

Adherencia terapéutica. Revisión de la literatura (2017-2019)

Flora López Simarro¹, José Escribano Serrano²

¹ Médico de familia. CAP Martorell (Barcelona). Miembro del GT Diabetes Semergen. Miembro de la redGDPS.

² Unidad de Gestión Clínica San Roque, Cádiz. Miembro del GT Diabetes Semergen. Miembro de la redGDPS

INTRODUCCIÓN

El grado de control alcanzado en las personas con diabetes mellitus (DM) en la vida real está muy lejos del conseguido en los ensayos clínicos (EC). En la encuesta nacional de salud de EE. UU. (National Health and Nutrition Examination Survey) solo el 50 % de las personas con DM alcanza una hemoglobina glicada (HbA_{1c}) $<7,0$ % y el 64 % consigue alcanzar los objetivos glucémicos individualizados¹, mientras que en nuestro entorno, en la base de datos del Instituto Catalán de la Salud (SIDIAP), estas cifras eran del 55,2 y el 75,7 %, respectivamente². Más recientemente, en Cádiz, el 65 % de la población con DM tratada con fármacos tenía una HbA_{1c} por debajo del 7 %, mientras que el 69 % alcanzaba los objetivos individualizados en función de la edad³. Además, estos valores no han cambiado en los últimos años a pesar de la explosión de opciones disponibles de tratamiento en este período de tiempo.

La gran diferencia encontrada en los resultados en vida real respecto a los EC (considerados el patrón de oro de los estudios) puede deberse a diferentes razones⁴:

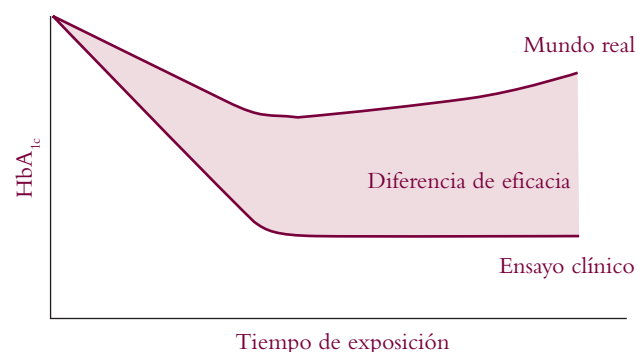
- En los EC los pacientes se benefician de visitas presenciales frecuentes, fácil acceso a los tratamientos, control estrecho y mayor disponibilidad de recursos educativos y servicios de apoyo.
- Con frecuencia los pacientes que participan en los EC están más preocupados por su salud y su tratamiento, por lo que están más motivados para el autocuidado.
- Comprometerse con un protocolo durante un período de tiempo definido, a veces con incentivos financieros, puede facilitar que los pacientes sigan las instrucciones de los medicamentos de manera adecuada.

Por lo tanto, los resultados de los EC y los que se producen en vida real cuentan historias diferentes, de forma que es importante conocer que los resultados de

los EC pueden exagerar las expectativas de eficacia del tratamiento.

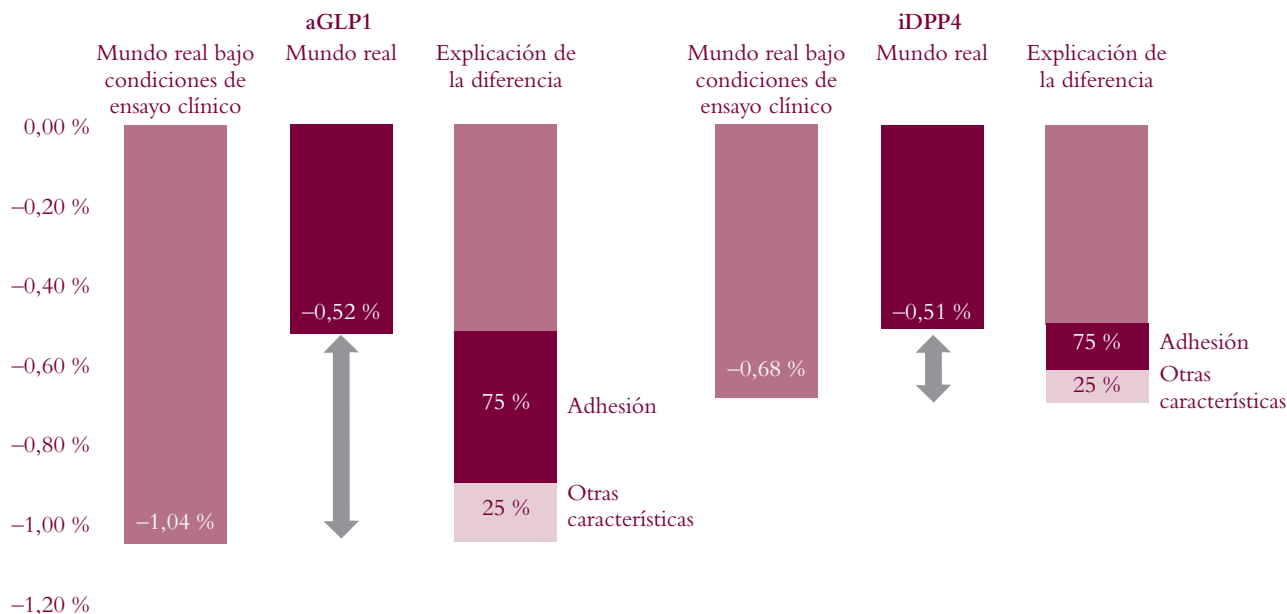
Se han comparado los resultados de los EC con los que se encuentran en vida real para pacientes que inician tratamiento con un agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4)⁵, y se ha observado que las reducciones de HbA_{1c} conseguidas en la práctica clínica habitual fueron del $-0,52$ % para aGLP1 y del $-0,51$ % para iDPP4, mientras que los resultados en los EC fueron del $-1,30$ y del $-0,68$ %, respectivamente. La HbA_{1c} basal, los medicamentos adicionales utilizados y la adherencia a los fármacos fueron factores explicativos significativos en el cambio de HbA_{1c} en vida real. La adherencia para aGLP1 en los EC fue del 95 %, mientras que en vida real fue del 29 %, y para los iDPP4 estos valores fueron del 95 y el 37 %, habiendo suspendido el tratamiento el 45 % con aGLP1 y el 40 % para iDPP4, mientras que en los EC no hubo ningún abandono. Finalmente, los autores concluyen que la mala adherencia a la medicación representó aproximadamente las tres cuartas partes de la diferencia entre estudios en vida real y los resultados esperados de los EC (diferencia del 0,51 % para aGLP1 y del 0,18 % para iDPP4) (figuras 1 y 2).

