por lo que no se recomendaba su uso. La IFCC estableció un comité para la estandarización de la medición de HbA1c. Ahora se cuenta con un método de referencia internacional, al igual que se han validado diversos métodos y laboratorios con el fin de estandarizar la prueba. Para la realización del estudio de HbA1c se debe contar con un método registrado en el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado según los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Además de ser un criterio diagnóstico es también un referente para el control metabólico. Se ha difundido su uso al representar el estado hiperglicémico de manera longitudinal. Eso se debe a que los procesos de glicación no enzimáticos son irreversibles y se realizan durante toda la vida media de un eritrocito (120 días) (11,20).

El método utilizado en el DCCT fue la cromatografía líquida de alta eficiencia de intercambio iónico por lo que se lo considera el patrón de oro al momento de evaluar otros métodos. Sin duda al ser este un método caro por el equipo y técnica que se utiliza se necesitan métodos más accesibles a nivel mundial. Los métodos inmunológicos han probado ser una buena alternativa. Se basan en la reacción de anticuerpos contra una secuencia específica de la fracción N-terminal de la hemoglobina glicada por lo que son específicos para HbA1c. La determinación por inmunturbidimetría es la técnica con la cual se mide la hemoglobina total y HbA1c. Al hemolizar la muestra y agregar los anticuerpos específicos se procede a cuantificar la turbidez de la suspensión que se obtiene. Básicamente se entiende que a mayor aglutinación, mayor cantidad de anticuerpos libres hay y una menor concentración de HbA1c se evidencia (11).

La hemoglobina glicada presenta ciertas ventajas frente a la glicemia basal ya que no se ve alterada por el ayuno, infecciones, estrés u otros factores que pueden influir sobre la glicemia en ayunas (20). Pero si existen condiciones que pueden alterar su resultado. Cualquier patología que disminuya la vida media de los eritrocitos, como policitemia rubra vera, pueden ocasionar resultados más bajos de manera errónea (9). Otro problema representan las hemoglobinopatías, principalmente las que no poseen cadenas  $\beta$  (S, C). Además fármacos como la aspirina, vitamina C y antiretrovirales pueden reducir falsamente los valores de HbA1c. La presencia de metahemoglobina o hipertrigliceridemia tendrían el mismo efecto. Al contrario cuando la vida media de los eritrocitos se extiende se incrementan los niveles de HbA1c. Ejemplos de esto son las deficiencias de vitamina B12 o hierro. Fármacos como eritropoyetina, opiáceos y drogas de abuso aumentan la HbA1c también. Es importante tener en cuenta que pacientes con falla renal crónica presentan un aumento de la glicación así que generan cifras elevadas

falsamente. Además la hiperbilirrubinemia y consumo crónico de alcohol forman acetaldehído que aumentan artificialmente el porcentaje de HbA1c. Todas estas condiciones se tienen que tener en cuenta al momento de solicitar la valoración de HbA1c de un paciente para poder interpretarla de manera adecuada (11,19).

Las recomendaciones de IDF sobre el control metabólico es mantener valores de HbA1c debajo de 7% para minimizar el riesgo de complicaciones. Se nos recuerda que esta meta se debe individualizar con cada paciente ya que si se puede alcanzar valores menores de manera segura y fácil se debería considerarlo. Por otro lado; si un paciente es adulto mayor, presenta comorbilidades o episodios de hipoglicemia se deberá mantener niveles más altos. Siempre se debe balancear los beneficios, seguridad y tolerabilidad para establecer una meta ideal para cada paciente (9). Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT han determinado que un control metabólico estricto en pacientes de edad media (alrededor de los 60 años) con diabetes de larga duración (<10 años) y comorbilidad asociada no reduce la morbimortalidad cardiovascular sino que puede llevar a que se presenten más episodios de hipoglicemia y las complicaciones que esto conlleva. Por esto se plantea que un objetivo terapéutico adecuado para pacientes adultos mayores con buena capacidad funcional, comorbilidad limitada y esperanza de vida  $\geq 5$  años es un valor de HbA1c entre 7 y 7,5% (23,24). Mientras que para pacientes con esperanza de vida limitada, incapacidad funcional y comorbilidad severa se puede plantear una meta de HbA1c entre 7,6 y 8,5%. Estos pacientes son considerados frágiles y no se benefician de un tratamiento más riguroso ya que presentan un mayor riesgo de hipoglicemia. En estos casos se da prioridad al control de síntomas y a evitar una descompensación metabólica (24).

Los niveles de HbA1c sirven para orientar la terapéutica ya que si se evidencia valores sobre la meta por dos ocasiones seguidas se deberá considerar analizar y modificar el tratamiento empleado hasta el momento (9). Algo importante en el control metabólico es que el paciente comprenda su estado. Es por esto que se ha planteado presentar los resultados de HbA1c en forma de glicemia promedio, que son valores que el paciente está habituado a manejar al realizarse controles de glicemia capilar (25). Para esto se ha correlacionado con el promedio de glicemias medidas durante 24 horas y sus equivalencias aproximadas. En base a esto un valor de 6% corresponde a una glicemia de 135mg/dL y por cada punto porcentual que ésta se incrementa la glicemia correspondiente aumenta en 35mg/dL (2). El estudio *A1c Derived Average Glucose (ADAG)* definió la relación matemática entre los niveles de HbA1c y glucosa promedio tras realizar mediciones seriadas de glicemia basal y al azar durante tres meses. En este estudio se plantea que un valor de HbA1c 6% es equivalente a una glicemia de 126mg/dL, valor inferior al reportado por ALAD (25).

## **2.6 TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS**

El tratamiento de esta patología debe ser integral y se debe enfocar en proveer una mejor calidad de vida al paciente. Para poder mantener un adecuado control metabólico se debe emplear un enfoque multidisciplinario y de esta manera prevenir las complicaciones agudas y crónicas. Un rol protagónico lo tiene el propio paciente al ser él el que de forma activa participa en los objetivos de su tratamiento. Es por esto que la educación médica ha pasado a ser una herramienta muy útil al incorporar al paciente informado en la toma de decisiones y fomentar una participación activa para mejorar la adherencia a la terapéutica (26).

### **2.6.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

Uno de los principales pilares del tratamiento de la diabetes son los cambios de estilo de vida que incluyen modificaciones en la dieta, ejercicio regular, no fumar y pérdida de peso. Sin duda este es el primer paso en el manejo de la diabetes (9).

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con obesidad, por lo que una de las principales recomendaciones es la pérdida de peso. Se pueden mejorar los niveles de glicemia, tensión arterial y dislipidemia. Para esto se recomienda una dieta balanceada con un aporte calórico adecuado según el peso ideal para el paciente. Además se recomienda que la ingesta de sodio se reduzca a 2300mg/día. Se debe indicar la importancia de reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol y promover una alimentación rica en ácidos grasos n-3, fibra y vegetales. En estudios donde se evalúa el efecto de una adecuada nutrición se ha evidenciado que la HbA1c disminuye en un 0.5 a 2% (8).

El ejercicio físico también ha demostrado tener un gran impacto en el tratamiento de la diabetes logrando un mejor control de la glicemia, reduciendo el riesgo cardiovascular y apoyando a la pérdida de peso. Se ha demostrado que programas de ejercicio estructurado logran una disminución de HbA1c en un 0.66%. Se recomienda realizar al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado a la semana distribuidos en tres días. Además si no existen contraindicaciones se puede fomentar el entrenamiento de resistencia que involucre a todos los principales grupos musculares al menos dos veces por semana. Este tipo de ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Sin duda la mejor recomendación sería realizar una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia (8, 21).

## 2.6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la diabetes ha sido uno de los temas más estudiados a lo largo de su historia. Si bien no se ha logrado encontrar una cura, se han desarrollado múltiples enfoques terapéuticos para su control y así evitar el desarrollo de complicaciones. El primer fármaco que se investigó fue la insulina. Tras ser descubierta en 1921 se empezó a extraer insulina de páncreas bovinos para purificarla y administrarla a pacientes diabéticos por James Collip y John Macleod. Tras este descubrimiento los procesos de producción y su uso terapéutico han avanzado en todo el mundo (18).

Uno de los medicamentos orales más usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 es la metformina. La ADA lo recomienda como fármaco de primera elección si no está contraindicada como en casos de insuficiencia hepática o acidosis metabólica (8). Este fármaco es una biguanida y actúa mediante la estimulación de la cinasa dependiente de AMP para reducir la producción hepática de glucosa. Además disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la actividad de la insulina a nivel periférico. Puede presentarse una leve disminución de peso y no provoca hipoglicemia; aunque dentro de sus principales efectos adversos se encuentran los síntomas gastrointestinales, especialmente si se empieza con dosis altas (21). Las tiazolidinedionas actúan mediante la unión a PPAR $\gamma$ . A nivel muscular es un sensibilizador a la acción de la insulina y a nivel hepático inhibe la producción de glucosa. Estos medicamentos no presentan riesgo de hipoglicemia ya que no actúan sobre la secreción de insulina directamente. Debido a su mecanismo de acción se puede asociar a metformina para mejorar el control metabólico y disminuir la resistencia a la insulina (26).

Otros fármacos se enfocan en incrementar la secreción de insulina a nivel de las células beta. El primer grupo de secretagogos son las sulfonilureas. Estas actúan mediante la unión a canales de potasio generando la despolarización de la membrana de las células beta. Esto provoca la entrada de calcio que fomenta la exocitosis de los gránulos de insulina. Hay que tener en cuenta que sólo puede utilizarse cuando hay una reserva pancreática de insulina adecuada. Por el hecho de que no protege a las células beta de la apoptosis presentan una disminución paulatina de su efecto hipoglicemiante. Los principales efectos adversos atribuidos a estos fármacos son un leve incremento de peso (3 a 4kg) e hipoglicemia (21,26).

En los últimos años se han desarrollado nuevos tipos de fármacos para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Los agonistas del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1) actúan inhibiendo la secreción de glucagón y estimulando la liberación de insulina. Además retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito por lo que generan una pérdida de peso de alrededor de 2 a 4kg. El inconveniente de estos fármacos es que se administran vía endovenosa y son más costosos por lo que no están disponibles de manera general (21,27). Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-IV) o también conocidos como incretinas impiden que la GLP1 se degrade elevando a sí su concentración. Poseen un efecto sobre la glicemia postprandial por lo que mejoran la insulina plasmática prandial y también inhiben la producción hepática de glucosa al interferir en la secreción de glucagón disminuyendo la glicemia en ayunas. Estas dos clases de medicamentos no se pueden asociar con otros secretagogos por el riesgo de hipoglicemia que conllevan (26, 27).

Por último tenemos la insulina que tiene los mismos efectos que la hormona humana. Estimula la entrada de glucosa a los tejidos periféricos y disminuye la producción hepática de glucosa. Éste es un medicamento que se administra por vía

subcutánea por lo que puede generar temor o molestias en los pacientes. Además que se debe llevar un control más estricto por el mayor riesgo de hipoglicemia que presenta. En la actualidad se cuenta con formulaciones de acción larga y corta que se pueden mezclar para tener un mejor control de la glicemia durante todo el día (21). Se ha visto una disminución en la prescripción de insulina regular o NPH, representando apenas del 2 al 3% de los tratamientos. En cambio la insulina de corta y larga acción son las más utilizadas al momento (27). Se recomienda que los pacientes que reciben insulina se controlen mediante la medición de glicemia capilar a lo largo del día, principalmente postprandial, por la noche y en caso de que se sospeche hipoglicemia (8).

La IDF propone un algoritmo para el tratamiento que inicia con los cambios de estilo de vida y metformina como primer paso. Si no se logra alcanzar la meta de un buen control metabólico ( $HbA1c < 7\%$ ) se puede cambiar hacia una sulfoniluria o agregar un agonista GLP1. Como tercera línea se cuenta con insulina basal y por último se pueden agregar bolos de insulina rápida a la hora de las comidas (9). Hay que tener en cuenta que se pueden encontrar casos de reciente diagnóstico que presentan una marcada sintomatología o niveles de glicemia sumamente elevados que requieren insulina de entrada (8).

Muchos pacientes con diabetes presentan comorbilidades que igual requieren tratamiento farmacológico. Todo paciente con antecedente de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para la misma deben recibir estatinas. Hay que recordar que lo ideal es mantener el LDL por debajo de 100mg/dL. También se debe valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes, ya que si se presenta un riesgo de 10% en 10 años se debe considerar la administración de aspirina (8).

## **2.7 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO**

La diabetes mellitus es una patología con gran impacto dentro del organismo y está asociada a complicaciones irreversibles e invalidantes que comprometen la calidad de vida del paciente por lo que es necesario de un tratamiento adecuado para limitar su desarrollo. Un pilar fundamental para el tratamiento es la adherencia al mismo por parte del paciente, actor activo dentro del proceso. No cabe duda de que la mejor forma de involucrar al paciente es que conozca y entienda su enfermedad así como las potenciales complicaciones y la necesidad de un tratamiento adecuado (28).

Se comprende adherencia como el grado en el cual el paciente toma su medicación como fue prescrita por el personal de salud (13,29). Esto toma en cuenta la adecuada dosis y forma de administración así como la persistencia en la duración del tratamiento (29). La falta de adherencia en la actualidad es uno de los principales problemas de salud. La OMS señala que ésta implica mayores tasas de hospitalización, incremento en los costos sanitarios y fracasos terapéuticos (30). Se estima que la adherencia terapéutica en pacientes que presentan enfermedades crónicas es del 50% y que en países en vías de desarrollo es aún menor por la falta de recursos sanitarios y la inequidad en el acceso a la atención (12). Está claro que las tasas de adherencia al tratamiento suelen ser más altas en patologías agudas debido a la baja persistencia que presentan en enfermedades crónicas, evidenciándose un descenso de la adherencia a partir de los seis meses de tratamiento (13).

Al estudiar la adherencia y los factores que pueden influir en ésta se reconoce que un alto nivel de educación se relaciona con niveles mayores de adherencia. Se respalda la idea de que mediante educación y conocimientos adecuados sobre su

enfermedad se tenga una mejor comprensión de su salud y la importancia de cumplir con el tratamiento. Es por esto que se plantea como estrategia para mejorar la adherencia medidas de educación hacia el paciente y su entorno en caso de necesitar un mayor apoyo (30). Además estudios demuestran que se alcanzan mayores niveles de adherencia en caso de esquemas simplificados (12), percepción de la necesidad de medicación y ausencia de efectos adversos de la misma. En base a esto las guías NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) resaltan la importancia de la educación al paciente (15). La educación en salud debe proveer herramientas y habilidades. Se debe concientizar de la naturaleza de la enfermedad y la importancia de su participación en el manejo para obtener mejores resultados que beneficiaran su calidad de vida (31). Se ha estudiado que la toma de medicamentos es mejor alrededor de cinco días antes y después de la consulta médica. Este fenómeno de bata blanca se debe a la educación que se realiza al estar frente al paciente, pero lo ideal es que se extienda el periodo de alcance que presenta y para esto se requieren otras estrategias como charlas o actividades de educación constantes (13).

Se puede concluir que la educación se enfoca en cambios de comportamientos en base a uso de técnicas cognitivo-conductuales. Ejemplos son la toma de medicamentos conjuntamente con actividades diarias como el lavado de los dientes, establecimiento de metas y recompensas personales y recordatorios. Además se pueden realizar intervenciones en el ámbito afectivo al mejorar el apoyo emocional y del entorno (31). No cabe duda que un paciente se adhiere mejor al tratamiento si éste le parece efectivo, si piensa que los beneficios superan los costos y si cree que es capaz de tener éxito al hacerlo. Desde hace muchos años se ha resaltado que el tratamiento de la diabetes depende del auto-manejo por lo que los pacientes deben estar motivados para hacerlo. Algo fundamental es la

autonomía que tienen y la importancia de fomentarla para que sean ellos los que controlen su enfermedad (32). Si bien se pueden identificar factores generales que predisponen hacia una baja adherencia siempre se tiene que identificar las variables presentes en cada paciente para poder plantear intervenciones dirigidas y conseguir una mejor adherencia (13).

Se han podido identificar comportamientos que alertan sobre una mala adherencia. Si un paciente no acude a todas sus consultas médicas cuando es debido tiene una mayor probabilidad de tener problemas para cumplir con otros parámetros del tratamiento. Igualmente si un paciente no responde a tratamientos cada vez más intensivos se debe sospechar que no está siguiendo las indicaciones de manera adecuada. Esto es evidente si tras un cambio de medicamento o la suma de otro fármaco no se ve mejoría, por lo que se debe indagar sobre la adherencia (31). Ciertas creencias sobre la enfermedad también predicen una mala adherencia. Pensar que sólo se tiene diabetes cuando la glucosa está elevada o que los efectos de la diabetes son mínimos son conceptos erróneos que se deben cambiar porque representan una barrera para el manejo de la diabetes (33). Muchas veces si se le pregunta al paciente cómo le va con la medicación, en un ámbito de buena relación médico-paciente, se puede obtener una mejor idea de la situación (31). También se debería indagar sobre la percepción que tienen sobre su rol en el tratamiento y la manera en la que la diabetes interfiere con su vida social porque son más proclives al incumplimiento (33).

Estrategias básicas para combatir estos problemas son la selección de medicamentos que permitan un menor número de dosis y negociar las prioridades de tratamiento con los pacientes, utilizar recordatorios ya sea impresos o por teléfono de citas médicas subsecuentes y en caso de falta localizarlos para conocer

el motivo y ofrecer otra cita (33,34). Además hay que tener especial atención con los pacientes de edad avanzada. Varios estudios demuestran que la falta de adherencia es un problema mayor a partir de los 50 años debido a la falta de comprensión del esquema terapéutico y la mayor incidencia de olvidos. Esto se puede explicar por la prevalencia de comorbilidades, polifarmacia y deterioro cognitivo que se ve con mayor frecuencia en adultos mayores. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes viven solos y se debe valorar su capacidad de auto manejo para plantear estrategias y metas más adecuadas (15).

La adherencia por lo señalado anteriormente es parte esencial de la terapéutica y ahora se cuentan con innumerables estrategias para mejorarla. Pero primero se debe evaluar el grado de adherencia que presenta la población o el paciente que se está tratando y para esto se cuentan con diferentes procedimientos. La adherencia se puede determinar mediante métodos directos o indirectos. Dentro del primer grupo se encuentran métodos más invasivos pero que de cierta manera representan una medición más exacta del problema al ser objetivos y muy específicos. Estos también son más costosos y no están al alcance de la práctica clínica en atención primaria. Un claro ejemplo son las mediciones de metabolitos del fármaco o marcadores biológicos añadidos al medicamento ya sea en sangre u orina. Por otro lado, los métodos indirectos son más accesibles y se cuenta con una gran gama de posibilidades. Se puede contar el número de pastillas restantes, revisar los comprobantes de farmacia y realizar encuestas (13,35). Un método de estudio consiste en los auto reportes de adherencia, si bien pueden estar parcializados y sobreestimarla, son uno de los métodos más reproducibles en la práctica y ayudan a valorar comportamientos intencionales o no intencionales (29,36). Los mayores reproches sobre este tipo de medición es el hecho de que los pacientes pueden reportar una mayor adherencia con el fin de complacer al

personal de salud o no ser reprendidos y que suelen basarse en la interpretación que tiene el paciente de su esquema terapéutico que no siempre corresponde con el que se le fue indicado (31,35). Presentan una ventaja al determinar comportamientos intencionales o no intencionales. Estos últimos se producen cuando la persona tiene el deseo de tomar la medicación pero se encuentra con barreras que lo impiden. Ejemplos son el olvido, falta de comprensión, problemas de visión para identificar el fármaco o algún problema que limite su movilidad. Esto es muy diferente a la falta de adherencia intencionada que es cuando el paciente decide no tomar la medicación (34).