Figura 1. Estimaciones observadas en vida real respecto a los resultados de los ensayos clínicos. Adaptada de Carls et al.⁵



HbA_{1c} , hemoglobina glicada.

Figura 2. Estudio retrospectivo en el que se identificaron 11 ensayos clínicos pivotaes con pacientes que iniciaron aGLP1 (7 estudios, n = 2600) o iDPP4 (4 estudios, n = 1889), que incluyeron mediciones de hemoglobina glicada al inicio de ambos fármacos y al año de tratamiento. De la base de datos Optum Humedica (2007–2014) fueron los datos del mundo real; se identificó una cohorte de pacientes con características similares a las de los ensayos clínicos. Adaptada de Carls et al⁵.



aGLP1: agonistas del péptido similar al glucagón; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Los métodos utilizados para medir la adhesión a la medicación son muy variados y pueden abarcar desde los cuestionarios cumplimentados por el paciente hasta monitores o pastilleros electrónicos, medidas de retirada de fármacos de la farmacia y métodos de medida directa de los niveles o del efecto del fármaco en el paciente, entre otros.

Los distintos métodos se han clasificado en directos o indirectos y en subjetivos u objetivos. Pero más allá de si una medida es de evaluación directa o de indirecta, las medidas de la adhesión a la medicación difieren en sus características, pueden reflejar cosas distintas y cada una puede ser más adecuada para medir una determinada fase de las que conforman el proceso de la adherencia (por ejemplo, iniciación o persistencia).

Pueden ser las características del estudio las que nos marquen el método que se ha de utilizar, bien por las peculiaridades de los sujetos elegidos, por las fuentes de datos, por la cantidad de datos disponibles o por un determinado tiempo de exposición, lo que hará elegir un método concreto. La elección del mejor y más apropiado método de medida dependerá del contexto del estudio.

Cuestionarios

Se han seguido utilizando los clásicos cuestionarios de medición de la adhesión a los fármacos, como eran el test de Morisky o el de Haynes-Sackett. En nuestro entorno, en un trabajo realizado por García et al. en Canarias, se ha empleado el test de Haynes-Sackett para valorar la adherencia⁶.

También se han utilizado y se han validado al castellano otros test menos conocidos en nuestro entorno:

- *Summary of Diabetes Self-Care Activities measure (SDSCA)*⁷. Se trata de un test que valora el autocuidado en personas con DM y tiene un apartado sobre medicación. Se pregunta para cada fármaco hipoglucemiante por separado (por ejemplo: «¿En cuántos de los últimos 7 días tomó su metformina?»), luego se hace la media de todos los medicamentos para obtener una puntuación de 0 a 7.
- *Cuestionario de creencias sobre medicamentos (BMQ)*⁸. Se ha analizado la fiabilidad y validez de una versión como medida para evaluar las creencias acerca de los medicamentos y para diferenciar entre pacientes adherentes y no adherentes. Se ha validado en pacientes latinos con DM de bajos ingresos en EE. UU., y se ha demostrado que es eficaz para identificar el riesgo de falta de adherencia a la medicación. Este cuestionario tiene un apartado general y otro específico para DM

y también dos subescalas que valoran «necesidad» y «preocupación específica».

Valoración de la retirada de fármacos de farmacia

La universalización de la prescripción electrónica ha permitido obtener un adecuado registro de los fármacos prescritos en relación con cuándo y cómo esos fármacos se retiran de la farmacia, lo que ha dado lugar a nuevos métodos de medida de la adherencia que pueden recoger datos de una gran población de forma retrospectiva.

La MPR (siglas en inglés de la Ratio de Posesión de Medicación) y su cuasi sinónimo PDC (siglas en inglés de la Proporción de Días Cubiertos con medicación) son herramientas eficaces y cada vez más utilizadas en distintas publicaciones para medir la adhesión a la medicación de las enfermedades crónicas⁹.

Con ambas se mide en realidad la cuantía de fármacos retirados de la farmacia y que se encuentran en posesión del paciente con respecto al valor teórico que debería usar. Al asumir que los comprimidos dispensados son usados por el paciente, constituirá la máxima aproximación retrospectiva posible a la verdadera toma del fármaco. Y esa es precisamente su mayor limitación, que se asume que «día de posesión» es igual a «día de medicación tomada». Esta limitación puede soslayarse al tomar su vertiente negativa, «día sin medicación» igual a «medicación no tomada», ya que resulta imposible tomar un fármaco que no se ha retirado previamente de la farmacia.

La forma de expresar los resultados puede variar: porcentaje de adhesión por paciente (sobre cada fármaco en particular o sobre todos sus fármacos) o de una manera dicotómica (pacientes adherentes frente a pacientes no adherentes). En general se utiliza como punto de corte la retirada de $\geq 80\%$ de la medicación teórica, si bien empiezan a publicarse trabajos que utilizan valores superiores, de ≥ 90 o de $\geq 95\%$.

En un reciente metanálisis realizado por Khunti et al.¹⁰ de estudios que valoran la adherencia en personas con DM, en todos los trabajos incluidos se consideraba como «adherencia adecuada» la retirada de farmacia $\geq 80\%$. En cambio, en otro trabajo que analizó el impacto que tiene la depresión en personas con DM, se consideró no adherente tener $< 90\%$ de los días cubiertos¹¹.

Aplicaciones tecnológicas

Como en casi todos los aspectos de la vida moderna, la tecnología está irrumpiendo también en el tema de la ad-

herencia. Mirando hacia atrás, se pueden recordar aquellos trabajos realizados con la iniciativa de los *medication event monitoring systems* (MEMS), depósitos de medicación que registraban cada vez que se abría su tapa), y que ahora están prácticamente en desuso.

Como una expectativa de futuro, podemos presentar la «píldora digital inteligente», una pastilla que transmite una señal a un dispositivo tras ser ingerida, estando en uso y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia¹².

Y en el presente, podemos hablar, por ejemplo, de los dispositivos que se acoplan a las plumas de insulina y transmiten la información a un dispositivo vía Bluetooth. El dispositivo de la pluma registra la posición del émbolo y envía automáticamente la confirmación de la dosis y el momento de la inyección a una aplicación de teléfono inteligente que envía datos a una web¹³. Nos atrevemos a afirmar que se ha resuelto el problema de medir la adherencia a la insulina de forma objetiva.

RELACIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y RESULTADOS EN SALUD: CONTROL GLUCÉMICO, COMPLICACIONES MACRO Y MICROVASCULARES, RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD

Conocemos por múltiples trabajos previos que las personas adherentes consiguen un mejor control de la DM, presentan menos complicaciones, precisan acudir menos a los servicios de urgencias, sufren menos hospitalizaciones y tienen menores tasas de mortalidad. En el período de tiempo analizado se han publicado diferentes trabajos que apoyan las evidencias previas.

En el trabajo de García et al.⁶ se evaluó el control glucémico en función de la adherencia de 639 pacientes seguidos durante 11 meses. El 66,6 % alcanzó los niveles de HbA_{1c} objetivo. Los cambios en la HbA_{1c} se explicaron en el 54,2 % de los pacientes mediante HbA_{1c} basal ($p < 0,001$), en el 13 % por la adherencia al tratamiento ($p < 0,001$) y en el 9,6 % por adherencia a la visita médica ($p < 0,001$). La no insulinización ($p = 0,011$) y el abandono del hábito tabáquico ($p = 0,032$) se relacionaron con una mayor adherencia. La insulinización ($p = 0,019$) y falta de educación sobre la DM ($p = 0,033$) predispusieron a ser incumplidores.

En el metanálisis de Khunti et al.¹⁰ se incluyeron ocho estudios observacionales ($n = 318\ 125$ pacientes). La tasa media de adherencia deficiente fue del 37,8 % (intervalo de confian-

za [IC] del 95 %: 37,6-38,0). Los riesgos relativos de adecuada (≥ 80 %) frente a mala adherencia a la medicación fueron de 0,72 (IC del 95 %: 0,62-0,82, 3 estudios) para la mortalidad por todas las causas. Para las hospitalizaciones, de 0,90 (0,87-0,94, 7 estudios) (figuras 3 y 4). Solo un estudio informó de resultados de aparición de complicaciones macro y microvasculares, en relación con la adecuada frente a la mala adherencia (el 9,6 y el 14,1 %, respectivamente). Los autores indican como una limitación en general el sesgo de no incluir resultados de salud en la mayoría de los estudios que valoran la adherencia.

Un trabajo que incluía a 228 074 personas con DM analizó a las que no eran adherentes frente a las adherentes, teniendo estas menores probabilidades de hospitalización (el 22,71 % frente al 17,65 %; $p < 0,0001$) y menor probabilidad de visitas a servicios de urgencias (el 45,61 % frente al 38,47 %; $p < 0,0001$), menor número de hospitalizaciones (0,40 frente a 0,27; $p < 0,0001$) y menos visitas a urgencias (1,23 frente a

0,83; $p < 0,0001$) y, por último, una estancia hospitalaria más corta (2,16 frente a 1,25 días; $p < 0,0001$). Los pacientes adherentes también tuvieron menos probabilidades de diagnóstico de una complicación aguda en los 3 años posteriores (el 12,54 % frente al 9,64 %; $p < 0,0001$) (tabla 1)¹⁴.

Gatwood et al., en un análisis de la base de datos de los veteranos en EE. UU.¹⁵, examinó a 159 032 personas con diagnóstico de DM que iniciaron tratamiento con antidiabéticos orales. A los cinco años de iniciar el tratamiento, las personas que mostraron mala adherencia durante el primer año tenían más probabilidades de haber presentado un infarto de miocardio (índice de riesgo: 1,14; IC del 95 %: 1,03-1,27), un ictus isquémico (índice de riesgo: 1,22; IC del 95 %: 1,05-1,42) o de morir (cociente de riesgo: 1,21; IC del 95 %: 1,15-1,28). Especialmente los que tuvieron < 20 % de adherencia al tratamiento durante el primer año presentaron riesgos altos de accidente cerebrovascular isquémico (índice de

Figura 3. Asociación entre adherencia a la medicación y mortalidad por todas las causas en diabetes mellitus tipo 2. Tomada de Khunti et al.¹⁰

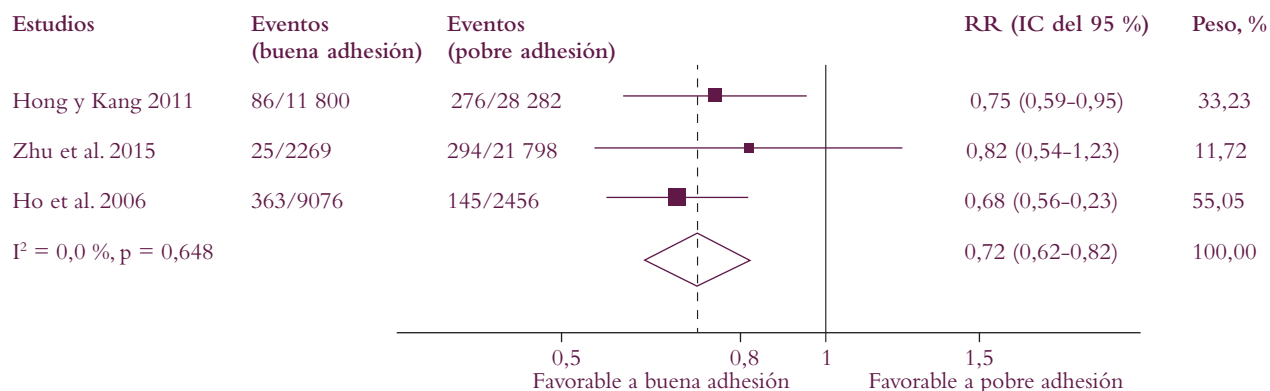


Figura 4. Asociación entre adherencia a la medicación y hospitalización por cualquier causa en la diabetes mellitus tipo 2. Tomada de Khunti et al.¹⁰