## **2.8 RELACIÓN ENTRE ADHRENCIA AL TRATAMIENTO Y CONTROL METABÓLICO**

En la última década han surgido estudios en diferentes países que buscan determinar la adherencia al tratamiento para la diabetes, ya sea farmacológico o no, y van un paso más allá al señalar su relación con el adecuado control metabólico. Como se indicó previamente el control metabólico es sumamente importante para evitar las complicaciones de la diabetes y permitir que los pacientes tengan una mejor calidad de vida.

Un estudio realizado en Estados Unidos por Krapek K y colaboradores hace 10 años aplicó el Test de Morisky encontrándolo como una herramienta eficiente para identificar pacientes con mala adherencia a los cuales se les puede ofrecer una consejería más personalizada de acuerdo a los resultados. Además se encontró que los pacientes con un buen resultado en el test presentaban cifras menores de hemoglobina glucosilada, un 10% menor en específico ( $p=0.3$ ). Es importante

también conocer que la duración de la enfermedad y la presencia de complicaciones se asocian con los resultados de HbA1c y que cada hipoglicemiante que se asocia al tratamiento incrementa un 3.6% el valor final de este examen ( $p=0.0387$ ) (10).

DiBonaventura (2014) condujo un estudio en el que se logró cuantificar que por cada punto que se incrementa la no adherencia medida por una escala de Morisky modificada, que constaba de 8 preguntas, se asociaba a un incremento de 0.21% en HbA1c ( $B=0.212$ ,  $p=0.05$ ). Además su estudio concluyó que cada punto de no adherencia se asocia con un aumento de 4.6% en cuanto a consultas médicas, 20.4% de ingresos a emergencias y 20.9% de hospitalizaciones (37). Lau (2004) también concluyó que pacientes con diabetes tipo 2 que no cumplan con al menos un 80% de la medicación durante un año presentan un mayor riesgo de hospitalización al siguiente año que los que sí lo cumplen (odds ratio 2.53, 95% CI 1.38– 4.64) (16).

En un estudio longitudinal llevado a cabo en Estados Unidos por Aikens y colaboradores (2012) se demostró que un incremento de un punto sobre el test inicial de Morisky se asociaba a un aumento en 0.16% de HbA1c a los 6 meses. Además se determinó que el olvidarse de tomar la medicación se asocia con un incremento de 0.43% HbA1c a los 6 meses ( $P = 0.005$ ). No solo se evidenció que hay una correlación del test de auto-referencia con el control glicémico, sino además que sirve como predictor a largo plazo del control metabólico. Esto demuestra que la relación que se logró determinar en estudios transversales persiste en el tiempo y que las acciones que se implementen para mejorar la adherencia van a tener impacto a largo plazo disminuyendo así las complicaciones de la enfermedad (38).

En un estudio publicado en Diabetes Care por González y colaboradores el año pasado se logró asociar una buena adherencia con niveles bajos HbA1c en pacientes diabéticos en Estados Unidos ( $p=0.03$ ) y en el mismo se valoró cada ítem de la encuesta correlacionando con HbA1c ( $p=0.001$ ) (46). Cuando se estudia la falta de adherencia al tratamiento farmacológico se debe también investigar la causa de la misma. Una ventaja de las encuestas sobre adherencia es que no interrogan al paciente solamente si toman o no la medicación sino que también buscan determinar si es por olvido o tal vez se deba a que no se sienten enfermos por no presentar sintomatología. Esto cobra gran importancia para la construcción de estrategias dirigidas para mejorar la adherencia y con esto mejorar el manejo integral de la diabetes (15). Un estudio realizado en Estados Unidos (Chua 2011) encontró que el 41.7% de la población estudiada no era adherente al tratamiento y que la principal causa fue el olvido (27.2%). Esto puede deberse a la complejidad del esquema de tratamiento o a alteraciones del comportamiento que no se han logrado superar. Además, apenas el 17.4% logró alcanzar una HbA1c  $< 6.5\%$ . Aquellos pacientes adherentes al tratamiento antidiabético eran los que más probabilidades tenían de alcanzar un buen control glicémico (39).

Este año se realizó un estudio (McAdam-Marx C 2014) en el que se comparó un instrumento de auto-reporte con el control de farmacia de la medicación entregada al paciente. Mediante los dos métodos se determinó una adherencia aproximada de 70% sin diferencias significativas entre los dos. Algo interesante de este estudio en particular es que los pacientes adherentes al tratamiento farmacológico presentaron una pérdida de peso  $\geq 3\%$  además de un buen control metabólico (36). Esto nos sugiere que los pacientes que presentan una buena adherencia farmacológica son más susceptibles de seguir las recomendaciones sobre hábitos y estilos de vida por lo que todo en conjunto va a mejorar sus niveles de glicemia. Esto respalda la idea

de lo importante que es la determinación del cumplimiento terapéutico para identificar a los pacientes que mayor riesgo presentan de no seguir un plan terapéutico de manera ideal y poder crear estrategias específicas para poder cambiar este hecho (12).

En México se realizó un estudio por Villareal-Ríos (2006) en el que se evidenció un apego del 58.1% al tratamiento farmacológico en una población cuya HbA1c promedio fue de 11,5%. Si bien estas cifras son alarmantes otro punto importante es que tras realizar proyecciones se reveló que con un total apego a la prescripción médica la probabilidad de control metabólico es del 27% pero sin apego es apenas del 10%. Esto también evidencia la necesidad de reforzar el tratamiento no farmacológico para alcanzar las metas conjuntamente con el farmacológico. Se sabe que un mal control glicémico es común no solo en los no adherentes al tratamiento farmacológico sino también entre los pacientes que no siguen un régimen nutricional adecuado, no practican ninguna actividad física y no mantienen un adecuado control de glicemias en sus hogares (40). También hay evidencia que demuestra que pacientes diabéticos que presentan dislipidemia, enfermedad de larga duración (mayor a 7 años) y menor nivel de educación tienen más probabilidades de tener un pobre control (41). En otro estudio (Hernández-Ronquillo 2003) se encontró que el único factor asociado a la no adherencia era la presencia de comorbilidades principalmente HTA y obesidad (OR 4.58, 95% CI 1.0, 22.4,  $p=0.02$ ) (42). En otro estudio realizado en Brasil (Gimenes 2014) utilizando igualmente una encuesta de auto-reporte se determinó una adherencia de 84.4% al tratamiento farmacológico que se podría ver condicionada por el programa de distribución gratuita de medicamento que asegura accesibilidad al tratamiento. Siendo el acceso continuo a la medicación un factor influyente al momento de definir adherencia (43).

Se conoce que mientras más alta sea la adherencia mejor el control metabólico del paciente. Esto en la práctica clínica tiene un gran impacto ya que al emplear estrategias de adherencia al tratamiento puede llevar a disminuir las complicaciones microvasculares a corto y largo plazo. En el estudio UKPDS se logró determinar que por cada punto porcentual que se disminuya la hemoglobina glucosilada el riesgo de las complicaciones se reduce en un 35% (10). Además la falta de adherencia se asocia con tasas de hospitalización más altas (30%) al compararlas con pacientes adherentes (13%) y el mismo efecto tiene sobre la tasa de mortalidad que se incrementa en un 6% si no se presenta buena adherencia (15). Ho PM (2006) en su análisis multivariado encontró el mismo efecto evidenciando que la no adherencia presenta un mayor riesgo de hospitalización (OR 1.58,  $p < 0.001$ ) y de muerte (OR 1.81,  $p < 0.001$ ) (44). Kuo YF (2003) llevó a cabo un estudio sobre adherencia en pacientes diabéticos en el que demostró que una pobre adherencia lleva a un aumento de la tasa de mortalidad en 66% durante un periodo de 7 años (1.66,  $p < 0.002$ ) tras ajustar el análisis por factores de confusión relevantes. Además los pacientes con pobre adherencia tienen mayor probabilidad de presentar problemas renales (OR 1.59,  $p < 0.008$ ) (45). Igualmente se ha demostrado que un incremento en el nivel de adherencia a los hipoglicemiantes orales en un 25% se asocia con la reducción de HbA1c en un 0.05%. Además los pacientes adherentes son más propensos a seguir las recomendaciones de cambio de estilo de vida y comportamientos saludables que llevan a un mejor manejo de la diabetes (44). Se tiene claro el problema que implica la diabetes y que el adecuado control metabólico ayuda a disminuir el riesgo cardiovascular, la incidencia de complicaciones y hospitalizaciones por lo que se puede determinar que un cambio en la adherencia puede generar grandes cambios en la salud de las personas (37).

## 2.9 TEST DE MORISKY-GREEN

A nivel mundial se han realizado varios estudios en los cuales se determina la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos por medios indirectos al ser de más fácil aplicación y costo-efectivo. Si bien estos métodos no son los que mayor sensibilidad y especificidad presentan, hay estudios que validan su función (46). Dentro de los métodos indirectos para medir la adherencia encontramos el test de autoreferencia de Morisky-Green. Originalmente este test fue desarrollado para valorar el cumplimiento en pacientes hipertensos, pero desde su publicación ha sido validado en varias patologías crónicas y en su versión en español por Val Jiménez y cols (29,47). Consiste en cuatro preguntas dicotómicas y si se presenta una respuesta insatisfactoria significa mala adherencia. Lo que se busca evaluar son las actitudes del paciente frente al tratamiento farmacológico mediante las siguientes preguntas (47):

- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Este cuestionario ha sido utilizado en diferentes estudios y una de las ventajas es que es práctico e idóneo para su aplicación en la práctica clínica. Presenta una sensibilidad de 64% y una especificidad de 79% (30). Su utilización dentro de la consulta médica permite conocer la adherencia de manera más cercana a la

realidad, ya que el incumplimiento es un gran problema que hay que tratar para mejorar el efecto terapéutico de los fármacos (47).

Se han comparado los resultados de adherencia obtenidos por el test de Morisky-Green con el recuento de comprimidos en pacientes diabéticos encontrando correlación estadística para los no cumplidores. Se evidenció que los pacientes no adherentes en base al test de auto reporte tampoco fueron adherentes en base al recuento de pastillas. Esto demuestra que el test tiene una alta especificidad (94%). Si bien los dos métodos son indirectos, el recuento de comprimidos es un método más objetivo ya que valora el número de dosis tomadas versus el número de dosis prescritas y se calcula un porcentaje de adherencia en base a esto. Como ya se ha manifestado los test de auto reporte sobreestiman la adherencia y se pueden pasar por alto casos de no adherentes si se lo compara con el recuento en el domicilio (35). Es importante reconocer que no existe un patrón de oro en cuanto a los métodos de determinación de la adherencia al tratamiento farmacológico por lo que es difícil comparar métodos que se basan en diferentes fundamentos. Si bien hay múltiples estudios que se inclinan por uno u otro, los test de auto-reporte son métodos muy prácticos que además de evaluar la no adherencia permiten valorar las causas detrás de ella. El test de Morisky-Green nos indica la adherencia si se responden de manera afirmativa a todas las preguntas, caso contrario sería no cumplidor. Pero además nos permite valorar si se trata de olvidos o una toma no adecuada, si el paciente siente que no necesita la medicación o si es por los efectos adversos que se asocian por lo que decide no seguir el esquema instaurado. Por este motivo es uno de los test más empleados para medir adherencia (34).

## **2.10 RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA Y ESQUEMA TERAPÉUTICO**

Las estrategias de educación buscan que el paciente esté consciente de su enfermedad y de las posibles complicaciones por lo que debería entender la importancia de un adecuado tratamiento (28). Un punto importante es que el paciente conozca la medicación que toma. Se ha evidenciado que apenas el 59% de los pacientes saben el nombre del antidiabético que toman, el 29.9% pueden describir el fármaco y el 11.1% restante desconoce que tratamiento recibe (39). Otro factor causante del incumplimiento son los efectos adversos que provocan los medicamentos. Existe una asociación significativa entre el número de efectos adversos presentes y el grado de incumplimiento ( $R=0.2$ ,  $p=0.01$ ). Se ha establecido que por cada efecto adverso adicional que se presente la probabilidad de baja adherencia se incrementa en un 28% (48). Se ha encontrado que cuando estos se presentan, un 83% lo hacen durante más de un mes por lo que en verdad generan molestias en los pacientes. Pero se ha encontrado que apenas el 24% de estos casos son reportados al médico (49). Esto nos indica puntos débiles en los que hay trabajar con los pacientes para poder alcanzar una adherencia ideal y sacar el mejor provecho del tratamiento.

También se tiene que considerar que las recomendaciones de las guías internacionales se basan en evidencia que respalda la eficacia de los distintos medicamentos. Pero se ha manifestado que en los estudios los pacientes están bajo cierta vigilancia o incluso más motivados. La OMS indica que el incumplimiento al tratamiento o la falta de adherencia al mismo es la principal causa de que no se obtengan los beneficios esperados de un medicamento y que el paciente no logre beneficiarse completamente del mismo generando que la enfermedad siga desarrollándose sin un adecuado control (50). Es posible que la falla de un

esquema de antidiabéticos orales se deba a la poca adherencia y no necesariamente a la destrucción de las células beta como se presume. En base a esto muchas veces el inicio de insulina se podría retrasar con solo mejorar la adherencia (14, 34). No basta con que el médico prescriba un fármaco adecuado, se necesita que el paciente cumpla con lo prescrito de manera correcta y que cambie su estilo de vida. Es necesario impulsar la adherencia para hacer un uso adecuado del arsenal terapéutico al emplearlo adecuadamente (14). Es por esto que en diferentes países se ha visto la necesidad de investigar el nivel de adherencia de la población diabética y cómo ésta afecta el camino hacia un buen control metabólico para cuantificar la magnitud de éste problema.

Otro punto relevante dentro del esquema terapéutico es la polifarmacia y su efecto en la adherencia al tratamiento es muy importante ya que se conoce que los pacientes diabéticos suelen presentar comorbilidades y un alto riesgo cardiovascular que genera la necesidad de administrar más de un fármaco para su tratamiento. Muchos pacientes con diabetes tipo 2 reciben más de una docena de diferentes medicamentos y no nos detenemos a pensar lo que esto representa para el paciente (51). Existen estudios que demuestran que la polifarmacia puede llevar a un menor control metabólico. Krapek (2004) encontró que por cada medicamento adicional la HbA1c se eleva en un 3.6% ( $p=0.0387$ ) (10). En un estudio realizado en India (Sharma 2014) se evidenció que más de la mitad de los pacientes desea un esquema terapéutico con menos medicamentos y menores dosis de los mismos (14). Además se ha encontrado que la terapia combinada de insulina con antidiabéticos orales presentan valores más bajos de adherencia. El principal problema puede ser que se trata de dos diferentes vías de administración, lo que resulta inconveniente y confuso. De esta manera los pacientes tienden a omitir u olvidarse de las dosis que tienen ser administradas (39). La adherencia se ve

afectada mientras más complejo sea el esquema terapéutico por lo que se recomienda emplear fármacos con una larga vida media para disminuir las dosis o combinaciones fijas para así disminuir el número de tabletas (51).

## **2.11 ADHERENCIA EN LA SALUD PÚBLICA**

Un adecuado control metabólico además de reducir el riesgo de complicaciones también disminuye los gastos generados por las mismas. Se ha asociado una disminución de la hemoglobina glucosilada con menores visitas a la sala de emergencias y un menor número de hospitalizaciones debidas a la diabetes (37). Como se ha mencionado la adherencia tienen un alto valor predictivo, relacionado con las complicaciones y el número de hospitalizaciones. Se ha encontrado que si un paciente no presenta buena adherencia (< 80%) se incrementa el riesgo de ser hospitalizado por alguna causa relacionada a diabetes durante el siguiente año (16). Los beneficios de una buena adherencia sin duda son favorables para el paciente pero también para el sistema de salud ya que los gastos que se generan por hospitalización, tratamiento o rehabilitación son altos. Se ha establecido el impacto de la reducción de un punto porcentual de HbA1c y del riesgo cardiovascular, esto se traduce en cuanto a costo a un ahorro de 486 dólares por paciente por año. Además se ha observado que el incremento de la hemoglobina glucosilada genera un alza de los gastos sanitarios desde 2792 hasta 6759 dólares en un periodo de 40 meses. Es por esto que las estrategias para mejorar la adherencia son un componente crítico al intentar reducir el gasto sanitario en diabetes (7). Si bien emplear diferentes medidas para identificar y fortalecer la adherencia puede generar costos, a la larga se lograría un menor gasto sanitario al conseguir un adecuado control metabólico que en razón de salud pública

significaría una reducción de la necesidad de hospitalizaciones, uso de emergencias o incluso de unidades de terapia intensiva (52).

El gasto sanitario total relacionado a diabetes disminuye monótonicamente en función del incremento de la adherencia a la medicación ( $p < 0.05$ ). Si bien se incrementa el costo de los fármacos esto se ve compensado por la reducción de los costos médicos lo que genera un decremento en el gasto sanitario total. Se puede calcular el retorno de la inversión mediante la comparación de costos a través de los quintiles de adherencia. Para esto se ha estimado que si aumenta en un 20% la utilización de fármacos el costo que se genera es de 117 dólares, por otro lado, la reducción de los costos relacionados a la diabetes es de 1251 dólares. Esto produce un ahorro neto de 1074 dólares por paciente que se traduce en un retorno de la inversión de 7,1:1. (53)

Se ha estimado que el gasto sanitario producido por diabetes en Estados Unidos en el año 2007 fue de 153 billones de dólares, pero además produjo un costo de 65 billones por pérdida de productividad en la población adulta. Estas cifras son sumamente altas y según los análisis por lo menos se triplicaran en los siguientes 20 años. En base a estudios que valoran los gastos sanitarios se ha establecido que el mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico puede reducir alrededor de 4000 y 5000 dólares por paciente en el gasto médico anual (7).

Sin duda la adherencia al tratamiento se ha convertido en un pilar fundamental de la terapéutica y se han desarrollado varias estrategias para mejorarla. Una de estas es el acceso a la medicación ya que el costo de la misma es una barrera que genera incumplimiento no intencional. En un estudio realizado en varias poblaciones de Brasil (Gimenes 2014) se evidenció que en general la población presentaba buenos niveles de adherencia al tratamiento farmacológico, ninguna por

debajo de 60%. Los autores señalan que un factor que pudo influir en esto es que la población estudiada acudía a centros de atención con un programa de distribución gratuita de los fármacos lo que garantizaba su accesibilidad (43). Sin duda el fácil acceso a la medicación es un punto a favor de la adherencia principalmente en poblaciones de bajos recursos. En nuestro país a nivel de la salud pública los medicamentos son distribuidos de manera gratuita lo que sin duda es una estrategia para mejorar la salud de la comunidad. Especialmente si se tiene en cuenta el alto grado de comorbilidades que presentan los pacientes (41) y el alto costo que adquirir la medicación para todas ellas representa.

### **3 JUSTIFICACIÓN**

Conocer que pacientes tienen problemas para seguir un tratamiento y cuáles son los factores que influyen para su adecuada adherencia ayudaría al médico para poder intervenir en pro de mejorar la adherencia y el control de la enfermedad. Esto no es imposible ni representa una gran inversión. La aplicación de un test como Morisky-Green es fácil y rápida, además teniendo en cuenta la gran ayuda que esta información representa es una forma de enfrentar el problema del llamado incumplimiento (14). Si se logra la implementación de un test como el de Morisky-Green en la práctica diaria se podría tener un punto de partida para crear estrategias de educación que limiten el efecto de la falta de adherencia (54).

Si logramos determinar el problema o el causante de la no adherencia es más sencillo plantear una solución. Es por esto que la OMS hace un llamado de atención e incentiva las investigaciones del mismo porque las estrategias son locales y dirigidas en base a los hallazgos de cada población (52).

Los datos en países en vías de desarrollo son escasos. Si bien la OMS indica que la adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas es de alrededor del 50% habla claramente que podría ser inferior en los países en vías de desarrollo (50). Al igual que existen diferencias entre cada región, las hay entre cada país y en verdad estas diferencias se pueden presentar incluso entre las diferentes poblaciones dentro de un mismo país. Debido a esto, es importante determinar la adherencia terapéutica en cada población que permita diseñar con base a esta información intervenciones sanitarias adecuadas y dirigidas. Con base a esto es relevante y necesario investigar el nivel de adherencia farmacológica entre los pacientes diabéticos que acuden al Hospital General "Enrique Garcés" y su correlación con el control metabólico.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Determinar el porcentaje de adherencia al tratamiento farmacológico de pacientes diabéticos y su relación con el control metabólico en miembros del club de diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” durante el periodo comprendido entre noviembre y diciembre de 2014.

### **4.2 Objetivos específicos**

- a. Describir la edad, género, instrucción e índice de masa corporal de la población estudio para poder caracterizarla demográficamente.
- b. Reconocer el porcentaje de adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes del club de diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” mediante la aplicación del Test de Morisky-Green.
- c. Identificar el porcentaje de pacientes diabéticos del club de diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” que presentan adecuado control metabólico ( $HbA1c \leq 7\%$ ).
- d. Indagar la relación entre porcentaje de adherencia al tratamiento farmacológico y control metabólico.
- e. Relacionar el porcentaje de adherencia con el esquema de tratamiento, vía de administración y polifarmacia.
- f. Identificar la relación entre adherencia y presencia de comorbilidades.

## **5 HIPÓTESIS**

- El porcentaje de adherencia al tratamiento farmacológico presentado por los pacientes pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” es similar al reportado por la OMS para enfermedades crónicas (50%).
- La adherencia al tratamiento farmacológico en el paciente diabético se ve reflejado en el mejor control metabólico valorado con HbA1c.

## **6 MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional, analítico de corte transversal, cuya población estuvo conformada por pacientes que acuden al club de diabetes del Hospital General “Enrique Garcés”. Se determinó la adherencia al tratamiento farmacológico mediante el test de Morisky-Green y el control metabólico mediante HbA1c.

## 6.2 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	VARIABLE ESPECÍFICA	ESCALA	INDICADOR
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido medido en años.	Edad cumplida al momento de la encuesta en años	Cuantitativa discreta: 18-24 años 25-44 años 45- 64 años ≥65 años	Promedio Mediana
<b>Género</b>	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Género	Cualitativa nominal: Masculino Femenino	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
<b>Instrucción</b>	Nivel de educación formal que ha recibido el paciente.	Se refiere al grado más elevado de estudios realizados.	Cualitativa ordinal: Ninguna Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Superior	Frecuencia absoluta Proporción
<b>Índice de masa corporal</b>	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta de nutrientes y los procesos fisiológicos que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.	Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua : 18.5 - 24.9 Adecuado 25.0 - 29.9: Sobrepeso 30 - 34.9: Obesidad Grado 1 35 – 39.9: Obesidad Grado 2 ≥ 40: Obesidad Grado 3 (mórbida)	Promedio Mediana Frecuencia relativa

<b>Tiempo de diagnóstico</b>	Tiempo medido en años en el cual el paciente ha presentado criterios diagnósticos de diabetes mellitus.	Número de años transcurridos desde diagnóstico.	Cuantitativa continua: <10 años ≥10 años	Promedio Mediana Frecuencia relativa
<b>Esquema terapéutico</b>	Fármacos prescritos para una determinada patología con su respectiva posología. En este caso se califica el tipo de medicamentos hipoglicemiantes administrados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.	Fármacos antidiabéticos según su vía de administración	Cualitativa nominal: Antidiabéticos orales Insulina Tratamiento combinado	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades que paciente presente además de su patología de base, en este caso diabetes	Enfermedades aparte de diabetes	Cualitativa nominal HTA Dislipidemia Hipotiroidismo Enfermedad renal crónica Neuropatía diabética Pie diabético Otra	Frecuencia absoluta Proporción
<b>Polifarmacia</b>	Uso concomitante de tres o más fármacos	Número de fármacos en total que paciente recibe para todas sus patologías	Cualitativa nominal: <3 ≥3	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

<p><b>Control metabólico</b></p> <p><b>(Variable dependiente)</b></p>	<p>Vigilancia y regulación de los índices bioquímicos en busca de un equilibrio metabólico lo más cercano a lo normal. Según las guías clínicas un adecuado control metabólico se define con HbA1c&lt;7%, pero se debe considerar si el paciente es adulto mayor, presenta comorbilidades o episodios de hipoglicemia.</p>	<p>Valores de HbA1c determinados mediante turbidimetría en sangre periférica</p>	<p>Cuantitativa continua:</p> <p>Valores de HbA1c (%)</p>	<p>Promedio Mediana Desviación estándar</p>
<p><b>Adherencia farmacológica</b></p> <p><b>(Variable independiente)</b></p>	<p>Grado en el cual el paciente toma su medicación como fue prescrita por el personal de salud. Esto toma en cuenta la adecuada dosis y forma de administración así como la persistencia en la duración del tratamiento. Para cuantificar esta variable se utiliza el test de Morisky-Green. Aquel paciente que no presente la siguiente secuencia de respuesta No-Si-No-No será considerado como no adherente.</p>	<p>Test de Morisky-Green</p> <p>Adherente secuencia No-Si-No-No de respuesta</p>	<p>Cualitativa nominal:</p> <p>No adherente Adherente</p>	<p>Frecuencia absoluta Frecuencia relativa</p>

### **6.3 Muestra**

Para este estudio el universo estuvo conformado por todos los pacientes diabéticos que pertenecen al Club de Diabéticos del Hospital General “Enrique Garcés” durante noviembre-diciembre 2014. Al momento de realización de esta investigación se contaba con 108 pacientes en el Club de Diabetes. Se realizó cálculo de muestra mediante el programa Epi-Info 7.4.0 tomando en cuenta un intervalo de confianza de 95%, un valor esperado de 50% y error estimado del 5% para un total de 84 pacientes.

#### **6.3.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes que reciban tratamiento farmacológico tratados en el HEG y que pertenecen al Club de Diabetes del Hospital.
- Tratamiento farmacológico estable (sin cambios en los últimos 3 meses)
- Presentar test de Morisky-Green completo (respuesta para las cuatro preguntas)
- Registro de último control metabólico (HbA1c) en historia clínica no mayor a 6 meses
- Consentimiento informado firmado

#### **6.3.2 Criterios de exclusión**

- Diabetes tipo 1
- Menores de 18 años

- No determinación de HbA1c actualizada
- Falta de registro de esquema terapéutico al momento de la encuesta
- No consentir su participación en el estudio.

## **6.4 Recolección de información**

### **6.4.1 Prueba piloto**

Una vez autorizada la realización del estudio, se procedió a realizar la prueba piloto de la recolección de datos. Se aplicó previa firma del consentimiento informado la encuesta a cinco pacientes diabéticos con el fin de determinar limitaciones en la aplicabilidad del instrumento. Esto permitió identificar la necesidad de expresar las patologías preguntadas en el apartado de comorbilidades mediante términos no médicos o de uso común dentro de la población. Además se establecieron preguntas de control para establecer la presencia o no de comorbilidades y polifarmacia mediante la revisión de las historias clínicas. Con la validación de la herramienta de recolección se procedió a la toma real de la muestra.

### **6.4.2 Recolección de datos**

Para proceder a recolectar la información se realizó una encuesta a los pacientes del Club de Diabetes cuando asistían a las reuniones semanales del mismo o a consulta en el hospital. Para esto se empleó un instrumento estructurado en dos partes.

- Consentimiento informado
  - Donde queda constancia de que se le ha informado al paciente las características del estudio, la confidencialidad de la información y que su participación es voluntaria.
- Encuesta que se divide en tres grandes componentes:
  - Preguntas generales
    - Datos de filiación (edad, género e instrucción)
    - Tratamiento de diabetes (Preguntas directas)
    - Comorbilidades y su tratamiento
  - Test de Morisky-Green
    - Compuesta por cuatro preguntas dicotómicas
  - Datos obtenidos de historia clínica
    - IMC
    - Fármaco prescrito y su posología
    - Comorbilidades y su tratamiento
    - Si existe o no polifarmacia
    - Valor de HbA1c determinada en los últimos seis meses.

### 6.4.3 Determinación de HbA1c

Debido a que existen diferentes métodos para determinar HbA1c y no todos están estandarizados se incluyó en la muestra solo los valores obtenidos por el laboratorio clínico del Hospital General "Enrique Garcés". El método empleado por el laboratorio se basa en el principio del inmunoensayo de inhibición turbidimétrico (TINIA) y se realiza mediante el sistema de química clínica Dimension de la marca Siemens. El kit HB1C contiene los cartuchos de reactivo Flex de HB1C y un calibrador que se mantienen en refrigeración a 2-8°C. Cada kit contiene su propio calibrador y ajustes de escala por lote para mantener la precisión. El proceso para la medición de HbA1c es el siguiente:

- Se toma muestra de sangre en tubo con EDTA y se mezcla mediante inversión por 10 ocasiones. Se pipetea 300 µL de sangre completa en primera cubeta que contiene lisante y se introduce en equipo para su procesamiento.
- Equipo toma alícuota de sangre completa alisada y la coloca en segunda cubeta que contiene anticuerpo anti-HbA1c en reactivo tamponado.
- HbA1c reacciona con anticuerpo y se forma complejo soluble antígeno-anticuerpo.
- Se añade reactivo polihapteno con varios epítomos de HbA1c que se une con anticuerpos libres para formar complejo insoluble anticuerpo-polihapteno.
- Velocidad de reacción se mide por turbidimetría a 340nm y en blanco a 700nm

- El sistema calcula un resultado estandarizado de %HbA1c según el NGSP basado en una fórmula

$$\%HbA1c \text{ estandarizado según NGSP} = (b \times (\%HbA1c)^2 + (c \times \%HbA1c) + d$$

\* Valores de coeficientes polinómicos (b,c,d) varían según lote del kit

- Mediante el software *ENTERPRISE* los datos del laboratorio clínico se registran en el sistema donde consta la historia y resultados del paciente en el laboratorio. A los que se puede acceder por página ASP a través de internet.

## 6.5 Plan de Análisis

Para el análisis se realizó una base de datos en Microsoft Excel conforme la información obtenida por el instrumento de encuesta y posterior a su depuración se importó al programa estadístico Epi-Info 7.4.0 con el cual se llevó a cabo el análisis de datos.

Primero se realizó un análisis univariado para describir las características y comportamiento de las variables. Dentro de esto para las variables demográficas que caracterizan a la población estudiada se empleó la proporción como medida de tendencia central. Igualmente para la comorbilidad y polifarmacia se determinó la proporción de las mismas dentro de la muestra. Para las variables cuantitativas se calculó media, mediana y desviación estándar. Se identificó la prevalencia de adherencia al tratamiento farmacológico y la prevalencia de un adecuado control metabólico.

Luego se procedió a un análisis bivariado para poder medir la asociación entre la variable dependiente (control metabólico) e independiente (adherencia). En este

caso se calculó promedios de HbA1c con desviación estándar y se empleó el test de ANOVA para determinar la existencia de diferencias significativas. Dentro del análisis de variables cuantitativas se empleó también el test de ANOVA, excepto cuando el Test de Bartlett's presentaba que la muestra no se distribuía de manera homogénea ( $p < 0,05$ ) obligando a utilizar el Test de Kruskal-Wallis. Se empleó la prueba de  $\chi^2$  con corrección de Yates, por tratarse de una muestra menor a 200 pacientes, para variables cualitativas con el fin de caracterizar la adherencia al tratamiento farmacológico y sus factores asociados. También se evaluó el grado de asociación mediante el Odds Ratio con un intervalo de confianza de 95% en espera de poder determinar una asociación estadísticamente significativa. Por último se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para encontrar los factores determinantes de un adecuado control metabólico.

## **6.6 Aspectos bioéticos**

Este proyecto es un estudio observacional analítico por lo que se considera una investigación sin riesgo para el paciente al no realizar ninguna intervención sobre el ámbito biopsicosocial del mismo. Se basa en la aplicación de una encuesta en la que se recolectó datos personales proporcionados por el paciente y tomados de su historia clínica por lo que el paciente para poder participar de la investigación tiene que primeramente firmar el consentimiento informado. Se cumplió con los preceptos del Código de Helsinki y de Buena Práctica Clínica de Investigación.

- Aprobación Hospital General “Enrique Garcés”

El presente proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación del HEG y contó con la autorización de la Unidad de

Docencia e investigación del HEG para su realización dentro de la institución.

- Consentimiento informado

Se leyó y explicó el mismo para su total comprensión, además se respondió a preguntas que se generaron con el fin de que el paciente conociera el objetivo y la justificación del estudio, las implicaciones que tiene, la información que tuvo que entregar y la confidencialidad que se mantuvo.

- Confidencialidad

- Se solicitó número de historia clínica para poder correlacionar con sus datos de laboratorio (Hb1Ac) y sus esquemas de tratamiento listados en la historia clínica
- El manejo de la información se realizó mediante el código de encuesta aplicado de manera aleatoria para mantener el anonimato.
- Es importante recalcar que la información recolectada es confidencial y fue resguardada por el director de proyecto teniendo acceso a la misma sólo los participantes de la investigación.

- Autonomía

- Se indicó a los pacientes que su participación era voluntaria y tenían derecho a retirar su consentimiento y dejar de participar en el proyecto cuando desearan.

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 Descripción general de la muestra**

#### **7.1.1 Género**

De los pacientes pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” incluidos en el estudio (n=84), el 85,71%(n=72) fueron mujeres en comparación al 14,29%(n=12) hombres. Esto nos da una relación 6:1 en favor de las mujeres.

#### **7.1.2 Edad**

El promedio de edad de los pacientes estudiados fue  $61,38 \pm 12,23$  años con un mínimo de 34 y un máximo de 86 años, donde el grupo comprendido entre los 35 a 64 años fue el que presentó mayor frecuencia con el 52,38% (n=44). Los adultos mayores ( $\geq 65$  años) comprendieron el 39,39%(n=33) de la población estudiada. En contraste se contó con 7 pacientes menores de 44 años.

#### **7.1.3 Nivel de instrucción**

Dentro de las características sociodemográficas se determinó el nivel de estudios de la población. El 89,29% (n=75) de la población recibió educación formal. La instrucción de los pacientes corresponde a 66,66% (n=56) primaria y 20,24% (n=17) secundaria. Sin embargo apenas el 33,33% (n=28) concluyó los seis grados de primaria y el 10,71% (n=9) no acudió a la escuela, lo que indica un bajo nivel educativo. El 9,52% (n=8) de los pacientes completó el bachillerato y se encontró apenas 2 pacientes que cursaron educación superior.

#### 7.1.4 Índice de masa corporal

De los 84 pacientes participantes se pudo obtener el peso y talla en 83 personas para calcular su índice de masa corporal (IMC) siguiendo la fórmula  $\text{peso}(\text{kg})/\text{talla}(\text{m})^2$  y según estos datos poder determinar su estado nutricional basado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. La paciente que no presentaba medidas antropométricas se encontraba en silla de ruedas tras sufrir ECV isquémico. La media de IMC de la población estudiada fue de 31,74 con una desviación estándar de 5,39, lo que nos indica un inadecuado estado nutricional de la población estudio. Se obtuvo un valor mínimo de 20,43 y un valor máximo de 47,33 con una mediana de 30,3. El 92,77% (n=77) de los participantes presentan un IMC sobre 25 puntos y apenas 6 pacientes presentan un índice de masa corporal adecuado. (Tabla No. 1)

**Tabla No. 1: Distribución de la población según estado nutricional. HEG, 2014**

ESTADO NUTRICIONAL	N	%
ADECUADO	6	7,23%
SOBREPESO	31	37,35%
OBESIDAD G1	24	28,92%
OBESIDAD G2	17	20,48%
OBESIDAD MÓRBIDA	5	6,02%
<b>TOTAL</b>	<b>83</b>	<b>100,00%</b>

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

#### 7.1.5 Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus

El promedio del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus fue  $12,80 \pm 8,20$  años. El 59,52% (n=50) de los pacientes presenta una duración  $\geq 10$  años que se puede considerar diabetes de larga data. (Tabla No. 2)

**Tabla No. 2: Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. HEG, 2014**

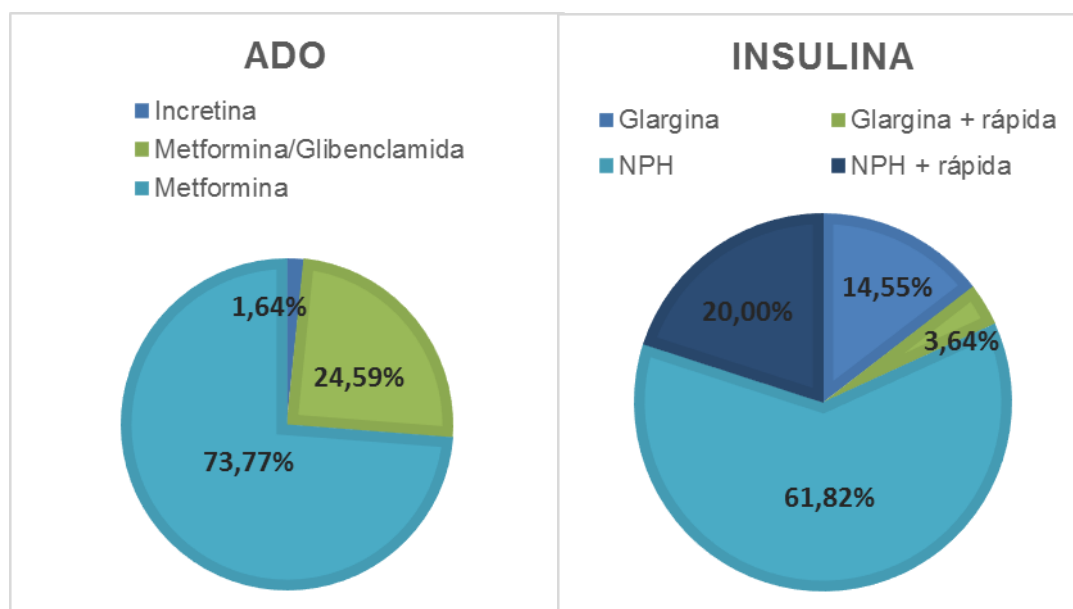
Característica	Media	DE	Min	Mediana	Max	Moda
Tiempo DM	12,8095	8,2059	1	10,5	44	20

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” de Quito en el año 2014

### 7.1.6 Esquema terapéutico de diabetes mellitus

El 72,62% (n=61) de la población estudiada toma antidiabéticos orales (ADO) y de estos el 38,10% (n=32) recibe terapia combinada con insulina. El 27,38% (n=23) de los pacientes recibe un esquema que consiste únicamente en insulina. La metformina es el medicamento oral que se prescribe con mayor frecuencia y la insulina más usada es la NPH (81,82%, n=45). (Gráfico No. 1)

**Gráfico No. 1: Distribución de la población según esquema terapéutico administrado para diabetes mellitus tipo 2. HEG, 2014**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” de Quito en el año 2014.