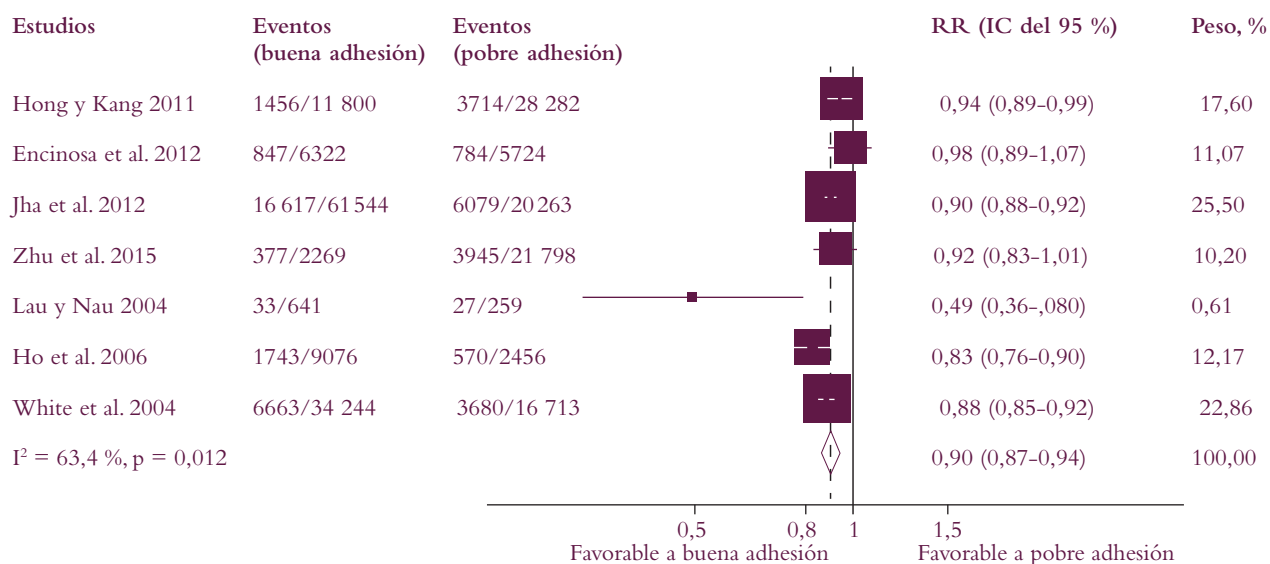


Tabla 1. Utilización de recursos y complicaciones según adherencias. Adaptada de Curtis et al.¹⁴

	No adherentes (PDC <80 %) (n = 110 210) Media (DE)	Adherentes (PDC ≥80 %) (n = 117 864) Media (DE)
Utilización de recursos		
Probabilidad de hospitalización	22,71 % (12,59 %)	17,65 % (9,52 %)
Probabilidad de visitas a urgencias	45,61 % (12,09 %)	38,47 % (10,49 %)
Número de hospitalizaciones	0,40 (0,58)	0,27 (0,25)
Número de visitas a urgencias	1,23 (1,04)	0,83 (0,53)
Días de estancias hospitalarias	2,16 (4,18)	1,25 (1,43)
Complicaciones		
Probabilidad de complicaciones agudas	12,54 % (7,32 %)	9,64 % (5,52 %)

DE: desviación estándar; PDC: proporción de días cubiertos.
Todas las diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

riesgo: 1,78; IC del 95 %: 1,27-2,49) y muerte por todas las causas (índice de riesgo: 1,33; IC del 95 %: 1,17-1,51). Las personas adherentes tenían más probabilidades de un diagnóstico de una complicación microvascular o de enfermedad renal crónica, así como de comenzar tratamiento con insulina (tabla 2). Estos últimos hallazgos los autores los justifican porque las personas con buena adherencia a los fármacos también fueron más adherentes a las visitas médicas, por lo que tuvieron más probabilidad de recibir diagnóstico de complicaciones microvasculares. Lo mismo para el caso de la insulinización, ya que sería una evolución natural de la enfermedad en las personas adherentes y sería más fácil de in-

Tabla 2. Riesgo de eventos a los cinco años para personas con diabetes inicialmente no adherentes. Adaptada de Gatwood et al.¹⁵

Evento/complicación	Análisis de supervivencia	
	HR (IC del 95 %)	p
Macrovasculares		
Infarto de miocardio	1,14 (1,03-1,27)	0,015
AVC isquémico	1,22 (1,05-1,42)	0,011
Enfermedad renal crónica	0,76 (0,74-0,79)	<0,0001
Microvasculares		
Neuropatía	0,78 (0,75-0,80)	<0,0001
Retinopatía	0,86 (0,83-0,89)	<0,0001
Insulina	0,84 (0,82-0,87)	<0,0001
Mortalidad	1,21 (1,15-1,28)	<0,0001

AVC: accidente cerebrovascular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

tensificar con insulina en pacientes que acuden a las consultas y se someten a los controles habituales.

En las personas con DM y tratadas con insulina, Munshi et al.¹³ encontraron una falta de adherencia en el 24 % de las dosis en bolo (Apidra®) y en el 36 % de las dosis basales (Lantus®). Al estratificar los participantes en terciles en función de la adherencia general, el tercil más adherente tenía una adhesión del 85 % de las dosis en comparación con el 49 % en el tercil menos adherente ($p < 0,001$). Los participantes en el tercil más adherente tuvieron mejor control glucémico que aquellos en el tercil menos adherente ($7,7 \pm 1,1$ % en comparación con $8,6 \pm 1,5$ %; $p < 0,03$).

Cuando se habla de personas con DM mal controlada suelen ir aparejadas la falta de adherencia terapéutica del paciente y la inercia clínica del profesional. En un trabajo realizado en nuestro entorno, se encontró que en sujetos mal controlados para la HbA_{1c} presentaba inercia el 25,8 %, el 24,8 % mala adherencia y el 11,9 % estaba afectado por ambos comportamientos. Para el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, el 3,6 % mostraba mala adherencia, el 70,4 % inercia y el 16,0 % mala adherencia e inercia ($p < 0,001$). Respecto a la presión arterial, el 3,5 % tenía mala adherencia, el 54,6 % inercia y el 21,5 % evidenciaba mala adherencia e inercia ($p < 0,01$)¹⁶.

ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y ADHERENCIA FARMACOLÓGICA

En nuestro país se han publicado diferentes trabajos que evalúan el seguimiento realizado a las personas con DM. Escribano et al.³ describen que el 30 % de los pacientes con DM tratados con fármacos no se había realizado al menos una HbA_{1c} anual. En Extremadura, Barquilla et al.¹⁷ encontraron que la monitorización de la HbA_{1c} era de 0,9 determinaciones por año en la población con DM, alejada de las recomendaciones actuales, y Labrador et al.¹⁸ hallaron que solo un tercio de los pacientes con DM tenía realizada una determinación de albuminuria.

En el período de tiempo revisado no ha habido publicaciones de impacto para valorar la adherencia a estilos de vida, lo que probablemente se debe a que resulta mucho más complicado valorar la adherencia a dieta y ejercicio.

Fármacos hipoglucemiantes orales

En un estudio que comparó la adherencia a inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y sulfonilureas

en el mundo real (13 657 pacientes en cada cohorte), los pacientes con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 fueron más adherentes (el 61,4 % frente al 53,9 %, respectivamente; *odds ratio* [OR]: 1,364; IC del 95 %: 1,30-1,43; $p < 0,001$) y persistentes (el 76,1 % frente al 68,9 %, respectivamente; índice de riesgo de discontinuación del tratamiento: 0,746; IC del 95 %: 0,71-0,78; $p < 0,001$)¹⁹.

Otro trabajo valoró de forma retrospectiva la adherencia a canagliflozina, dapagliflozina, aGLP1 e iDPP4. La media de PDC, PDC ≥ 80 % y el porcentaje de pacientes persistentes para canagliflozina fue del 0,71, 56,2 y 67,6 %, respectivamente; para dapagliflozina fue del 0,64, 41,8 y 57,4 %; para los iDPP4 fue del 0,62, 42,7 y 53,8 % y, finalmente, para los aGLP1 fueron las cifras más bajas: 0,56, 32,8 y 51,9 % para cada uno de los conceptos²⁰. En este trabajo se constata que las cifras de falta de adherencia y de no persistencia son muy altas a pesar de tratarse de fármacos nuevos con escaso riesgo de hipoglucemias.

Hemos encontrado un trabajo sobre asociación de metformina e iDPP4 que analizaremos en el apartado de herramientas para mejorar la adherencia.

Fármacos hipoglucemiantes inyectables

En un estudio de seis meses de duración, Alatorre et al.²¹ compararon la adherencia de dulaglutida frente a exenatida semanal y de dulaglutida frente a liraglutida. La adherencia fue mayor para dulaglutida frente a exenatida semanal (0,72 frente a 0,61; $p < 0,0001$) y liraglutida (0,71 frente a 0,67; $p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes que obtuvieron PDC $\geq 0,80$ fue significativamente mayor para dulaglutida en comparación con exenatida semanal (el 54,2 % frente al 37,9 %; $p < 0,0001$) y liraglutida diaria (el 53,5 % frente al 44,3 %; $p < 0,0001$). Una proporción significativamente

menor de pacientes en tratamiento con dulaglutida suspendió el tratamiento en comparación con los que recibieron exenatida semanal (el 26,2 % frente al 48,4 %; $p < 0,0001$) (tabla 3). De este estudio se saca la conclusión de que la adherencia en general para cualquiera de las moléculas de aGLP1 es muy baja (del 38 al 54 %) y las tasas de abandono en seis meses muy elevadas (del 26 al 48 %).

Otro estudio analizó dos grandes bases de datos estadounidenses y comparó los pacientes que iniciaron tratamiento con insulina glargina o liraglutida²². Se observaron, en primer lugar, unas características basales muy diferentes, lo que indica que se selecciona un fármaco u otro en función de las características de los pacientes. A los 12 meses de seguimiento, la persistencia general del tratamiento fue del 64 % para los pacientes con insulina glargina y del 49 % para los pacientes con liraglutida. El número medio de días persistentes fue de 306,2 para los pacientes con glargina y de 263,3 para los pacientes con liraglutida. Al final del período de seguimiento, con una HbA_{1c} significativamente más alta al inicio del estudio, la reducción promedio de HbA_{1c} para los pacientes con glargina fue del -1,24 %, y los porcentajes de pacientes con glargina que alcanzaron niveles objetivo de HbA_{1c} < 7 y < 8 % fueron del 24,5 y del 50,4 %, respectivamente. Para los pacientes con liraglutida, la reducción promedio de HbA_{1c} fue del -0,51 %, y los porcentajes para los pacientes con liraglutida fueron del 42,2 y el 68,2 %.

La persistencia deficiente del tratamiento puede afectar a la eficacia real de la terapia con insulina. Una encuesta realizada a 942 pacientes con DM tipo 2 de siete países (incluida España) evaluó la experiencia del paciente al iniciar la insulina basal y las razones detrás de los patrones de persistencia de la insulina. Se preguntó a los pacientes si tenían lagunas ≥ 7 días en el tratamiento con insulina basal y luego se clasificaron como «continuos» (sin lagunas desde el ini-

Tabla 3. Adherencia y persistencia de pacientes emparejados durante el período de seis meses posterior al momento de asignación. Modificada de Alatorre et al.²¹

	Dulaglutida (n = 2415)	Exenatida semanal (n = 2415)	Dulaglutida (n = 2037)	Liraglutida (n = 2037)
PDC				
Media (DE)	0,72 (0,27)	0,61 (0,29)	0,71 (0,28)	0,67 (0,28)
$\geq 0,80$, n (%)	1310 (54,2)	915 (37,9)	1090 (53,5)	903 (44,3)
$\geq 0,90$, n (%)	902 (37,3)	639 (26,5)	742 (36,4)	599 (29,4)
Promedio de días (DE) en tratamiento	148,4 (55,4)	123,6 (61,6)	146,0 (56,9)	137,4 (60,1)
Pacientes que suspendieron el tratamiento durante los 6 meses, n (%)	632 (26,2)	1170 (48,4)	570 (28,0)	725 (35,6)

Todas las $p < 0,0001$.

DE: desviación estándar; PDC: proporción de días cubiertos.

cio de la insulina), «interruptores» (con ≥ 1 laguna dentro de los primeros seis meses después de comenzar la insulina y luego reiniciaron de nuevo el tratamiento) o «discontinuos» (suspendieron la insulina dentro de los primeros seis meses después de comenzar y no la reiniciaron de nuevo). Las razones que dieron los pacientes para mantenerse en cada grupo se presentan en la tabla 4²³. En otra publicación de este mismo trabajo los continuadores tenían mayor edad que los interruptores y los discontinuos (46, 37 y 38 años, respectivamente; $p < 0,01$) y las personas con diferentes patrones de persistencia después de iniciar insulina basal tuvieron diferencias significativas en las características y la experiencia del paciente durante y después del inicio de la insulina. Los que interrumpían el tratamiento temporalmente y los que lo hacían de forma definitiva con más frecuencia tenían inquietudes y dudas durante el proceso de inicio, así como más impactos negativos tras el inicio y no experimentaban mejoras en el control glucémico respecto a los continuadores²⁴. En el grupo de pacientes alemanes los continuadores sintieron con más frecuencia que la insulina ayudaría a controlar la DM y que sus propios puntos de vista se habían tenido en cuenta al iniciar la insulina²⁵.