### 7.1.7 Comorbilidades

El 86,90% (n=73) de los pacientes entrevistados presenta otra patología además de diabetes mellitus. En su mayoría reportan entre 1 o 2 comorbilidades, entre éstas es la hipertensión arterial la de mayor frecuencia (70,24%). Las patologías que le siguen en frecuencia son hipotiroidismo (27,38%) y dislipidemia (15,48%). Además el 15,47% de los pacientes presentan enfermedades relacionadas directamente a la diabetes mellitus, como lo son pie diabético (4,76%) y neuropatía diabética (10,71%). También se encontró que nueve pacientes presentan enfermedad renal crónica en diferentes estadios, se desconoce si es secundaria a diabetes mellitus y/o hipertensión arterial. Dentro de las comorbilidades listadas como otras se encuentran variadas patologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), poliartritis o gastropatía pero en una proporción mucho menor que las mencionadas previamente. (Tabla No. 3)

**Tabla No. 3: Presencia de comorbilidades dentro de población. HEG,2014**

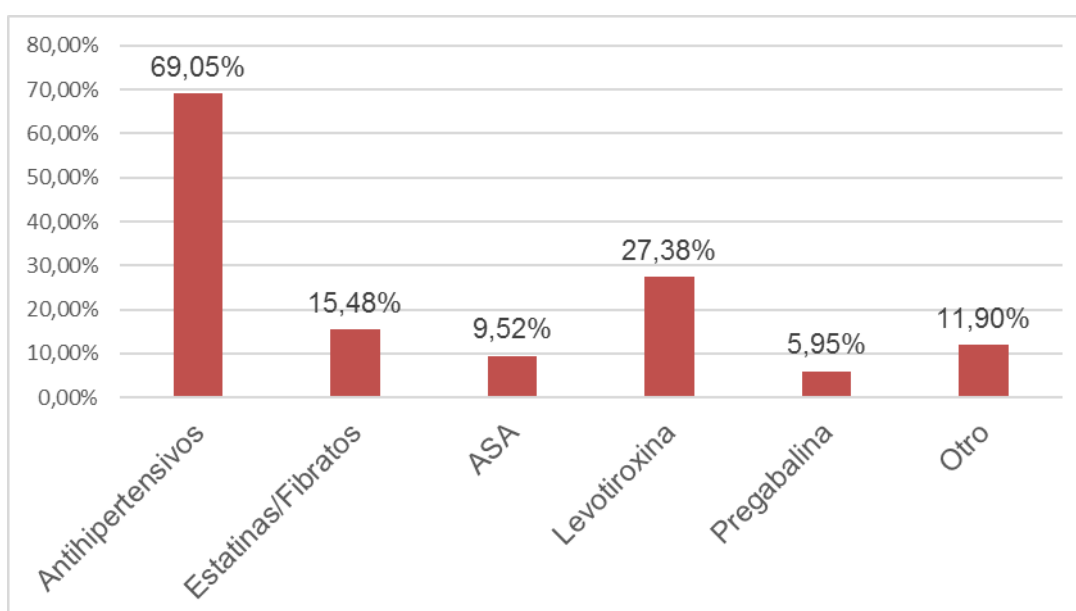
COMORBILIDADES	N	%
<b>SI</b>	73	86,90%
<b>1</b>	29	34,52%
<b>2</b>	27	32,14%
<b>3</b>	12	14,29%
<b>4</b>	5	5,95%
<b>NO</b>	11	13,10%
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>100,00%</b>

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

### 7.1.8 Polifarmacia

Los pacientes diabéticos además de recibir tratamiento farmacológico para la diabetes reciben medicamentos para sus comorbilidades. Se encontró que el 61,90% (n=52) de los pacientes estudiados recibe 3 o más medicamentos, lo que nos indica una alta frecuencia de polifarmacia. Obviamente los medicamentos que con mayor frecuencia se reportan se correlacionan con las comorbilidades más frecuentes, siendo en primer lugar los antihipertensivos (69,05%). Además se evidencia que el 27,38% (n=23) toma levotiroxina y el 15,48% (n=13) recibe tratamiento dislipemiente. Se halló que ocho pacientes reciben ácido acetilsalicílico y cinco pregabalina para los casos de neuropatía diabética. Además diez pacientes reciben, en un porcentaje mucho menor; otros medicamentos, entre ellos: omeprazol, alopurinol y mometasona/formoterol. (Gráfico No. 2)

**Gráfico No. 2: Tratamiento farmacológico de comorbilidades. HEG, 2014.**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

## **7.2 Control metabólico**

Para el presente estudio se tomó en cuenta el valor de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) para medir el control metabólico de los pacientes. El promedio de HbA1c fue  $8,05 \pm 1,21\%$  con un mínimo de 5,5% y un máximo de 12,5%. Tomando en cuenta un valor corte de  $<7\%$  de HbA1c para considerar como adecuado control metabólico se encontró que el 83,33% (n=70) de los pacientes presenta niveles mayores a 7% que se traduce en un control metabólico inadecuado.

### **7.2.1 Relación entre control metabólico y características sociodemográficas**

Dentro de la población estudio se encontró que el promedio de HbA1c en las mujeres fue de  $8,06 \pm 1,12\%$ , mientras que en los hombres fue de  $7,96 \pm 1,72\%$ . En el caso de los pacientes adultos mayores el promedio de HbA1c fue de  $8,09 \pm 1,39\%$  y es muy similar en los pacientes menores de 65 años ( $8,02 \pm 1,56\%$ ). Las diferencias no son estadísticamente significativas en ninguno de los casos. (Tabla No. 4)

### **7.2.2 Relación entre control metabólico y características clínicas**

Si se considera la relación entre índice de masa corporal y control metabólico no se pudo establecer diferencias mediante el test de ANOVA ( $p=0,5$ ). En el caso de los pacientes que presentan comorbilidades se obtuvo un promedio de HbA1c 8,00%, mientras que los pacientes sin comorbilidades presentan una media HbA1c 8,33%. Las diferencias no presentan significancia estadística mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $p=0,8$ ). Tampoco se determinó una diferencia significativa entre los promedios de HbA1c de los pacientes con y sin polifarmacia ( $p=0,7$ ). (Tabla No. 5)

**Tabla No. 4: Valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados por características sociodemográficas. HEG, 2014**

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	MÍNIMO	PROMEDIO	MÁXIMO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR P (ANOVA, Kruskal-Wallis)
<b>GÉNERO</b>					0,3
FEMENINO	5,5	8,0639	11,1	1,1257	
MASCULINO	6,1	7,9667	12,5	1,7249	
<b>ADULTO MAYOR</b>					0,8
SI	5,5	8,0235	12,5	1,2507	
NO	6	8,0909	11,1	1,1791	

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

**Tabla No. 5: Valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados por características clínicas. HEG, 2014**

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	MÍNIMO	PROMEDIO	MÁXIMO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR P (ANOVA, Kruskal-Wallis)
<b>IMC</b>					0,5
ADECUADO	6,9	8,3333	10,6	1,6318	
SOBREPESO/OBESIDAD	5,5	8,0312	12,5	1,1971	
<b>COMORBILIDADES</b>					0,8
SI	6	8,0068	11,1	1,1031	
NO	5,5	8,3364	12,5	1,8478	
<b>POLIFARMACIA</b>					0,7
SI	6	8,0808	11,1	1,0962	
NO	5,5	8,00	12,5	1,4071	

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

### **7.2.3 Relación entre control metabólico y características de diabetes mellitus**

Al analizar los resultados de control metabólico se debe considerar la relación existente entre variables específicas de la diabetes mellitus, como lo son el tiempo de diagnóstico y el esquema terapéutico prescrito. Se puede observar que los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 presentan un promedio de HbA1c 7,97% ( $\pm 1,06$ ), éste es levemente superior en el caso de pacientes con un tiempo de diagnóstico menor a 10 años (HbA1c 8,16%  $\pm 1,42$ %). Esta diferencia no es estadísticamente significativa en el test de ANOVA ( $p=0,4$ ).

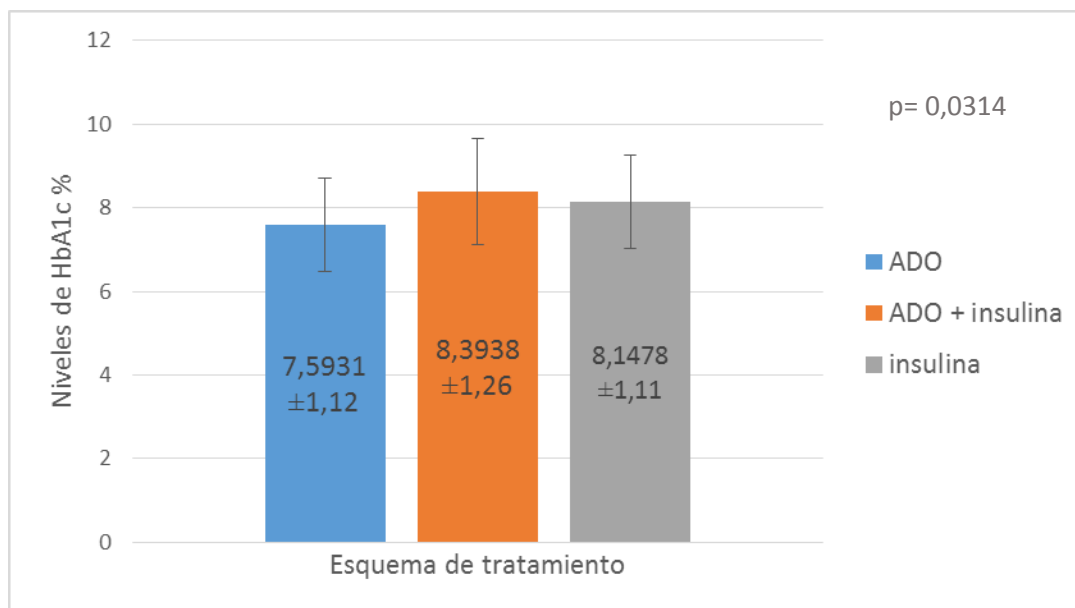
En la muestra estudiada el promedio de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) de los pacientes que reciben tratamiento con insulina fue de 8,14% ( $\pm 1,11$ ) con un mínimo de 6,4% y un máximo de 10,6%. En el caso de los pacientes con ADO el promedio fue de 7,59% ( $\pm 1,12$ ) con un mínimo de 5,5% y un máximo de 10,2%. Por otro lado, los pacientes que reciben tratamiento combinado presentaron un promedio de HbA1c de 8,39% ( $\pm 1,26$ ) con un mínimo de 6,2% y un máximo de 12,5%. Las diferencias entre los tres grupos fueron estadísticamente significativas al analizarlas con el Test ANOVA obteniendo un valor de  $p=0,03$ . (Gráfico No. 3)

### **7.3 Adherencia al tratamiento farmacológico**

El nivel de adherencia valorado por el test de Morisky-Green determinó que apenas un tercio de la población estudiada presenta buena adherencia al tratamiento farmacológico (32,14%). El 67,86% ( $n=57$ ) correspondiente a los pacientes no adherentes se distribuye según el número de respuestas correctas que presenten en el test de Morisky-Green. Por cada respuesta correcta se da un punto, el paciente adherente se entiende que posee cuatro puntos. Con una respuesta

incorrecta 46,43% (n=39), con dos respuestas incorrectas 15,48% (n=13) y los que presentaron una solo respuesta correcta fueron el 5,95% (n=5). (Tabla No. 6)

**Gráfico No. 3: Promedio de HbA1c de los pacientes según esquema terapéutico. HEG, 2014**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

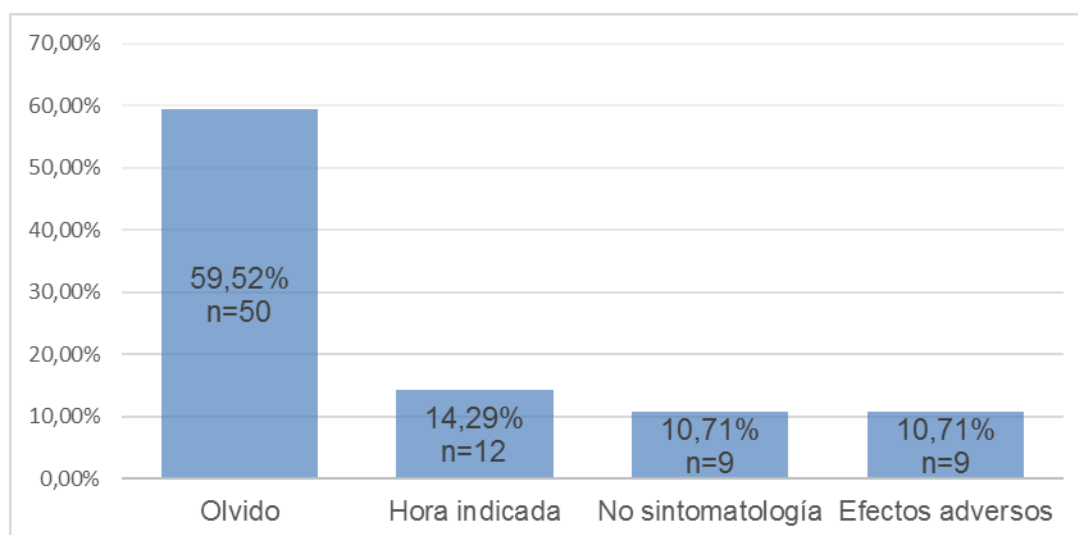
**Tabla No. 6: Distribución de la población según grado de adherencia medido por test de Morisky-Green. HEG, 2014.**

ADHERENCIA	N	%
ADECUADA	27	32,14%
NO ADECUADA	57	67,86%
1 CORRECTA	5	5,95%
2 CORRECTAS	13	15,48%
3 CORRECTAS	39	46,43%
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>100,00%</b>

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

Como se indicó el test de Morisky-Green permite valorar la causa de la no adherencia. En este caso la principal causa de falta de adherencia fue el olvido. El 59,52% (n=50) refirió olvidarse de tomar la medicación o colocarse la insulina. El 14,29% (n=12) de los pacientes no cumple con la hora indicada por el facultativo y el 10,71% (n=9) refiere que no tomar la medicación por sentir que no la necesita. Igualmente un 10,71% (n=9) refiere no tomar la medicación por la presencia de efectos adversos de la misma. (Gráfico No. 4)

**Gráfico No. 4: Causas de no adherencia dentro de la población. HEG,2014**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

### 7.3.1 Relación entre adherencia y características sociodemográficas

El 31,94% (n=23) de las mujeres presentaron una adecuada adherencia en comparación con el 33,33% (n=4) de los hombres. Los pacientes adultos mayores fueron en el 45,45% (n=15) adherentes mientras que las personas menores de 65 años lo fueron en el 23,53% (n=12). Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos ( $p=1$ ,  $p=0,06$ ). Al analizar la

relación entre adherencia y el nivel de instrucción se determinó que el 70,8% (n=46) de los pacientes con ninguna o educación básica tiene una mala adherencia, mientras que los pacientes que cursaron secundaria presentaron 57,9% (n=11) no adherencia. La diferencia no es estadísticamente significativa mediante el test de chi-cuadrado corregido ( $p=0,4$ ). Al valorar la relación entre IMC y adherencia no se pudo determinar una diferencia estadísticamente significativa con la prueba exacta de Fisher ( $p=1$ ). El porcentaje de pacientes adherentes con un adecuado IMC fue de 33% (n=2), muy cercano al de los pacientes con sobrepeso u obesidad (31%). (Tabla No. 7)

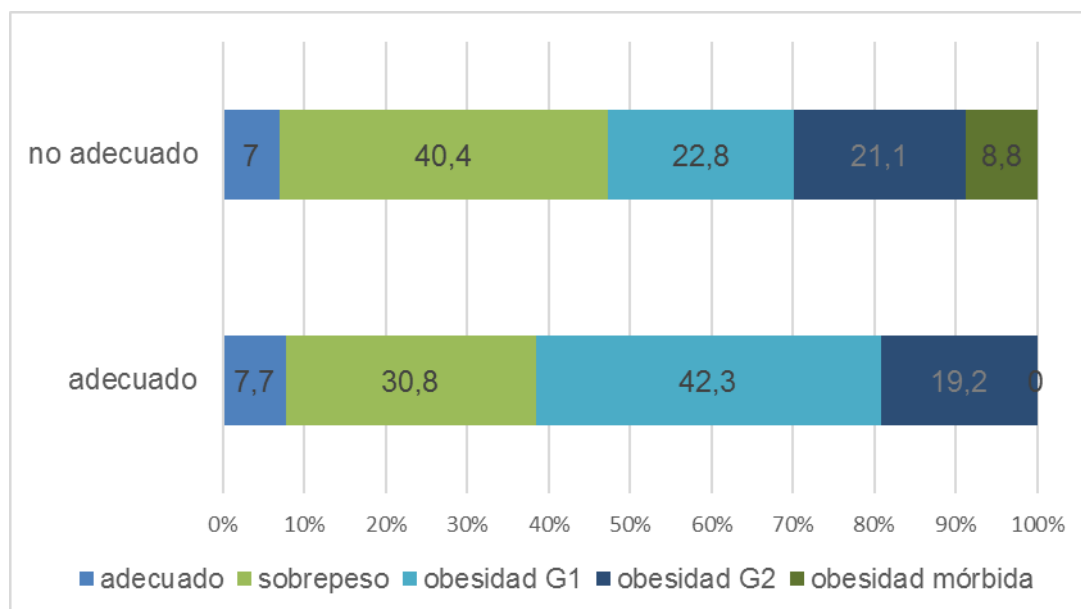
**Tabla No. 7: Relación entre las variables sociodemográficas y la adherencia. HEG, 2014.**

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	ADHERENCIA				
	ADECUADA	NO ADECUADA	ODDS RATIO (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	VALOR P (chi <sup>2</sup> , Fisher)
<b>GÉNERO</b>					
FEMENINO	23 31,94%	49 68,06%	0,9388	0,2562-3,4394	1,00
MASCULINO	4 33,33%	8 66,67%			
<b>ADULTO MAYOR</b>					
SI	15 45,45%	18 54,55%	2,7083	1,0554-6,9501	0,0625
NO	12 23,53%	39 76,47%			
<b>INSTRUCCIÓN</b>					
NINGUNA/BÁSICA	19 29,2%	46 70,8%	0,5679	0,1976-1,6327	0,4366
SECUNDARIA	8 42,1%	11 57,9%			
<b>IMC</b>					
ADECUADO	2 33,33%	4 66,67%	1,1042	0,1891-6,4474	1,00
SOBREPESO/OBESIDAD	24 31,17%	53 68,83%			

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

Como se mencionó previamente la mayoría de la población estudiada presenta valores de IMC $\geq$ 25. Si se compara estos resultados con el nivel de adherencia se observa que para el grupo de mala adherencia el subgrupo con mayor prevalencia es el de sobrepeso y para el de adecuada adherencia es el de obesidad leve. En los dos grupos el porcentaje de pacientes con un adecuado estado nutricional es de 7%.(Gráfico No. 5)

**Gráfico No. 5: Distribución del estado nutricional según nivel de adherencia. HEG, 2014.**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” de Quito en el año 2014.

### 7.3.2 Relación entre adherencia y características de diabetes mellitus

El 59,52% (n=50) de los pacientes fue diagnosticado de diabetes hace  $\geq$  10 años, de los cuales el 36% (n=18) presenta una buena adherencia. Entre los pacientes con un menor tiempo de diagnóstico apenas el 26,47% (n=9) presenta una buena adherencia. Sin embargo estos resultados no son significativos en el test de chi-

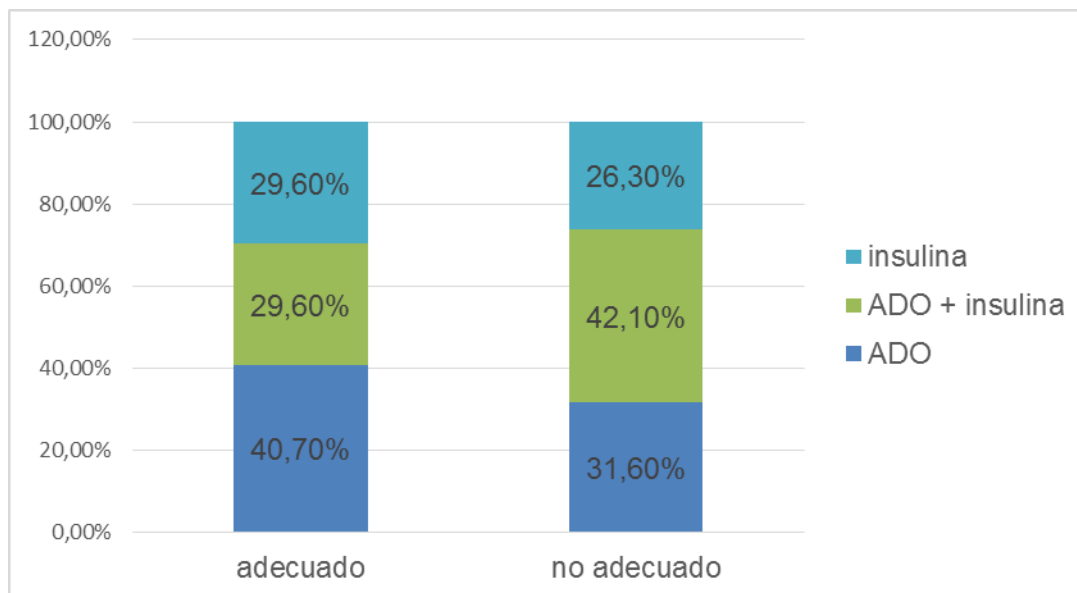
cuadrado corregido ( $p=0,4$ ). Al analizar la relación entre el esquema terapéutico y adherencia, el 37,9% ( $n=11$ ) de los pacientes que reciben antidiabéticos orales (ADO) presenta buena adherencia en comparación al 25% ( $n=8$ ) de los que tienen un esquema combinado. Los pacientes cuyo único tratamiento consiste en insulina presentan una mala adherencia en el 65,2% ( $n=15$ ). (Tabla No. 8) (Gráfico No. 6)

**Tabla No. 8: Relación entre variables específicas de diabetes y adherencia. HEG,2014**

VARIABLES DIABETES	ADHERENCIA				
	ADECUADA	NO ADECUADA	ODDS RATIO (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	VALOR P (chi <sup>2</sup> , Fisher)
<b>TIEMPO DIAGNÓSTICO</b>					
≥ 10 AÑOS	18 36,00%	32 64,00%	1,5625	0,6007-4,0646	0,4965
< 10 AÑOS	9 26,47%	25 73,53%			
<b>ESQUEMA TERAPÉUTICO</b>					
ADO	11 37,9%	18 62,1%			0,5306
ADO + INSULINA	8 25%	24 75%			
INSULINA	8 34,8%	15 65,2%			

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

**Gráfico No. 6: Distribución del esquema terapéutico según nivel de adherencia. HEG, 2014**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

### 7.3.3 Relación entre adherencia, comorbilidades y polifarmacia

El 35,62% (n=26) de los pacientes que tienen alguna comorbilidad presentó una adecuada adherencia y el 9,09% (n=1) de los pacientes sin comorbilidades presentó buena adherencia. Además de los pacientes que presentaron una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico (n=27), el 66,67% (n=18) presenta polifarmacia. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p=0.9, p=0.7). (Tabla No. 9)

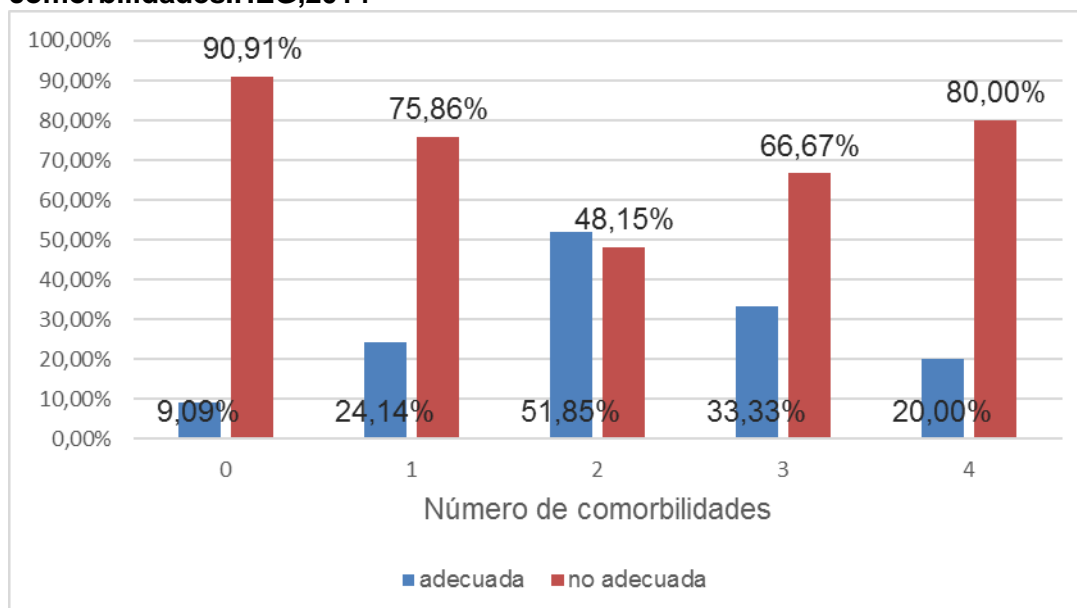
**Tabla No. 9: Relación entre variables perturbadoras y adherencia. HEG, 2014.**

VARIABLES PERTURBADORAS	ADHERENCIA				
	ADECUADA	NO ADECUADA	ODDS RATIO (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	VALOR P (chi <sup>2</sup> , Fisher)
<b>COMORBILIDAD</b>					
SI	26 35,62%	47 64,38%	5,5319	0,6702-45,6626	0,0955
NO	1 9,09%	10 90,91%			
<b>POLIFARMACIA</b>					
SI	18 34,62%	34 65,38%	1,3529	0,5184-3,5310	0,7054
NO	9 28,13%	23 71,88%			

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

Al analizar la frecuencia de una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico estratificada por el número de comorbilidades que presentaron los pacientes se puede observar que en la mayoría de categorías la frecuencia de mala adherencia es superior. Un paciente con una comorbilidad presenta mala adherencia en un 75,86% (IC95 56,46-89,70%), mientras que un paciente con tres o cuatro patologías además de diabetes mellitus presenta una inadecuada adherencia en un 66,67% (n=8) y 80% (n=4) respectivamente. En el único caso en que la frecuencia de adherencia estratificada por número de comorbilidades es mayor es en el caso de dos patologías con 51,85% (IC95 31,95-71,33%). (Gráfico No. 7)

**Gráfico No. 7: Distribución del nivel de adherencia según el número de comorbilidades. HEG, 2014**

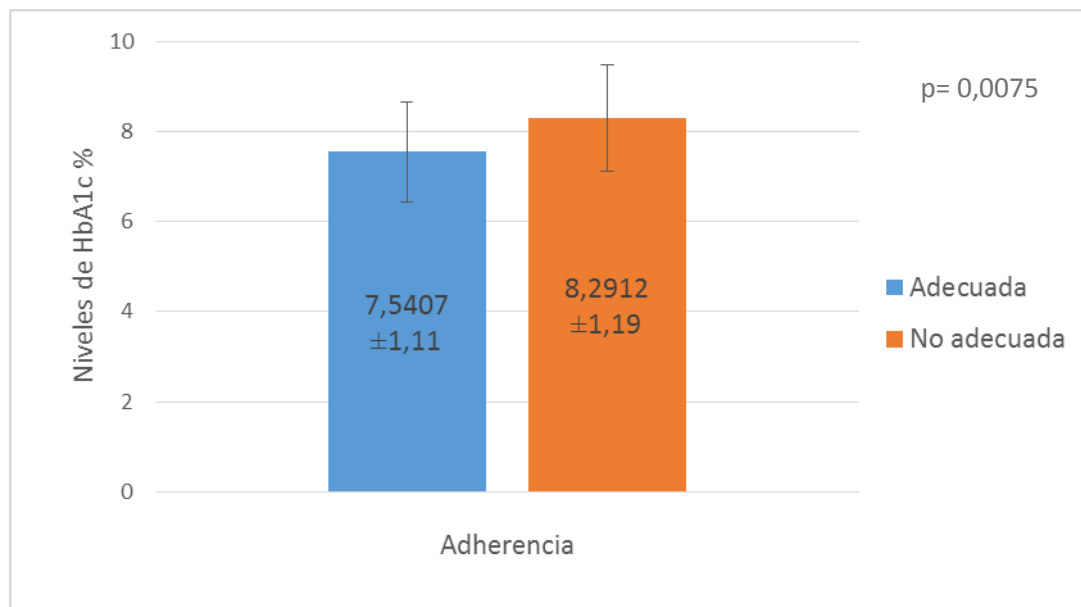


Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

#### 7.4 Relación entre adherencia y control metabólico

Al analizar el promedio de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) de los pacientes según su grado de adherencia al tratamiento farmacológico se encuentran diferencias. En el caso de pacientes con buena adherencia el promedio de HbA1c fue de 7,54% ( $\pm 1,11$ ) con un mínimo de 5,5% y un máximo de 10,6%, mientras que para los pacientes con inadecuada adherencia el promedio fue de 8,29% ( $\pm 1,19$ ) con un mínimo de 6,4% y un máximo de 12,5%. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas al analizarlas con el Test ANOVA obteniendo un valor de  $p=0,007$ . (Gráfico No. 8)

**Gráfico No. 8: Promedio de HbA1c de los pacientes según adherencia. HEG, 2014**



Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014

Como se ha podido observar del análisis bivariado previo sólo se encontró una relación estadísticamente significativa entre el esquema terapéutico para la diabetes mellitus y el control metabólico medido por hemoglobina glicosilada. Es por esto que es necesario realizar el cruce de variables dependiente e independiente estratificado por el esquema terapéutico. Dentro del grupo que recibe antiabéticos orales (ADO) el promedio de HbA1c de los pacientes adherentes fue de 6,91% ( $\pm 0,79$ ) en comparación con el promedio de los pacientes no adherentes que fue 8,01( $\pm 1,11$ ). Esta fue la única diferencia estadísticamente significativa que se logró demostrar dentro del análisis estratificado por esquema terapéutico. (Tabla No. 10)

**Tabla No. 10: Diferencias entre valores de HbA1c (%) de los pacientes estudiados según adherencia estratificado por esquema terapéutico. HEG, 2014**

ADHERENCIA	MÍNIMO	PROMEDIO	MÁXIMO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR P (ANOVA, Kruskal-Wallis)
<b>ADO</b>					0,0079
<b>ADECUADA</b>	5,5	6,9091	7,9	0,7956	
NO ADECUADA	6,4	8,0111	10,2	1,1087	
<b>ADO + INSULINA</b>					0,3
<b>ADECUADA</b>	6,2	7,9875	9,2	0,8871	
NO ADECUADA	6,6	8,5292	12,5	1,3614	
<b>INSULINA</b>					0,5
<b>ADECUADA</b>	6,4	7,9625	10,6	1,3763	
<b>NO ADECUADA</b>	6,6	8,2467	10,2	0,987	

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

## 7.5 Regresión lineal

Para poder determinar las variables que influyen sobre las cifras de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se codificó las variables bajo la premisa de presencia=1 y ausencia =0. Se inició con un modelo saturado donde se incluyeron todas las variables de interés, para luego eliminar las variables que no demostraban asociación al evidenciar un valor de  $p > 0,125$ . Se empleó una aproximación hacia atrás eliminando variables una cada vez, dejando únicamente las significativas. Al final se identificó las variables que mayor asociación con la variable dependiente (control metabólico) presentaban, tanto por cada componente como en general.

Dentro de la regresión lineal se encontró que la adherencia y el tratamiento con insulina tienen una influencia independiente sobre los valores de HbA1c. Se evidenció que los pacientes con buena adherencia presentan cifras inferiores de HbA1c (coeficiente -0,6), mientras que los pacientes que reciben insulina presentan valores más altos de HbA1c (coeficiente 0,7). Estas relaciones son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Las variables independientes incluidas en este análisis explican un 15% de la varianza de los valores de HbA1c ( $p = 0,0045$ ). (Tabla No. 11)

**Tabla No. 11: Factores relacionados con el adecuado control metabólico. HEG, 2014**

CONTROL METABÓLICO (HBA1C)					
VARIABLES	F-TEST	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	COEFICIENTE	ERROR ESTÁNDAR	VALOR P
ADHERENCIA (SI/NO)	6,3789	-1,214 ↔ -0,144	-0,679	0,269	<b>0,0135</b>
ADO (SI/NO)	0,3280	-0,444 ↔ 0,803	0,179	0,313	<b>0,5685</b>
INSULINA (SI/NO)	5,8404	0,126 ↔ 1,300	0,713	0,295	<b>0,0179</b>

Coefficiente de correlación  $r^2 = 0,15$  ( $p = 0,0045$ )

Fuente: Urbina C. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General "Enrique Garcés" de Quito en el año 2014.

## 8 DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que la falta de adherencia es uno de los principales problemas de salud que afrontamos en la actualidad. Ésta genera fracasos terapéuticos y un mayor gasto sanitario. Se estima que en el caso de enfermedades crónicas, como la diabetes, la adherencia a la terapéutica no supera el 50% y se piensa que puede ser incluso menor en los países en vías de desarrollo (12).

La diabetes mellitus es una de las patologías crónicas más prevalentes a nivel mundial. No cabe duda de la repercusión que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes y la necesidad de un tratamiento eficaz para evitar el desarrollo de complicaciones. Su naturaleza crónica no sólo requiere tratamiento de por vida, sino que con el tiempo lo más probable es que se requiera de esquemas terapéuticos cada vez más complejos (48). El objetivo del manejo de la diabetes es poder mantener niveles de glicemia adecuados, estos se pueden comprobar mediante exámenes de HbA1c (64). La falta de adherencia a la terapéutica es un problema muy común que repercute en la eficacia de la misma. Esto genera un inadecuado control metabólico, un mayor número de complicaciones y, por supuesto, un mayor gasto sanitario. Es por este motivo que se hace necesario determinar el nivel de adherencia dentro de una población y así mejorar la atención médica de los pacientes diabéticos (15).

Para poder trabajar en la adherencia se debe partir de una buena relación médico-paciente y buenas habilidades de comunicación. No se trata de juzgar al paciente, sino de proveerle de las suficientes herramientas para la toma de decisiones compartida. Se debe considerar que no existen técnicas comprobadas para mejorar la adherencia, ya que éstas deben ser basadas en las características individuales

de cada paciente para obtener mejores resultados (15, 68). El auto-manejo en la diabetes es esencial, por lo que siempre se debe fomentar la autonomía de los pacientes y motivarlos para que tomen las riendas de su terapia. Se debe considerar un enfoque centrado en el paciente donde el médico asesora pero no determina la ruta a seguir, así los pacientes toman la medicación porque están convencidos que es lo mejor para su salud y no porque así lo dice el médico. De esta manera los pacientes están más abiertos a las recomendaciones y no se sienten presionados. Además los pacientes adherentes presentan una menor percepción de los síntomas, angustia o estrés relacionado a su enfermedad que los pacientes no adherentes (32,55).

En la literatura se encuentra que la adherencia al tratamiento farmacológico en la diabetes es por lo general baja, si bien varía según la población y el método por el cual se la determina. Chua (2011) publicó un porcentaje de adherencia de 41,7% (39), mientras que Arifulla (2014) refiere un nivel de adherencia del 66,7% (56). En este estudio se determinó que la adherencia al tratamiento farmacológico entre los pacientes diabéticos es de 32,14%, mucho menor de la esperada. Esto implica que la falta de adherencia es un problema muy importante, teniendo en cuenta que los pacientes entrevistados son atendidos en un hospital público donde la medicación se entrega de manera gratuita. En estudios realizados en Estados Unidos, donde el seguro médico cubría los costos de la medicación, se encontró tasas de adherencia entre el 70 y 80% (12). Claramente el nivel de adherencia de la muestra es inferior y es un punto de partida para poder trabajar en mejorarla.

Existen diversas causas para la falta de adherencia como el olvido, la falta de sintomatología o los efectos adversos. El hecho de que los pacientes se olviden de tomar la medicación ha sido ya reportado en otros estudios, como Sharma (2014)

que indica una tasa de 81,7% de olvido (14) y Chua (2011) donde el 27,2% de los casos de falta de adherencia se deben a esta razón (39). En nuestro caso se identificó al olvido (59,52%) como la principal causa de falta de adherencia. También se encontró que el 10,71% no tomaba la medicación debido a efectos adversos, valor similar al obtenido por Sharma (2014) en la India (14). Sin embargo en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos (Grant 2003) se determinó que la principal causa de falta de adherencia fueron los efectos adversos que generaba la medicación (58%) (49). Determinar el motivo por el que los pacientes no toman la medicación es importante para poder crear estrategias enfocadas, ya que se conoce que el tratamiento de la diabetes depende del auto-manejo y los pacientes juegan un rol principal para su éxito.

Al analizar la relación entre género y adherencia, encontramos tasas similares entre hombres y mujeres (33% vs 31%) sin poder establecer una verdadera asociación. Dentro de la literatura no se ha podido tampoco determinar una diferencia significativa estadísticamente (56,58). En cuanto a la edad, se puede considerar que la edad avanzada es un factor de riesgo para la falta de adherencia debido a que se asocia a la dificultad de comprensión del esquema terapéutico, una mayor tendencia a los olvidos y la prevalencia de polifarmacia (15). Sin embargo se encontró que los pacientes adultos mayores presentan mejor adherencia (45,45%) que los menores de 65 años (23,53%). Aunque esta diferencia no fue significativa ( $p=0,06$ ) se puede encontrar estudios que lograron demostrar esta relación. Bezie (2006) determinó que el promedio de edad entre los pacientes adherentes fue de 65 años, mientras que en los pacientes no cumplidores la media fue de 56 años ( $p=0,0001$ ) (57). Igualmente, Raum (2012) demostró que a mayor edad menor la tasa de no adherencia ( $p<0,0001$ ) (64).