Previamente, hemos descrito los resultados de Munshi et al.¹³ en personas mal controladas, en las que la falta de adherencia era del 24 % de las dosis en bolo y del 36 % de las dosis basales.

DETERMINANTES DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Coste de los fármacos

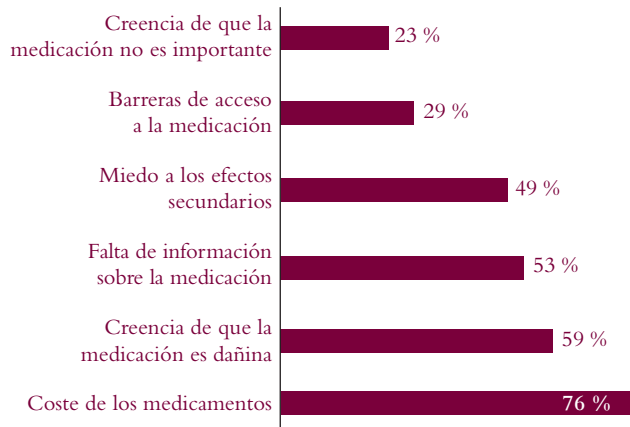
Mayberry et al.⁷, a través de la aplicación MESSAGING for Diabetes (MED), diseñada para intentar identificar y abordar las barreras específicas de cada usuario para una mejor adhesión a la medicación prescrita, describen varias barreras (figura 5); entre ellas, la primera es el coste de los fármacos, y la cuarta, la dificultad de acceder a esos fármacos.

Quizá en un país en el que disponemos de medicamentos subvencionados por el Estado y con una disponibilidad amplia resulte difícil comprender estos conceptos de falta de adherencia por cuestión económica, pero hay que conocer que el precio de algunos fármacos indispensables (por ejemplo, las insulinas) en otros países es muy superior a su precio en España. Durante la última década, los precios de la insulina se han triplicado en EE. UU., mientras que el

Tabla 4. Razones dadas por los pacientes para continuar, interrumpir o discontinuar definitivamente el tratamiento con insulina basal. Adaptada de Peyrot et al.²³

Continuadores	n = 357 (38 %)
<i>Razones para la continuación de la insulina basal</i>	
Control glucémico mejorado	71,1 %
Sensación física mejorada	47,9 %
Creencia de que la insulina es mejor para reducir el riesgo de complicaciones de la diabetes	44,8 %
Instrucción del médico/proveedor de atención médica para continuar	35,3 %
Mejora el bienestar emocional	33,1 %
Conveniencia de la insulina en relación con otros tratamientos para la diabetes	30,4 %
Interruptores	n = 330 (35 %)
<i>Razones que contribuyen a la interrupción de la insulina basal</i>	
Aumento de peso	44,2 %
Hipoglucemia	33,4 %
Dolor con las inyecciones	28,3 %
Miedo a los posibles efectos secundarios del uso de insulina	25,0 %
Evaluar si la diabetes se podría controlar sin insulina	23,0 %
Inconveniente de usar insulina (mientras viaja, en el trabajo o en casa)	21,2 %
Instrucción del profesional de la salud para interrumpir el tratamiento	19,6 %
No me gusta/miedo a las agujas	18,1 %
Insuficiente control glucémico con insulina	11,4 %
Preferencia por medicamentos antidiabéticos orales	11,2 %
<i>Razones que contribuyen al reinicio de la insulina basal</i>	
Persuasión del profesional médico para reiniciar	71,4 %
Persuasión de amigos/familiares para reiniciarlo	38,7 %
Control glucémico insuficiente sin insulina	27,2 %
Resolución del problema que llevó a la interrupción	11,4 %
Discontinuos (no persistentes)	n = 255 (27 %)
<i>Razones que contribuyen a la interrupción de la insulina basal</i>	
Aumento de peso	37,6 %
Hipoglucemia	31,0 %
Dolor con las inyecciones	26,8 %
Sentir que la diabetes podría ser controlada sin insulina	26,7 %
Instrucción del profesional de la salud para interrumpir el tratamiento	26,1 %
Miedo a los posibles efectos secundarios del uso de insulina	19,1 %
Inconveniente de usar insulina (mientras viaja, en el trabajo o en casa)	18,9 %
No me gusta/miedo a las agujas	18,6 %
Coste de la terapia con insulina	17,2 %
Preferencia por medicamentos antidiabéticos orales	16,5 %
Control glucémico insuficiente con insulina	10,1 %

Figura 5. Barreras que manifiestan los pacientes para tener buena adherencia. Adaptada de Mayberry et al.⁷



coste directo al bolsillo del usuario se ha duplicado y se ha descrito que los pacientes se saltan o disminuyen dosis de insulina por motivos económicos. Uno de cada cuatro pacientes de un centro urbano reconoció una infratilización de la insulina relacionada con el coste, muchos de ellos sin informar a su médico, y esto se asoció con un control glucémico deficiente²⁶.

Desde otro punto de vista, Shen et al. evalúan el impacto del cambio a fármacos genéricos o la implantación de autorizaciones previas a la dispensación de determinados fármacos de uso para la DM, la hipertensión o dislipemia. Concluyen que las restricciones de medicamentos de marca producen un cambio hacia la utilización de medicamentos genéricos, lo cual reduce el coste general por consumo de recetas y tiene un impacto mínimo en el cumplimiento general de las distintas familias estudiadas²⁷.

Efectos secundarios de los fármacos

En el referido trabajo de Mayberry et al.⁷, utilizando el MED, se describen también ciertos condicionantes que pueden interpretarse dentro de la esfera de los efectos secundarios de los fármacos, bien por su aparición o bien por el miedo del paciente a que puedan aparecer. Concretamente, detrás del coste de los fármacos aparecen la creencia de que los medicamentos son perjudiciales (58 %), la falta de información sobre los medicamentos (53 %), el miedo a los efectos secundarios (49 %) y la creencia de que los medicamentos no son necesarios (23 %).

Las creencias negativas de los pacientes y la valoración de los riesgos y beneficios de los fármacos antidiabéticos también pueden contribuir a la falta de adherencia²⁸.

Poblaciones especiales

La relación clínica entre la DM con las enfermedades mentales y sus tratamientos es bien conocida, pero quizá no lo sea tanto la afectación de estas sobre los cuidados de la DM. En estos años se han realizado diversos trabajos sobre el tema. Mientras que en una revisión sistemática la presencia de esquizofrenia y su tratamiento aportan una buena adherencia al tratamiento de la DM²⁹, en un estudio de pacientes con diagnóstico de depresión este hecho supone una peor adherencia al tratamiento de la DM³⁰.

INTERVENCIONES QUE MEJORAN LA ADHERENCIA

Tener apoyo social y de cuidadores

Un estudio que tenía como objetivo determinar si la presencia de un cuidador informal y tener apoyo social en adultos con DM tipo 2 mal controlada estaban asociados con un mejor cuidado personal de la DM encontró que los que contaban con apoyo de un cuidador tenían mejor adherencia a la medicación (OR = 1,93; IC del 95 %: 1,07-3,49; $p = 0,028$), así como los que tenían apoyo social (OR = 1,22; IC del 95 %: 1,03-1,45; $p = 0,023$)³¹.

Asociación de fármacos a dosis fijas

Un estudio investigó los cambios en la HbA_{1c} tras cambiar la terapia dual de metformina e iDPP4 a una combinación de dosis fija de metformina + iDPP4 en 578 sujetos. La HbA_{1c} fue un 0,3 % menor después de cambiar a dosis fijas ($p < 0,01$). En el análisis estratificado, los sujetos con HbA_{1c} de referencia entre el 7 y el 10 % tuvieron una HbA_{1c} un 0,4 % inferior ($p < 0,01$), y el 31 % de estos sujetos alcanzó el objetivo de HbA_{1c} ≤ 7 % después del cambio. La reducción de la HbA_{1c} fue mayor entre los pacientes con una mayor carga de comprimidos, de lo que se deduce que la utilización de fármacos en dosis fijas reduce la HbA_{1c}, sobre todo en pacientes con mayor carga farmacológica³².

Apoyo de las nuevas tecnologías

Probablemente las nuevas tecnologías van a ser herramientas cruciales para reducir la falta de adherencia y para ayudar a las personas con DM a gestionar su enfermedad.

Un estudio analizó a 36 personas con DM mayores de 60 años que usaron una aplicación de teléfono inteligente para

el autocontrol. El análisis reveló el uso intensivo de la aplicación de teléfono inteligente por parte de los pacientes (el 90 % a diario). Además, según los pacientes, después del período de estudio se registraron mejoras significativas en la adherencia a la medicación y el bienestar psicológico, por lo que el uso de aplicaciones de autocontrol puede ayudar a los adultos mayores a estructurar su rutina diaria a pesar de su enfermedad³³.

La MED, una intervención de salud móvil (mHealth) utilizada durante tres meses⁷, identificó y abordó las barreras específicas de los pacientes para el cumplimiento de la medicación, así como si el abordaje de las barreras se asociaba con mejoras en la adherencia y en el control glucémico (HbA_{1c}). La intervención de MED consistía en:

- Un mensaje de texto único, diario y personalizado que abordaba las barreras de adherencia del usuario.
- Un mensaje de texto diario a la hora de acostarse el usuario preguntándole si había tomado todos los medicamentos para la DM ese día (solicitando un «sí/sin respuesta»).
- Una llamada semanal.

Las barreras de los participantes mejoraron cada mes y la mejora de las barreras predijo la mejora en la HbA_{1c} y la adherencia evaluada a través de mensajes de texto de evaluación de adherencia nocturna ($p < 0,001$)⁷. Posteriormente, lo que mejor se valoró de la asistencia recibida de MED fue recibir información nueva sobre medicamentos para la DM, recibir apoyo emocional y recordatorios para tomar los fármacos. Las personas que eran más jóvenes y con diagnóstico más reciente de DM tipo 2 tuvieron experiencias más favorables al usar MED. En general, los usuarios valoraron mejor los mensajes de texto que las llamadas telefónicas semanales³⁴.

También se ha publicado una revisión de aplicaciones móviles para mejorar la adherencia a la medicación en DM³⁵.

DESAFÍOS EN LA ADHERENCIA Y PERSISTENCIA

Entendemos que existen algunos puntos que precisan ser consensuados respecto a los conceptos relacionados con la adherencia terapéutica y su medida.

Aceptar como buena adherencia el punto de corte ≥ 80 % de las dosis tomadas o de los días cubiertos de medicación significa aceptar también que se puede dejar de tomar el 20 % de las dosis o estar 2 de cada 10 días sin la medicación.

Respecto al concepto de «persistencia», se acepta en muchas publicaciones que una persona deja de ser persistente cuando tiene lagunas de 90 días sin retirar el fármaco prescrito, lo que también significa aceptar como persistente a personas que hace tres meses que no retiran el fármaco.

Por otro lado, muchos estudios de adherencia no tienen en cuenta la falta de adherencia primaria; se trataría de aquellos pacientes que no retiran de la farmacia ni la primera prescripción. Esta falta de adherencia primaria podría llegar a ser de hasta un tercio de las prescripciones realizadas.

A la hora de abordar las dificultades que tienen los pacientes para ser adherentes, se ha de tener en cuenta una serie de obstáculos y resolverlos⁴:

- Tomar los medicamentos para la DM es una actividad pesada y supone un esfuerzo para nuestros pacientes, por lo que hemos de hacer el proceso más fácil: medicamentos una vez a la semana, asociación de fármacos a dosis fijas, etc.
- La mala adherencia a la medicación a menudo representa problemas de actitud subyacentes que pueden no ser estrictamente un problema de comportamiento (por ejemplo, las creencias negativas sobre los fármacos). En este caso conviene mejorar la comunicación médico-paciente para explicar los beneficios y riesgos de los tratamientos para finalmente tomar decisiones de forma compartida.
- La preocupación del acceso a los fármacos también se ha de abordar. En nuestro entorno esto puede afectar a las clases más desfavorecidas.