Es importante mencionar que al caracterizar la muestra se encontró que el 85,71% de los participantes fueron mujeres, con una edad media de 61,38 años y una desviación estándar de 12,23 años. Estos resultados son similares a los encontrados por Gigoux en Chile (2010) donde el 74% de la población estudio fueron mujeres y la edad media fue de  $61,8 \pm 10,21$  años (58). Además en una investigación (Albuja 2011) llevada a cabo en el Hospital General de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito también se encontró que el 61,6% eran pacientes femeninas y la edad promedio fue de  $68,9 \pm 10,9$  años (59). El predominio de pacientes femeninas y un promedio de edad que supera los 60 años se evidenció en estudios similares realizados en México y Brasil (Martinez 2008, Gomes-Villas 2012) indicándonos que la población a tratar es bastante similar en la región (60,61). Esto se correlaciona con los datos de mortalidad obtenidos en el año 2012 en el país, donde se puede apreciar que la tasa de mortalidad entre las mujeres (32,10) es mayor que entre los hombres (27,52). También es importante mencionar que la diabetes mellitus constituye la primera causa de muerte en la población femenina (4,5).

Las diferencias en cuanto a la prevalencia de diabetes mellitus por género se basan más en la composición corporal y la distribución de grasa corporal. Se ha asociado la resistencia a la insulina con la obesidad, especialmente la obesidad abdominal. Hay que recordar que en la muestra el 94,37% (n=67) de las participantes presentaron valores de IMC  $\geq 25$ , mientras que en el caso de los hombres fue el 83,33% (n=10). Además la obesidad se asocia con hiperinsulinemia y mayor riesgo de desarrollar diabetes. La obesidad abdominal es más frecuente en los hombres ya que presentan mayor masa grasa visceral que las mujeres, que presentan mayor acúmulo de grasa en la zona glútea (62). Pero también se ha observado una relación con las hormonas sexuales, principalmente durante la menopausia.

Aunque ésta también se relaciona con la composición corporal. Este periodo de transición presenta cambios metabólicos muy singulares en las mujeres. Se produce un aumento de los niveles de glucosa e insulina y un cambio en el perfil lipídico, convirtiéndose en más aterogénico al haber un incremento de LDL y triglicéridos. Además se produce un aumento de la grasa intraabdominal al haber una deficiencia de estrógenos, esto es un factor de riesgo cardiovascular muy importante. Tras la menopausia las mujeres adoptan una distribución androide de la grasa corporal, contrario de las mujeres fértiles que presentan mayor grasa en la zona glútea. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que se producen llevan a una menor supresión de los ácidos grasos y estos interfieren en la captación periférica de glucosa. Los ácidos grasos libres también generan un aumento de la gluconeogénesis y disminuyen la depuración de insulina a nivel hepático (63). Estos hallazgos podrían justificar el aumento de prevalencia dentro de la población femenina, especialmente tratándose de una población con una media de edad 61 años.

Si bien se ha demostrado un predominio de pacientes mujeres dentro de la población diabética, queda la duda de si el género influye en el control metabólico. En un estudio llevado a cabo en Colombia (Ariza 2005) se evidenció que las mujeres presentaban un adecuado control metabólico en 43,4% en comparación con los hombres (27,5%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.04$ , OR 2, IC95% 0.94-4.35) (65). En nuestro estudio esto no es reproducible ya que el promedio de HbA1c entre hombres y mujeres es muy similar (8,06% vs 7,97%). Hay estudios que tampoco demuestran una gran diferencia entre el porcentaje de control metabólico inadecuado estratificado por género, como Raum (Alemania 2012) donde la diferencia apenas alcanza el 5,1% y Khattab (Jordania 2010) presenta un margen incluso menor de 3,7% (41,64). En cuanto al género se

refiere se reconoce una mayor prevalencia de diabetes dentro de la población femenina, pero no existe una relación concreta con el control metabólico.

Se investigó la relación entre la edad avanzada y el control metabólico, encontrando que los adultos mayores presentan una media de HbA1c de 8,02%. Muy similar al promedio de 7,9% de los pacientes menores de 65 años ( $p=0,8$ ). Sin embargo, en ciertos estudios se ha demostrado que un pobre control metabólico se asocia a pacientes más jóvenes. Si bien se podría pensar que los pacientes adultos mayores, quienes presentan más comorbilidades y diabetes de larga data, presentan mayores barreras para alcanzar el objetivo metabólico se ha encontrado que los pacientes menores de 59 años presentan en mayor frecuencia un inadecuado control metabólico (30,9% vs 18,3%,  $p=0,001$ ) (64). Igualmente un estudio realizado en estados Unidos (Aikens 2012) demostró que el hecho de ser joven se asocia al mal control metabólico ( $r=0.16$ ,  $p=0.006$ ) (38). Ariza et al. (2005) encontró que los pacientes menores de 60 años alcanzaban el objetivo metabólico en un 32,8% mientras que los pacientes mayores lo hacían en un 41,3% (65).

Al analizar el nivel de instrucción se evidenció que en este estudio fue bajo, donde apenas el 9,52% de los pacientes concluyó la educación secundaria, el 46,43% terminó la primaria y el 10,71% no recibió educación formal. Hay que considerar que se trata de un hospital público para pacientes que no cuentan con ningún tipo de seguro médico. Al compararlo con el estudio realizado en un hospital privado de la ciudad se evidencia un nivel de instrucción superior y apenas 1,7% eran analfabetos y 25,7% habían completado la educación secundaria (59). Por otro lado, al observar un estudio llevado a cabo en unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano de Seguridad Social se evidencia que la mayoría de la población presenta educación básica (71%) y ninguna educación formal en 8,4% (60).

La educación es una de las herramientas más importantes dentro del manejo de la diabetes. Se debe educar a los pacientes sobre su enfermedad, las complicaciones y los posibles tratamientos. Se podría pensar que a mayor nivel de instrucción se tendría mejor comprensión de la realidad de la enfermedad y así obtener una mejor adherencia al tratamiento. Se encontró que los pacientes sin educación formal o primaria presentan mala adherencia en 70,8%, mientras que los que cursaron secundaria lo hicieron en 57,9%. Esta diferencia no fue significativa al igual que en otros estudios. Si bien como en el caso de Arifulla (2014) se ve una tendencia a presentar una mejor adherencia según se incrementa el nivel de instrucción, ésta no es representativa (56).

El índice de masa corporal de una persona sin duda influye en su estado de salud general y fue otro de los factores estudiados. El sobrepeso y la obesidad son un problema a nivel mundial. En el Ecuador se reporta una prevalencia de 62,8% en la población adulta y su mayor índice se registra en la cuarta y quinta décadas (3). En este estudio se reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad mucho más alta de la indicada (92,77%) y se evidenció una media de IMC de 31,74, lo que nos indica un predominio de obesidad en la población estudio. Pero hay que tener en cuenta que la obesidad se asocia a trastornos de tolerancia a la glucosa y los pacientes con exceso de peso pueden padecer diabetes en el 29%. En general se estima que el 90% de los diabéticos tiene sobrepeso u obesidad por lo que la pérdida de peso es uno de los objetivos dentro de su manejo (26). Por esto es muy frecuente encontrar tan alta prevalencia de obesidad dentro de la población diabética. En un estudio llevado a cabo en Colombia (Ariza 2005) se observó que el 51,6% de los diabéticos tenía sobrepeso y el 24,2% obesidad (65). Igualmente Gomes-Villas (2012) encontró en Brasil que el 90,1% de los pacientes diabéticos no presentaba un adecuado índice de masa corporal (61).

Al estudiar si existe asociación entre el índice de masa corporal y la adherencia se encontró que los pacientes con un IMC adecuado o no presentaban similares tasas de adherencia (33% vs 31%). En un estudio realizado en Alemania (Raum 2012) la prevalencia de mala adherencia fue similar entre los diferentes grupos de IMC e igualmente los resultados no fueron significativos (64). Así mismo Bezie (2006) presentó que el promedio de IMC fue de 28 en los dos grupos (57). Por otro lado, existen estudios que demuestran que los pacientes obesos tienen dos veces más probabilidades de presentar una adherencia baja o moderada al compararlos con pacientes no obesos ( $p=0,002$ ) (48). También se ha asociado la adherencia al tratamiento farmacológico con una mayor prevalencia de pérdida de peso, o que podría sugerir que los pacientes adherentes en general se apegan mejor a las recomendaciones médicas (36).

Al correlacionar el índice de masa corporal con el control glicémico se evidencia que el promedio de HbA1c de los pacientes con  $IMC \geq 25$  fue 8,03% en comparación al promedio de 8,33% de los pacientes con un IMC adecuado. Estas diferencias no fueron significativas por lo que se debieron al azar, a diferencia de lo encontrado en otros estudios. Raum et al (2012) reportan que a mayor grado de obesidad menor frecuencia de control metabólico ( $p < 0,0001$ ). Se obtiene que pacientes con un peso normal no alcanzan la meta en el 12,3%, mientras que los que presentan obesidad leve no lo hacen en el 22,9% (64). Khattab et al presentan la misma relación pero con una prevalencia de mal control metabólico aún mayor en Jordania, donde los pacientes con peso adecuado no logran un buen control metabólico en el 56,1% y los pacientes obesos en el 69,5%. En este caso la muestra estuvo constituida por 917 pacientes diabéticos y la relación entre estas variables fue significativa ( $p=0,003$ ) (41). Posiblemente el tamaño muestral de esta

investigación fue el limitante al realizar el análisis bivariado, ya que no se logró observar esta tendencia de a mayor IMC peor el control metabólico.

Los pacientes con diabetes mellitus pueden presentar múltiples factores de riesgo cardiovascular y patologías relacionadas a los mismos. En sí la diabetes mellitus tipo 2 se produce normalmente en el entorno del síndrome metabólico, por lo que se asocia a obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia. Todas estas condiciones son factores de riesgo cardiovascular independientes. En el presente estudio se encontró que el 86,90% de los pacientes entrevistados presenta alguna comorbilidad y la patología más frecuente fue hipertensión arterial (70,24%). Se conoce que la HTA es 1,5 a 3 veces más frecuente en los pacientes diabéticos alcanzando una prevalencia del 60% entre esta población (26). Un estudio realizado en Brasil (Gimenes 2009) presentó que las principales enfermedades concomitantes fueron la hipertensión arterial (56,5%) y la dislipidemia (43,5%), aparte de obesidad (70). Estas tres patologías fueron igualmente las comorbilidades más frecuentes en el estudio llevado a cabo por Albuja (Ecuador 2011), con la única diferencia que el diagnóstico de dislipidemia se presentó como la más prevalente (60,5%) (59). En nuestro caso se diagnosticó dislipidemia en el 15,48% de los participantes y obesidad en el 92,77%. Hay que tener en cuenta que se debe valorar el perfil lipídico anualmente y que con mayor frecuencia se halla hipertrigliceridemia (26). Si bien no hay estudios que reporten hipotiroidismo como una comorbilidad frecuente, en nuestra investigación se encontró en el 27,38% de la población. La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos en la ciudad de Loja (Vázquez 2013) es de 27,9%, correspondiendo el 10,2% a hipotiroidismo clínico. Se evidenció que la prevalencia es mayor en las mujeres y pacientes mayores de 60 años. Esto se correlaciona con las características de nuestra muestra, teniendo en cuenta que se ha observado una mayor frecuencia de

disfunción tiroidea en pacientes diabéticos. No hay que olvidar que el hipotiroidismo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones como nefropatía y retinopatía diabética, por lo que es muy importante su detección y manejo adecuado (66).

La presencia de comorbilidades no demostró tener relación con la adherencia en nuestro estudio. Si bien se observó que los pacientes con comorbilidades presentaban una prevalencia mayor de adherencia (35,62%) que los pacientes sin comorbilidades (9,09%), esta diferencia no fue significativa. Estos hallazgos son inversos a los esperados, ya que la presencia de varias patologías y su asociación con polifarmacia se esperaba que influya negativamente al momento de la toma de medicamentos. En un estudio realizado en México (Hernandez-Ronquillo 2003) se evidenció que la falta de adherencia es cuatro veces más probable entre los pacientes que presentan comorbilidades, específicamente hipertensión y obesidad ( $p=0,02$ ) (42).

En este estudio, de los pacientes que presentan una o varias comorbilidades presentan un promedio de HbA1c igual a 8,0%, mientras que los pacientes sólo con diagnóstico de diabetes tienen un promedio de HbA1c de 8,3%. Sin embargo esta diferencia no es significativa ( $p=0,8$ ). Aikens et al demostraron que un pobre control metabólico se asocia con un menor número de comorbilidades ( $r=0.17$ ,  $p=0.005$ ), pero no existen muchos estudios que respalden estos hallazgos (38). Por otro lado, se ha encontrado que la presencia de dislipidemia es un factor de riesgo para el mal control metabólico. Los pacientes que presentan hipertrigliceridemia ( $p=0,017$ ), hipercolesterolemia ( $p=0,004$ ) o LDL sobre 100mg/dl ( $p=0,001$ ) tienen menores probabilidades de alcanzar un adecuado control metabólico (41). Esto remarca la

importancia de la realización de un perfil lipídico anualmente como prevención para poder tratar la dislipidemia precozmente y mejorar así el control glicémico.

Debido a la alta prevalencia de comorbilidades y a la complejidad del esquema terapéutico de la diabetes y de las demás patologías, los diabéticos presentan mayores probabilidades de presentar polifarmacia. En este estudio se evidenció que el 61,9% de los pacientes recibe 3 o más medicamentos. Se encontró que además de la medicación hipoglicemiante, los pacientes reciben antihipertensivos (69,05%), levotiroxina (27,38%) e hipolipemiantes (15,48%). Estos resultados son similares a los encontrados en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos (Grant 2003) donde los pacientes tomaban una media de  $4,1 \pm 1,9$  fármacos y los antihipertensivos (80%) y los hipolipemiantes (57%) eran las medicinas que en mayor frecuencia se prescribían (49).

Al igual que en el caso de las comorbilidades los resultados en la asociación con adherencia no fueron los esperados en cuanto se refiere al número de fármacos prescritos. La presencia de polifarmacia no se asoció con la adherencia al tratamiento farmacológico y se vio incluso que la prevalencia de incumplimiento fue levemente mayor en los pacientes que reciben menos fármacos (71,88%, 65,38%). Esto también se puede observar en el estudio realizado por Raum (2012), donde los pacientes que reciben menos de 3 medicamentos no presentaron una adecuada adherencia en un 30,8% comparado a los que presentaron polifarmacia que lo hicieron en aproximadamente un 20% ( $p=0,01$ ) (64). Por el contrario, hay múltiples estudios que demuestran que la polifarmacia interfiere de manera negativa sobre la adherencia por lo que se recomienda simplificar los esquemas empleando combinación fija de fármacos en una sola tableta o medicamentos de acción prologada (13). Para este estudio se consideró para la clasificación de la variable

polifarmacia la definición de la misma, tres o más medicamentos. Los resultados obtenidos podrían variar si se toma en cuenta un valor de corte superior como cinco o seis fármacos, ya que se evidenció una alta prevalencia de polifarmacia donde los pacientes toman entre cinco y diez tabletas diarias.

Cuando se investiga la relación entre polifarmacia y control metabólico se puede encontrar que el consumo de más de tres medicamentos tiene un impacto negativo en los niveles de hemoglobina glicosilada. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos por Krapek et al (2004) se determinó que por cada fármaco adicional la HbA1c se eleva en un 3.6% ( $p=0.0387$ ) (10). En nuestro estudio no existe diferencia de los promedios de HbA1c entre los pacientes con o sin polifarmacia ( $p=0,7$ ). En el estudio realizado por Raum (2012) tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,54$ ) y presentó un margen de diferencia en el control metabólico entre los dos grupos de apenas 4% (64).

Desde la publicación de estudios como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) se ha determinado que la duración de la diabetes tiene una gran importancia. Se conoce que un adecuado control metabólico reduce el riesgo de complicaciones, pero este efecto se observa principalmente en pacientes de reciente diagnóstico. Esto resalta la importancia de una detección precoz para poder generar un mayor impacto con el tratamiento de la diabetes. Algunas guías consideran que la duración de diabetes mellitus igual o mayor a diez años, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones como la retinopatía, es un factor de riesgo cardiovascular por sí mismo (9). En este estudio se encontró que la media de duración de la diabetes es de 12,8 años y el 59,52% de la muestra presenta una duración  $\geq 10$  años. En base a esto se sospecha que estos pacientes

presentan mayor riesgo de complicaciones y la necesidad de un tratamiento más complejo para alcanzar los objetivos metabólicos.

En el estudio UKPDS se demostró que con el paso de los años se requiere cada vez mayores herramientas terapéuticas para controlar la glicemia. Esto va a depender principalmente de la reserva de células  $\beta$  que se tenga. Mediante el modelo de homeostasis (HOMA, *Homeostasis model assessment*) se demostró que la función de las células  $\beta$  continúa deteriorándose a pesar del tratamiento y se asocia con el aumento progresivo de la hiperglicemia. Es por esto que la falla de la monoterapia es inevitable y la necesidad de reajustar el tratamiento es primordial (67). Pacientes que recibían una sola medicación hipoglicemiante pudieron alcanzar el objetivo metabólico ( $HbA1c < 7\%$ ) en el 50% a los 3 años y en el 25% a los 9 años de su diagnóstico. Se ha podido observar que tras una duración aproximada entre 5 y 10 años de padecer diabetes los niveles de HbA1c se incrementan notablemente (10). Raum (2012) presentó que pacientes con un tiempo de diagnóstico menor a 5 años no alcanzaban la meta terapéutica en el 13,2%, mientras que los pacientes con una duración entre 11 y 15 años no lo hacen en el 23%. Incluso se refiere que los pacientes con diabetes de más de 16 años de evolución presentan mal control metabólico en el 29,4%. Estas diferencias presentaron significancia estadística con un valor de  $p=0,0001$  (64). Igualmente Khattab (2010) determinó que los pacientes con un tiempo de diagnóstico menor a 7 años lograban alcanzar valores de HbA1c adecuados en el 50%, mientras que los pacientes con diabetes de mayor duración apenas alcanzaban el 19,3% ( $p < 0,0005$ ) (41). Sin embargo en nuestro estudio esta relación no se pudo demostrar. La diferencia en los promedios de HbA1c entre ambos grupos no es significativa ( $p=0,4$ ). Esta relación tampoco se pudo demostrar por Ariza (2005) donde incluso se evidenció un porcentaje mayor de adecuado

control metabólico en el grupo con un tiempo de diagnóstico superior a 10 años ( $p=0,6$ ) (65).