La DM es una enfermedad crónica, progresiva y costosa, que depende de los comportamientos de autocontrol y de un modelo de atención colaborativa centrada en el paciente para un tratamiento eficaz a largo plazo. La falta de adherencia a los medicamentos representa una barrera importante para el manejo efectivo de la DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613-24.
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-

- 2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open* 2016;6:e012463.
3. Escribano Serrano J, Méndez-Esteban MI, García-Bonilla A, Márquez-Ferrando M, Casto-Jarillo C, Berruguilla Pérez E, et al. Prevalence of diabetes, use of antidiabetic drugs and degree of glycaemic control in the province of Cadiz (2014-2016): a population-based study. *Rev Clin Esp* 2018 Dec 27. [Epub ahead of print.]
 4. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care* 2017;40:1425-32.
 5. Carls GS, Tuttle E, Tan RD, Huynh J, Yee J, Edelman SV, et al. Understanding the Gap Between Efficacy in Randomized Controlled Trials and Effectiveness in Real-World Use of GLP-1 RA and DPP-4 Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1469-78.
 6. García Díaz E, Ramírez Medina D, García López A, Morera Porras OM. Determinants of adherence to hypoglycemic agents and medical visits in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64:531-8.
 7. Mayberry LS, Mulvaney SA, Johnson KB, Osborn CY. The MESSAGING for Diabetes Intervention Reduced Barriers to Medication Adherence Among Low-Income, Diverse Adults With Type 2. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:92-9.
 8. Jiménez K, Vargas C, García K, Guzman H, Angulo M, Billimek J. Evaluating the Validity and Reliability of the Beliefs About Medicines Questionnaire in Low-Income, Spanish-Speaking Patients With Diabetes in the United States. *Diabetes Educ* 2017;43:114-24.
 9. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, De Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1040-3.
 10. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1588-96.
 11. Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. The impact of incident depression on medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43:521-8.
 12. Aripiprazole with digital ingestion tracking (Abilify MyCite). *Med Lett Drugs Ther* 2019;61:15-6.
 13. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, Greaves T, Lee A, Carl S, et al. Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 2019 Mar 12. [Epub ahead of print.]
 14. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, García-Pérez LE. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2017;23:e208-14.
 15. Gatwood JD, Chisholm-Burns M, Davis R, Thomas F, Potukuchi P, Hung A, Kovesdy CP. Differences in health outcomes associated with initial adherence to oral antidiabetic medications among veterans with uncomplicated type 2 diabetes: a 5-year survival analysis. *Diabet Med* 2018;35:1571-9.
 16. López-Simarro F, Moral I, Aguado-Jodar A, Cols-Sagarra C, Mancera-Romero J, Alonso-Fernández M. Impacto de la inercia terapéutica y del grado de adherencia al tratamiento en los objetivos de control en personas con diabetes. *Semergen* 2018;44:579-85.
 17. Barquilla García A, Sánchez Vega J, Romero Vigarà JC, Fernández L, Gamero Samino MJ, Buitrago F. Prevalence of diabetes and frequency of glycosylated haemoglobin monitoring in Extremadura (Spain) during 2012, 2013 and 2014: an observational study. *Prim Care Diabetes* 2019 Jan 7. [Epub ahead of print.]
 18. Labrador PJ, González-Sanchidrián S, Polanco S, Davin E, Fuentes JM, Gómez-Martino JR. Detection and classification of chronic kidney disease in Primary Care and importance of albuminuria. *Semergen* 2018;44:82-9.
 19. Bell KF, Cappell K, Liang M, Kong AM. Comparing Medication Adherence and Persistence Among Patients with Type 2 Diabetes Using Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Sulfonylureas. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:165-74.
 20. Cai J, Divino V, Burudpakdee C. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, DPP-4s, or glp-1s in the United States. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1317-28.
 21. Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, et al. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:953-61.
 22. Wei W, Buysman E, Grabner M, Xie L, Brekke L, Ke X, et al. A real-world study of treatment patterns and outcomes in US managed-care patients with type 2 Diabetes initiating injectable therapies. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:375-86.
 23. Peyrot M, Pérez-Nieves M, Ivanova J, Cao D, Schmerold L, Kalirai S, et al. Correlates of basal insulin persistence among insulin-naïve people with type 2 diabetes: results from a multinational survey. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1843-51.
 24. Pérez-Nieves M, Ivanova JI, Hadjiyianni I, Zhao C, Cao D, Schmerold L, et al. Basal insulin initiation use and experience among people with type 2 diabetes mellitus with different patterns of persistence: results from a multi-national survey. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1833-42.
 25. Moennig E, Pérez-Nieves M, Hadjiyianni I, Cao D, Ivanova J, Klask R. Initiation of Basal Insulin Analog Treatment for Type 2 Diabetes and Reasons Behind Patients' Treatment Persistence Behavior: Real-World Data from Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126:287-97.

26. Herkert D, Vijayakumar P, Luo J, Schwartz JI, Rabin TL, DeFilippo E, et al. Cost-Related Insulin Underuse Among Patients With Diabetes. *JAMA Intern Med* 2019;179:112-4.
27. Shen X, Stuart BC, Powers CA, Tom SE, Magder LS, Perfetto EM. Impact of formulary restrictions on medication use and costs. *Am J Manag Care* 2017;23:e265-74.
28. Jiménez K, Vargas C, García K, Guzman H, Angulo M, Billimek J. Evaluating the Validity and Reliability of the Beliefs About Medicines Questionnaire in Low-Income, Spanish-Speaking Patients With Diabetes in the United States. *Diabetes Educ* 2017;43:114-24.
29. Gorczynski P, Patel H, Ganguli R. Adherence to diabetes medication in individuals with schizophrenia: a systematic review of rates and determinants of adherence. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2017;10:191-200.
30. Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. The impact of incident depression on medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43:521-8.
31. Bouldin ED, Trivedi RB, Reiber GE, Rosland AM, Silverman JB, Krieger J, et al. Associations between having an informal caregiver, social support, and self-care among low-income adults with poorly controlled diabetes. *Chronic Illn* 2017;13:239-50.
32. Bajaj HS, Ye C, Jain E, Venn K, Stein E, Aronson R. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). *Diabetes Obes Metab* 2018;20:195-9.
33. Steinert A, Haesner M, Steinhagen-Thiessen E. App-based self-monitoring in type 2 diabetes. *Z Gerontol Geriatr* 2017;50:516-23.
34. Nelson LA, Mulvaney SA, Johnson KB, Osborn CY. mHealth Intervention Elements and User Characteristics Determine Utility: A Mixed-Methods Analysis. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:9-17.
35. Haase J, Farris KB, Dorsch MP. Mobile Applications to Improve Medication Adherence. *Telemed J E Health* 2017;23:75-9.