La adherencia al tratamiento farmacológico suele ser más alta cuando se trata de patologías agudas. Esto se debe a que la persistencia disminuye con el tiempo. Se ha visto que la adherencia en patologías crónicas disminuye a partir de los seis meses de tratamiento (13). Arifulla (2014) demostró que los pacientes con una duración de diabetes menor a cinco años presentaban mejor grado de adherencia que los de larga data ( $p=0,048$ ) (56). En nuestro estudio esta asociación no se pudo demostrar, incluso se observó una mayor prevalencia de no adherencia en los pacientes con menor tiempo de diagnóstico (73,53%) que los de larga data (64%). Tiv (2007) refiere que la duración de la diabetes no afecta a la adherencia a la medicación ( $p=0,9$ ), al igual Raum (2012) donde no hubo diferencias entre los grupos (64,68).

Dentro del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus contamos con los antidiabéticos orales (ADO) y la insulina. Si bien existen varios tipos de ADO, el de primera elección es la metformina. Esta biguanida activa la AMP-cinasa disminuyendo la producción hepática de glucosa, su absorción intestinal e incrementando la actividad de la insulina a nivel periférico. A pesar del descubrimiento de nuevos fármacos, la metformina sigue siendo el primer escalón en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, al ser seguro, de bajo costo, con posibles beneficios sobre el riesgo cardiovascular y tener un efecto positivo sobre el peso del paciente (69). En nuestra muestra el 72,62% de los pacientes estudiados toma antidiabéticos orales (ADO), de los cuales el 34,52% ( $n=29$ ) recibe únicamente ADO. La metformina es el fármaco prescrito en mayor frecuencia como monoterapia ( $n=13$ ), mientras apenas un paciente recibe incretina. Según las

recomendaciones de la *American Diabetes Association* en caso de fallo de la misma se debe incluir otro fármaco. En nuestro caso la combinación de ADO más frecuente fue la de metformina con glibenclamida (n=15). Además el 38,10% (n=32) recibe esquema compuesto por metformina e insulina. Por último el 27,38% utiliza únicamente insulina. Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios encontramos en la muestra un mayor empleo de esquemas compuestos por insulina. Gimenes (Brasil 2009) observó que el 10,9% de los pacientes utilizaba solo insulina y el 30,4% una combinación con ADO (70). En un estudio realizado en Estados Unidos (Chua 2011) se encontró que el 49,9% de los encuestados se colocaba insulina, además el 68,6% recibía metformina (39).

Como se mencionó la insulina no es el fármaco de primera elección al iniciar el tratamiento de la diabetes, sino que se emplea cuando han fracasado los pasos iniciales o cuando al momento de diagnóstico los valores de HbA1c se encuentran entre 10 y 12% (69). Al ser un fármaco de introducción tardía en el manejo y además, como se ha manifestado, con el transcurso de los años las cifras de HbA1c tienen una tendencia al incremento se podría esperar que los pacientes que reciben insulina tengan un peor control metabólico por lo que requieren un tratamiento más agresivo. En nuestro caso al comparar los valores de HbA1c según el esquema terapéutico administrado encontramos que los pacientes que reciben exclusivamente hipoglicemiantes orales presentan mejor control metabólico que los pacientes que se colocan insulina ( $p=0,01$ ). Igualmente Khattab (2010) presentó que los pacientes en tratamiento con ADO presentan buen control metabólico en un 51,1%, mientras que los que se inyectan insulina lo hacen en un 11,5% ( $<0,0005$ ) (41). Aikens (2012) incluso evidenció que el tratamiento con insulina se asocia a un control glicémico deficiente ( $r=0.16$ ,  $p=0,006$ ) (38). Hay que considerar que se puede tratar de falacia ecológica, ya que al ser estudios transversales no se puede

determinar la relación de causalidad. De igual manera se debería estudiar a profundidad el control metabólico dentro del grupo de pacientes que reciben insulina y así lograr determinar los factores que influyen sobre esta relación. En primera instancia se tendría que revisar la dosificación de la insulina y la forma en la cuál es administrada para luego hacer un análisis estratificado.

En cuanto se refiere al tratamiento de la diabetes mellitus y la adherencia se debe considerar que lo que se está valorando es la adherencia a las diferentes vías de administración. La insulina presenta sus desventajas al tener que inyectarse entre una y tres veces diarias y es uno de los medicamentos que mayor recelo y rechazo genera en los pacientes. Chua (2011) refiere que la terapia combinada de insulina y antidiabéticos orales se asocia significativamente con una menor adherencia a la medicación. Se piensa que esta relación se debe a las diferentes vías de administración que se conjugan, al resultar inconveniente y confuso (39). Si bien en nuestro estudio no se pudo determinar una asociación estadísticamente significativa entre el esquema terapéutico y la adherencia, sí se observó que los pacientes que reciben terapia combinada presentan una mayor prevalencia de incumplimiento (75%) en relación a los pacientes que reciben ADO (62,1%) o insulina (65,2%).

La relación entre adherencia y control metabólico ha cobrado importancia en el manejo de la diabetes mellitus. No hay que olvidar que dentro del manejo de la diabetes mellitus se han establecido metas del control metabólico para poder limitar la progresión de la patología y disminuir su impacto a nivel de órganos diana. Una manera de medir el control metabólico es a través de la hemoglobina glicada A1c (HbA1c). La *International Diabetes Federation* (IDF) recomienda mantener valores de HbA1c por debajo de 7% para reducir el riesgo de complicaciones, pero es importante recalcar que las metas se deben individualizar según las condiciones de

cada paciente (9). La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda que se realice el examen de HbA1c al menos dos veces por año en pacientes que mantienen un control glicémico estable o que cumplen con las metas. Si se produce un cambio en el esquema de tratamiento o no se alcanzan los objetivos planteados se sugiere realizar el examen cada tres meses para un control más estricto y poder así realizar los ajustes necesarios al tratamiento. Está claro que la frecuencia con la que se realiza este examen de laboratorio va a depender de las condiciones clínicas de cada paciente (71). Es por esto que para este estudio se decidió incluir a todos los pacientes diabéticos que presenten resultados de HbA1c no mayor de seis meses, para así evitar un sesgo de selección.

En este estudio el promedio de HbA1c fue  $8,05 \pm 1,21\%$  con un mínimo de 5,5% y un máximo de 12,5%. Si comparamos esto con los resultados reportados por la ADA en Estados Unidos con una media nacional de 7,2%, observamos un peor control metabólico en general de la población estudio. Hay que considerar que entre el 33 y 49% de la población estadounidense no alcanza las metas de control metabólico planteadas (72). En nuestro caso, si consideramos un valor corte de  $<7\%$ , el 83,33% de los pacientes no alcanza los objetivos. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio realizado en Quito (Albuja 2011) donde el promedio de HbA1c fue de  $7,9 \pm 1,6\%$  y la frecuencia de mal control metabólico fue de 64,4% (59).

Existen diversos estudios que demuestran la relación positiva entre adherencia y control metabólico. Chua et al (2011) que refiere que las probabilidades de los pacientes adherentes para presentar un adecuado control glicémico es dos veces mayor que los no adherentes. Además se habla en general de que las cifras de HbA1c son significativamente superiores dentro del grupo de pobre adherencia

(39). Nosotros igualmente encontramos una diferencia significativa entre el promedio de HbA1c de ambos grupos ( $p=0,007$ ), presentando los pacientes con mayor cumplimiento valores menores ( $7,54\pm 1,11\%$ ). Krapek et al (2004) también tras aplicar el test de Morisky-Green determinó que los pacientes adherentes presentaban valores de HbA1c en un 10% menores ( $p=0,3$ ) (10). Además DiBonaventura (2014) presentó que por cada punto que se incremente la no adherencia medida por una escala de Morisky modificada la HbA1c se incrementa 0.21% ( $p=0,05$ ) (37). Si bien la mayoría de las publicaciones demuestran la relación estadística entre adherencia y control metabólico, hay estudios que la refutan. Gigoux y colaboradores (2010) al correlacionar la información obtenida tras aplicar el test de Morisky-Green con las cifras de HbA1c no lograron comprobar una asociación significativa (OR 2.5, IC95% 0.9-7.3) (58).

Dentro del análisis bivariado se encontró que los pacientes que reciben únicamente antidiabéticos orales (ADO) tienen cifras menores de HbA1c que los pacientes que se inyectan insulina (7,59% vs 8,14%;  $p=0,03$ ). Debido a esta relación es importante evaluar si la asociación entre adherencia y control metabólico se ve afectada por el tipo de tratamiento que reciben los pacientes. Al realizar este análisis encontramos que los pacientes adherentes a los ADO presentan un promedio de HbA1c en un 1% menor que los pacientes no adherentes (6,9% vs 8,01%). Ésta fue la única relación que resultó estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ). Esto es comparable con los resultados referidos por Tiv et al (2008) que demuestran que un incremento de 10% en la adherencia a los ADO se asocia con una disminución de HbA1c en 0,1% ( $p=0,001$ ) (68). Sin embargo, los resultados hallados dentro del grupo que recibe insulina no son congruentes con la literatura. Existen estudios retrospectivos que demuestran que hay una tasa mayor de adherencia entre los pacientes que reciben solo insulina (67%) comparado con los

esquemas combinados (39%) (48). Además Donnelly (2007) demostró que los valores de HbA1c en pacientes adherentes al tratamiento con insulina son menores que los no adherentes y comprobó que esta relación es significativa ( $p < 0,0001$ ) (73). Esta asociación tampoco se pudo demostrar mediante el modelo de regresión lineal ya que indica que los pacientes con insulina presentan valores más altos de HbA1c. Este es un punto muy importante, ya que la insulina es el fármaco que mejor control metabólico alcanza debido a su mecanismo de acción. En este caso los resultados pueden deberse a una mala dosificación de la insulina, por lo que debería revisarse los esquemas de tratamiento de los pacientes que la reciben. O tal vez existan otras fallas en cuanto a la adherencia que el test de Morisky-Green no logra determinar, por lo que se debería realizar un estudio más profundo en estos casos.

Hay que recordar que al ser este un estudio de corte transversal presenta varias limitaciones. El diseño del estudio permite inferir hipótesis mas no se puede extrapolar los resultados a la población general ni tampoco determinar relación de causalidad. Este tipo de estudio permite reconocer que la falta de adherencia es un problema prevalente y que se asocia con el control metabólico. En cuanto a los resultados observados con el tratamiento de insulina, se debe profundizar en el tipo y dosificación del esquema. Si bien los resultados encontrados indican que los pacientes que reciben insulina presentan valores superiores de HbA1c, no se identifican los factores que pueden llevar a que se dé esta relación. Una limitación del estudio es la posible presencia de contextos múltiples y superpuestos que no se logran identificar al realizar el análisis bivariado. Al centrarse en el estudio de los pacientes con tratamiento de insulina y sus características singulares se podría determinar si los hallazgos de este estudio se debieron a falacia ecológica. Si bien en este estudio se presenta una clasificación por esquema terapéutico no se

analiza las diferencias del tratamiento con insulina de los participantes, por lo que puede tratarse de un grupo heterogéneo y no se podrían aplicar los hallazgos a la situación de cada individuo.

## 9 CONCLUSIONES

- Un tercio de los pacientes del Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” presentaron una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico (32,14%).
- La principal causa de la falta de adherencia reportada fue el olvido (59,52%).
- El porcentaje de adherencia presentado en este estudio (32,14%) es menor al propuesto por la Organización Mundial de la Salud para enfermedades crónicas (50%).
- El control metabólico de la población estudio es en general malo, presentando una media de HbA1c de 8,05%. Apenas el 16,67% de los pacientes presentaron un adecuado control metabólico.
- El único factor que influyó sobre el control metabólico fue el esquema de tratamiento para la diabetes mellitus.
- Los pacientes que reciben solo antidiabéticos orales tienen mayores probabilidades de alcanzar su objetivo terapéutico al compararlos con los pacientes que presentan un esquema de insulina o conjugado.
- En este estudio el tratamiento con insulina no se correlaciona con el control metabólico, pero habría que determinar si fue debido a falacia ecológica.
- La mayoría de los participantes presentaron sobrepeso u obesidad, sin embargo, no interfiere en la adherencia o control metabólico. Pese a esto es importante una adecuada consejería nutricional.

- Se evidenció una alta prevalencia de comorbilidades y polifarmacia, por lo que se debe emplear un manejo integral que incluya detección oportuna de las comorbilidades para su tratamiento adecuado y así evitar el desarrollo de mayores complicaciones.
- El estudio logró demostrar que existe una diferencia significativa en el control metabólico, entre aquellos pacientes que presentaron una adecuada adherencia al tratamiento farmacológico versus los no adherentes.
- Esta asociación se mantiene estadísticamente significativa dentro del grupo de pacientes que toman antidiabéticos orales, mas no cuando los pacientes se colocan insulina.
- En el presente estudio encontramos que los pacientes con adecuada adherencia al tratamiento con insulina no alcanzan un adecuado control metabólico, lo cual debería ser estudiado más a detalle.

## 10 RECOMENDACIONES

- Es importante valorar en la práctica médica si un paciente presenta mala adherencia y la causa de la misma para poder emplear estrategias dirigidas con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones y mejorar su calidad de vida.
- La valoración de la adherencia al tratamiento puede realizarse mediante protocolos o escalas establecidas en cada casa de salud según la necesidad.
- Pese a que el tamaño muestral del estudio es limitado demuestra la importancia de determinar el nivel de adherencia de cada paciente, por lo que se debería implementar el test de Morisky-Green dentro de la consulta de diabetes.
- Realizar estudios en diferentes casas de salud, incluyendo pacientes de diferentes estratos sociales, e incluir más variables modificadoras para poder realizar una comparación adecuada con la situación mundial.
- Se propone un diseño de estudio tipo clínico controlado aleatorizado que permita valorar la adherencia entre antidiabéticos orales e insulina versus control metabólico.
- Es importante reforzar el concepto de auto-manejo de la diabetes e incluir al paciente en el manejo de su patología para poder obtener mejores resultados.
- Si bien la formación de un Club de Diabetes es un gran paso para poder mejorar la atención se debe aprovechar este espacio para educar y

empoderar a los pacientes en el manejo de su enfermedad. En vista de lo observado referente a cómo se maneja el Club de Diabetes se recomienda tener un mayor control sobre el mismo, aprovechando el tiempo destinado a las reuniones para capacitar a los pacientes sobre cambios de estilo de vida, la importancia del tratamiento, signos de alarma y complicaciones de la diabetes.

- Es importante simplificar los esquemas de tratamiento ya que el porcentaje de polifarmacia es alto y se debería explicar a los pacientes qué medicamentos reciben y para qué son cada uno.
- Es fundamental un manejo integral y oportuno de la diabetes mellitus tipo 2 mediante dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico para evitar el progreso de la patología llevando a secuelas irreparables.

## **11 ANEXOS**

### **11.1 ANEXO 1**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_, afirmo que he sido informado(a) por la Srta. Carolina Urbina Carrera, egresada de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad del Ecuador, que desarrolla un trabajo de investigación acerca de “Relación Entre Adherencia al Tratamiento Farmacológico y Cifras de Hb1ac en Pacientes Diabéticos Pertenecientes al Club de Diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” de la Ciudad de Quito”. En base a una decisión informada yo consiento libre y voluntariamente en colaborar en su trabajo al contestar la encuesta y permitiendo que tenga acceso a mi historia clínica para la recolección de información estrictamente relevante para la investigación. Entiendo que la información será utilizada sin dar a conocer mi identidad y con el único fin académico que postula en su investigación. Declaro que he sido informado que puedo retirar mi colaboración en cualquier momento sin que esto ocasione consecuencia alguna para mí.

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

## 11.2 ANEXO 2

RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y CIFRAS DE HB1AC EN  
PACIENTES DIABÉTICOS PERTENECIENTES AL CLUB DE DIABETES DEL HOSPITAL GENERAL  
"ENRIQUE GARCÉS" DE LA CIUDAD DE QUITO. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2014

Fecha:

Nº Encuesta

1. Nº Historia Clínica

2. Fecha de nacimiento  /  /

3. Género  Femenino

4. Edad  (Años cumplidos)

Masculino

4. Instrucción:  Ninguna

Primaria incompleta

Primaria completa

Secundaria incompleta

Secundaria completa

Superior

5. ¿Hace cuánto le diagnosticaron Diabetes?  AÑOS (Si no recuerda deje espacio en blanco)

6. ¿Toma pastillas para la diabetes? Sí  No

En caso de que sí por favor conteste las preguntas 7 y 8, si no toma ninguna pastilla para la diabetes pase a la pregunta 9

7. ¿Cuántas pastillas para la diabetes toma?

1 pastilla

2-3 pastillas

Más de 3 pastillas

8. ¿A qué hora toma estas pastillas? (Puede escoger más de una opción)

Mañana

Tarde

Noche

9. ¿Usa insulina? Sí  No

10. ¿A qué hora se coloca la insulina?

Mañana

Tarde

Noche

Para las preguntas 11-14 por favor responda solamente en relación a la medicación para la diabetes ya sean pastillas o insulina

11. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?

Sí  No

12. ¿Toma la medicación a la hora indicada?

Sí  No

13. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?

Sí  No

14. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?

Sí  No

15. ¿Ha sufrido alguna de las siguientes enfermedades? (Indique todas las enfermedades que recuerda que ha presentado, si no se encuentra en la lista seleccione Otro y escribala(s) al lado)

- Presión alta
- Problemas de colesterol
- Problemas del corazón
- Infarto o ataque al corazón
- Tiroides/coto
- Otra: \_\_\_\_\_

16. ¿Qué tratamiento recibe para estas enfermedades? (Seleccione todos los medicamentos que recibe, si no se encuentra en la lista seleccione Otro y escribala(s) al lado)

- Pastillas para la presión alta (ej. Enalapril, losartán)
- Pastillas para el colesterol (Ej. Simvastatina, gembifrozilo)
- Pastillas para el corazón (Ej. Digoxina, Lanicor)
- Pastillas para la tiroides (Ej. Levotiroxina, Eutirox)
- Otra: \_\_\_\_\_

17. ¿Cuántos medicamentos toma normalmente aparte de los que son para la diabetes?

- 1 pastilla
- 2-3 pastillas
- Más de 3 pastillas

DATOS OBTENIDOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

18. IMC

- < 18.5 Bajo peso.  
 18.5 - 24.9 Adecuado  
 25.0 - 29.9: Sobrepeso  
 > 30: Obesidad

19. Comorbilidades

- HTA  
 Dislipidemia  
 ICC  
 IAM  
 Hipotiroidismo  
 Otra: \_\_\_\_\_

20. Otros tratamientos farmacológicos: Sí  No

- Antihipertensivos  
 Estatinas/Fibratos  
 Antiarrítmicos  
 Anticoagulantes  
 Levotiroxina  
 Otro: \_\_\_\_\_

21. Polifarmacia

- <3  
 =3

22. Esquema terapéutico diabetes oral

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Metformina    | <input type="checkbox"/> Mañana |
| <input type="checkbox"/> Sulfonilurias | <input type="checkbox"/> Tarde  |
| <input type="checkbox"/> Glitazonas    | <input type="checkbox"/> Noche  |
| <input type="checkbox"/> Meglitinidas  |                                 |

23. Insulina: Sí  No

- |                                      |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ultrarápida | <input type="checkbox"/> Mañana |
| <input type="checkbox"/> Rápida      | <input type="checkbox"/> Tarde  |
| <input type="checkbox"/> NPH         | <input type="checkbox"/> Noche  |
| <input type="checkbox"/> Glargina    |                                 |

24. HbA1c \_\_\_\_\_

- Adecuado (< 7% )  
 No adecuado (= 7%)

Fecha de determinación: \_\_\_\_\_

Método de determinación: \_\_\_\_\_

## 12 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Federación Internacional de Diabetes. Plan Mundial Contra la Diabetes 2011-2021 [Internet] Federación Internacional de Diabetes. Bélgica. 2011 [Citado 19 noviembre 2014] Disponible en: [www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf)
2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. [Internet] Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD. República Dominicana. 2013 [Citado 19 noviembre 2014] Disponible en: [www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf](http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf)
3. Freire WB, Ramírez MJ, Belmont P, Mendieta MJ, Silva MK, Romero N, et al. Resumen Ejecutivo. Tomo I. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013 [Internet] Ministerio de Salud Pública-Instituto Nacional de Estadística y Censos. Ecuador. 2013 [Citado 23 noviembre 2014] Disponible en: [http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=452&Itemid=](http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=452&Itemid=)
4. Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones Año 2012 [Internet] Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Ecuador. 2013 [Citado 28 Enero 2015]. Disponible en: <http://www.inec.gob.ec/>
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones Año 2013 [Internet]. Instituto Nacional de

- 
- Estadísticas y Censos. Ecuador. 2014 [Citado 28 Enero 2015]. Disponible en:  
<http://www.inec.gob.ec/>
6. Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC. Anuario de Estadísticas Hospitalarias Camas y Egresos Año 2012 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Ecuador. 2013 [Citado 29 Enero 2015]. Disponible en:  
<http://www.inec.gob.ec/>
7. Banerji MA, Dunn JD. Impact of Glycemic Control on Healthcare Resource Utilization and Costs of Type 2 Diabetes: Current and Future Pharmacologic Approaches to Improving Outcomes. American Health & Drug Benefits [Internet] Estados Unidos. Septiembre 2013 [Citado 3 diciembre 2014]; 6(7): 382-392. Disponible en: <http://www.ahdbonline.com/issues/2013/september-2013-vol-6-no-7/1529-impact-of-glycemic-control-on-healthcare-resource-utilization-and-costs-of-type-2-diabetes-current-and-future-pharmacologic-approaches-to-improving-outcomes>
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care [Internet] Estados Unidos. Enero 2013 [Citado 25 noviembre 2014] 37(1): 14-80. Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html)
9. Federación Internacional de Diabetes. Global Guideline for Type 2 Diabetes. [Internet] Clinical Guidelines Task Force- Federación Internacional de Diabetes Bélgica. 2012 [Citado 24 noviembre 2014] Disponible en: [www.idf.org/guidelines](http://www.idf.org/guidelines)

- 
10. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA et al. Medication Adherence and Associated Hemoglobin A1c in Type 2 Diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy*. [Internet] Estados Unidos. Septiembre 2004 [Citado 29 noviembre 2014]; 38(9): 1357-1362. Disponible en: <http://aop.sagepub.com/content/38/9/1357?patientinform-links=yes&legid=spaop;38/9/1357>
  11. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio* [Internet] Colombia. 2010 [Citado 28 noviembre 2014] 16(5-6):211-241. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf)
  12. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. [Internet] Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2004 [Citado 18 noviembre 2014] Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc...](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc...)
  13. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine* [Internet] Estados Unidos. Agosto 2005 [Citado 2 diciembre 2014] 353(5):487-497. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra050100>
  14. Sharma T, Kalra J, Dhasmana DC, Basera H. Poor adherence to treatment: A major challenge in diabetes. *Journal Indian Academy of Clinical Medicina* [Internet] India. Enero-Marzo 2014 [Citado 03 diciembre 2014] 15(1):26-29. Disponible en: <http://medind.nic.in/jac/t14/i1/jact14i1p26.pdf>

- 
15. Consejo de Farmacéuticos de País Vasco. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Infac-Información Farmacoterapéutica de la Comarca [Internet] España. 2011 [Citado 26 noviembre 2014]; 19:(1). Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>
  
  16. Lau DT, Nau DP, Oral Antihyperglycemic Medication Nonadherence and Subsequent Hospitalization Among Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet] Estados Unidos. Septiembre 2004 [Citado 24 noviembre 2014] 27(9):2149-2153. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/9/2149.full.pdf+html?sid=7e501e35-c26e-4779-b51e-dce131795c9a>
  
  17. Federación Internacional de Diabetes. IDF Diabetes Atlas. Sexta edición [Internet] Federación Internacional de Diabetes. Bélgica. 2013 [Citado 17 noviembre 2014] Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
  
  18. Polonsky K. The past 200 years in Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet] Estados Unidos. Octubre 2012 [Citado 4 diciembre 2014]; 367(14): 1332-1340. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110560>
  
  19. Organización Mundial de la Salud. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation [Internet] Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2011 [Citado 21 noviembre 2014] Disponible en: [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)

- 
20. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Enero 2014 [Citado 20 noviembre 2014]; 37(1):81-90. Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S81.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.full.pdf+html)
21. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* [Internet] Estados Unidos. Abril 2012 [Citado 9 diciembre 2014]; 366(14): 1319-1327. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1013127>
22. Pacheco Bastidas V, Acosta Rodríguez M. *Diabetes Mellitus Tipo 2: de la teoría a la práctica*. 1ª ed. Quito; 2008.
23. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el pacientes anciano. *Medicina Clínica* [Internet] España. 2012 [Citado 20 febrero 2015] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003>
24. European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP). Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. Executive Summary. *Diabetes & Metabolism* [Internet] Francia. Noviembre 2011 [Citado 20 febrero 2015] 37(3):S27-S38. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/revue/diabet/37/S3>
25. Kuenen J, Borg R. HbA1c results in relation to familiar every-day measurements- the near future. *Diabetes Voice* [Internet] Bélgica. 2009 [Citado 8 diciembre 2014]; 54(1): 33-36. Disponible en:

---

<http://www.idf.org/diabetesvoice/articles/hba1c-results-in-relation-to-familiar-every-day-measurements-the-near-future>

26. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2. 1ª ed. Quito; 2012.
27. Turner L, Nartey D, Stafford R, Singh S, Alexander G. Ambulatory Treatment of Type 2 Diabetes in the U.S., 197-2012. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Abril 2014 [Citado 9 diciembre 2014]; 37(4): 958-992. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/4/985.full.pdf+html>
28. Noda JR, Perez JE, Malaga G, Aphan M. Conocimientos sobre “su enfermedad” en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden a hospitales generales. *Revista Médica Herediana* [Internet] Perú. 2008 [Citado 31 noviembre 2014] 19(2):68-72 Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2008000200005](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2008000200005)
29. Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna* [Internet] España. 2007 [Citado 03 diciembre 2014]; 24(3): 138-141. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000300009&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000300009&script=sci_arttext)
30. Noack K, Cornejo-Contreras G, Noack K, Castillo JA. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos del Hospital Comunitario de Yungay, 2012. *REVISTA ANACEM* [Internet] Chile. Agosto 2013 [Citado 7 diciembre

- 
- 2014] 7(2): 75-78. Disponible en: [www.revistaanacem.cl/pdf/vol7/7.2-hipertensos\\_yungay.pdf](http://www.revistaanacem.cl/pdf/vol7/7.2-hipertensos_yungay.pdf)
31. Schechter C, Walker E. Improving Adherence to Diabetes Self-Management Recommendations. *Diabetes Spectrum* [Internet] Estados Unidos. 2002 [Citado 8 diciembre 2014]; 15(03): 170-175. Disponible en: <http://spectrum.diabetesjournals.org/content/15/3/170.full.pdf+html>
32. Delamater A. Improving Patient Adherence. *Clinical Diabetes* [Internet] Estados Unidos. 2006 [Citado 9 diciembre 2014]; 24(2): 71-77. Disponible en: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/24/2/71.full.pdf>
33. Mann D, Ponieman D, Leventhal H, Halm E. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *Journal of Behavioral Medicine* [Internet] Estados Unidos. Junio 2009 [Citado 10 diciembre 2014] 32(3):278-284. Disponible en: <http://www.sonoma.edu/users/s/shawth/Adherence.pdf>
34. Clark M. Adherence to treatment in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Nursing* [Internet] Inglaterra. 2004 [Citado 27 noviembre 2014] 8(10):386-391. Disponible en: [http://www.thejournalofdiabetesnursing.co.uk/media/content/\\_master/1595/files/pdf/jdn8-10-386-91.pdf](http://www.thejournalofdiabetesnursing.co.uk/media/content/_master/1595/files/pdf/jdn8-10-386-91.pdf)
35. García AM, Leiva F, Martos C, García AJ, Prados D, Sánchez de la Cuesta F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Medicina de Familia* [Internet] España. Junio 2000 [Citado 29 noviembre 2014] 1(1): 13-19. Disponible en: <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/numero%201/013-19.pdf>

- 
36. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, Wygant G, Mukherjee J, Ye X, Brixner DI. Impact of Adherence and Weight Loss on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: Cohort Analyses of Integrated Medical Record, Pharmacy Claims, and Patient-Reported Data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* [Internet] Estados Unidos. Julio 2014 [Citado 30 noviembre 2014] 20(7): 691-700. Disponible en: <http://www.bioportfolio.com/resources/pmarticle/1040075/Impact-of-Adherence-and-Weight-Loss-on-Glycemic-Control-in-Patients-with.html>
37. DiBonaventura M, Wintfeld N, Huang J, Goren A. The association between nonadherence and glycosylated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Preference and Adherence*[Internet] Nueva Zelanda. 2014 [Citado 24 noviembre 2014]; 8:873–882. Disponible en: [www.dovepress.com/getfile.php?fileID=20496](http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=20496)
38. Aikens JE, Piette JD. Research: Treatment Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet] Inglaterra. 2012 [Citado 30 noviembre 2014] 30:338-344. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/232279655\\_Longitudinal\\_association\\_between\\_medication\\_adherence\\_and\\_glycaemic\\_control\\_in\\_Type\\_2\\_diabetes](http://www.researchgate.net/publication/232279655_Longitudinal_association_between_medication_adherence_and_glycaemic_control_in_Type_2_diabetes)
39. Chua SS, Chan SP. Medication adherence and achievement of glycaemic targets in ambulatory type 2 diabetic patients. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [Internet] India. 2011 [Citado 20 noviembre 2014]; 01(04): 55-59. Disponible en: [www.japsonline.com/admin/php/uploads/60\\_pdf.pdf](http://www.japsonline.com/admin/php/uploads/60_pdf.pdf)

- 
40. Villareal-Ríos E, Paredes-Chaparro A, Martínez-González L, Galicia-Rodríguez L, Vargas-Daza E, Garza-Elizondo ME. Control de los pacientes con diabetes tratados sólo con esquema farmacológico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet] México. 2006 [Citado 28 noviembre 2014]; 44 (4): 303-308. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2006/im064c.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2006/im064c.pdf)
41. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* [Internet] Nueva Zelanda. 2010 [Citado 8 diciembre 2014] 24:84-89. Disponible en: [web2.aabu.edu.jo/.../Factors%20associated%20with](http://web2.aabu.edu.jo/.../Factors%20associated%20with)
42. Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Garduño-Espinosa J, González-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud Pública México*. [Internet] México. Mayo-Junio 2003 [Citado 6 diciembre 2014]; 45(3): 191-197. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342003000300008&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342003000300008&script=sci_abstract)
43. Gimenes HT, Dos Santos MA, Alves CC, Luchetti FF, Gonela JT, De Souza CR, Zanetti ML. Adherence to diabetes mellitus treatments in Family Health Strategy Units. *Rev Esc Enferm USP* [Internet] Brasil 2014 [Citado 26 noviembre 2014]; 48(2):254-260. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342014000200257](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000200257)
44. 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. *Archives of Internal Medicine* [Internet] Estados

---

Unidos. Septiembre 2006 [Citado 30 enero 2015] 166:1836-1841. Disponible

en:

<http://archinte.jamanetwork.com/issue.aspx?journalid=71&issueid=5554&direction=P>

45. Kuo YF, Raji MA, Markides KS, Ray La, Espino DV, Goodwin JS. Inconsistent Use of Diabetes Medications, Diabetes Complications, and Mortality in Older Mexican Americans Over a 7-Year Period. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Noviembre 2003 [Citado 31 enero 2015] 26(11):3054-3060. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/11/3054.full.pdf+html>
46. Gonzalez J, Schneider H, Wexler D, Psaros C, Delahanty L, Cagliero E, Safren S. Validity of Medication Adherence Self-Reports in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Abril 2013 [Citado 3 diciembre 2014]; 36(4):381-387. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/4/831.full>
47. Rodríguez MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria* [Internet] España. 2008 [Citado 4 diciembre 2014]; 40(8):413–417. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/revision-tests-medicion-cumplimiento-terapeutico-utilizados-practica-13125407-articulo-especial-2008>
48. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy* [Internet] España. Diciembre 2013 [Citado 08 diciembre 2014] 4(2):175-194. Disponible en:

---

[http://download.springer.com/static/pdf/412/art%253A10.1007%252Fs13300-013-0034-y.pdf?auth66=1417100405\\_ef1168d127d7c09cbee6ddb00f4890b&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/412/art%253A10.1007%252Fs13300-013-0034-y.pdf?auth66=1417100405_ef1168d127d7c09cbee6ddb00f4890b&ext=.pdf)

49. Grant R, Devita N, Singer D, Meigs J. Polypharmacy and Medication Adherence in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Mayo 2003 [Citado 01 diciembre 2014] 26(5):1408-1412. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/5/1408.full.pdf>
50. Yach D. El incumplimiento del tratamiento prescrito para las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran envergadura. Organización Mundial de la Salud [Internet] Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2003 [Citado 17 noviembre 2014] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/es/index.html>
51. Emslie-Smith A, Dowall J, Morris A. the problem of polypharmacy in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* [Internet] Inglaterra. Enero-Febrero 2003 [Citado 31 noviembre 2014] 3(1):54-56. Disponible en: <http://dvd.sagepub.com/content/3/1/54>
52. Sabate E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Organización Mundial de la Salud [Internet] Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2004 [Citado 18 noviembre 2014] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-accp-pubs.htm>
53. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Medical Care* [Internet]

- 
- Estados Unidos. Junio 2005 [Citado 30 enero 2015] 43(6):521-530. Disponible en: [http://www.vitality.net/docs/managedcare\\_article.pdf](http://www.vitality.net/docs/managedcare_article.pdf)
54. Carhuallanqui R, Diestra-Cabrera G, Tang-Herrera J, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. *Revista Médica Herediana* [Internet] Perú. 2010 [Citado 18 noviembre 2014] 21(4):197-201. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2010000400005](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000400005)
55. Fall E, Roche B, Izaute M, Batisse M, Tauveron I, Chakroun N. A brief psychological intervention to improve adherence in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* [Internet] Estados Unidos. 2013 [Citado 12 marzo 2015] 39:432-438. Disponible en: [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(13\)00093-1/pdf](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(13)00093-1/pdf)
56. Arifulla M, John LJ, Sreedharan J, Muttappalymyalil J, Basha SA. Patients' Adherence to Anti-Diabetic Medications in a Hospital at Ajman, UAE. *Malays J Med Sci* [Internet] Malasia. Enero-Febrero 2014 [Citado 06 marzo 2015] 21(1):44–49 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952347/>
57. Bezie Y, Molina M, Hernandez N, Batista R, Niang S, Huet D. Therapeutic compliance: a prospective analysis of various factors involved in the adherence rate in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet] Estados Unidos. 2006 [Citado 06 marzo 2015] 32:611-616. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/article/80533>

- 
58. Gigoux JF, Moya P, Silva J. Adherencia al tratamiento farmacológico y relación con el control metabólico en pacientes con DM2. Rev. Chil Salud Pública-Enfermedades crónicas [Internet] Chile. 2010 [Citado 25 febrero 2015]; 14(2-3):238-270. Disponible en: <http://www.revistasaludpublica.uchile.cl/index.php/RCSP/article/viewPDFInterstitial/13301/13617>
59. Albuja X, Páez J. (2011). *Niveles de hemoglobina glicosilada asociados a retinopatía diabética en pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito. Periodo 2010-2011.* (Tesis para optar por título de Especialista en Medicina Interna). Instituto Superior de Postgrado. Universidad Central del Ecuador.
60. Martínez YV, Prado-Aguilar Ca, Rascón-Pacheco RA, Valdivia-Martínez JJ. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectiona study. BMC Health Services Research [Internet] Estados Unidos. 2008 [Citado 27 febrero 2015] 8:164–49 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/8/164>
61. Gomes-Villas LC, Foss MC, Foss de Freitas MC, Pace AE. Relationship among social support, treatment adherence and metabolic control of diabetes mellitus patients. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet] Brasil. 2012 [Citado 27 febrero 2015]; 20(1):52-58. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692012000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692012000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

- 
62. Bruns CM, Kemnitz, JW. Sex hormones, insulin sensitivity, and diabetes mellitus. *ILAR J* [Internet] Reino Unido. 2004 [Citado 17 marzo 2015] 45(2):160-169. Disponible en: <http://ilarjournal.oxfordjournals.org/content/45/2/160.full>
63. Carr, MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] Estados Unidos. Junio 2003 [Citado 17 marzo 2015] 86(6):244-2411. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2003-030242>
64. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi J, et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet] Estados Unidos. 2012 [Citado 03 marzo 2015] 97:377-384. Disponible en: [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(12\)00214-8/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(12)00214-8/abstract)
65. Ariza E, Camacho N, Londoño E, Niño C, Sequeda C, Solano C, et al. Factores asociados a control metabólico en pacientes diabéticos tipo2. *Salud Uninorte* [Internet] Colombia. 2005 [Citado 25 febrero 2015]; 21: 28-40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81702104>
66. Vázquez MV, Rojas J, Bermúdez V. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* [Internet] Venezuela. 2013 [Citado 27 febrero 2015] 8(4):95-102. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170231793003>

- 
67. Fonseca, VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet] Estado Unidos. 2009 [Citado 17 marzo 2015] 32 (2):151-156. Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl\\_2/S151.full](http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl_2/S151.full)
68. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication Adherence in Type 2 Diabetes: The ENTRED Study 2007, a French Population Based Study. *PLoS ONE* [Internet] Estados Unidos. 2012 [Citado 11 marzo 2015] 7(3): e32412. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032412>
69. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Enero 2015 [Citado 27 febrero 2015] 38:140-149. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/1/140.full.pdf+html>
70. Gimenes HT, Zanetti ML, Haas Vj. Factores relacionados a la adhesión del paciente diabético a la terapéutica medicamentosa. *Rev Latinoam Enfermagem* [Internet] Brasil. 2009 [Citado 26 febrero 2015] 17(1):46-51. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692009000100008&script=sci\\_arttext&lng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692009000100008&script=sci_arttext&lng=es)
71. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* [Internet] Estados Unidos. Enero 2015 [Citado

---

02 marzo 2015] 38(Suppl. 1):S33–S40 Disponible en:  
[http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1.toc](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1.toc)

72. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: 1. Strategies for Improving Care. Diabetes Care [Internet] Estados Unidos. Enero 2015 [Citado 03 marzo 2015] 38(Suppl. 1):S5–S7 Disponible en:  
[http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1.toc](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1.toc)

73. Donnelly LA, Morris AD, Evans JMM. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Q J Med [Internet] Reino Unido. 2007 [Citado 12 marzo 2015] 100(6):345-350. Disponible en:  
<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/100/6/345>