



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*Implementación de un Sistema Personalizado de Dosificación
en pacientes ancianos con Diabetes Mellitus II no adherentes a
medicación y mal control de la enfermedad:
Efecto sobre la adherencia y niveles de Hemoglobina glicada
tras un año de seguimiento*

Alumno:

Irene López Rico

Tutor:

Dr. Fco. Javier Fernández Sánchez

Resumen/Palabras clave

La Diabetes Mellitus tipo II es una enfermedad crónica que, con un control inadecuado, puede acarrear complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, causa principal del incremento de morbilidad y mortalidad y descenso de la calidad de vida de los pacientes. Se trata de una patología con una prevalencia en torno al 31 % en mayores de 75 años y una adherencia al tratamiento farmacológico entre el 67 y 85%.

Para mejorar el manejo de la medicación, se emplean sistemas personalizados de dosificación, diseñados para facilitar la toma correcta de los medicamentos y en los cuales el farmacéutico reacondiciona toda la medicación sólida, según la pauta prescrita por el facultativo.

Objetivo

Evaluar el impacto del programa de Sistema Personalizado de Dosificación en el cumplimiento y control de la Diabetes Mellitus tipo II en pacientes ancianos no adherentes a la medicación a través de los niveles de Hemoglobina glicada

Material y métodos

Estudio cuasi-experimental antes-después en el que se incluirán a través de un muestreo consecutivo, a todos los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad al programa de sistemas personalizados de dosificación.

Este programa se llevará a cabo en las farmacias comunitarias de un área básica de salud del Vallés occidental, para aumentar el porcentaje de adherencia a la medicación y conseguir una mejora en el manejo de la enfermedad (medido a través de la reducción de los niveles de HbA1c).

Palabras clave: Diabetes Mellitus II, adherencia medicación, anciano, sistema personalizado de medicación

Abstract/Keywords

Type II Diabetes Mellitus is a chronic disease that, in absence of adequate control, can lead to micro and macrovascular long-term complications, which are the main cause of the increase in morbidity and mortality and decline in the quality of life of these patients. It is a pathology with a prevalence around 31% in people older than 75 years and a patient's adherence to medication has been reported between 67 and 85%.

Customized dosing systems are systems designed to facilitate the correct taking of medications in patients with polymedication. The system consists on a reconditioning of all solid medication according to the prescribed regimen.

Objectives

To evaluate the impact of the Customized dosing systems program on the compliance and control of Type II Diabetes Mellitus in elderly patients not adherent to medication through glycated hemoglobin levels.

Methods

We have designed a before-after quasi-experimental study. Consecutive patients with DMII who are not adherent to medication and with poor control of disease will be included into the Customized dosing systems program.

This program is established in the community pharmacy to increase the percentage of adherence to medication and achieve an improvement in the management of the disease (measured through the reduction of HbA1c levels), in the primary care center of a basic health area

Keywords: Diabetes Mellitus II, medication adherence, aged, custom dosage system

INDICE

Aspectos preliminares	
Resumen / Palabras clave	pág. 2
Abstract / Key words	pág. 3
Cuerpo del TFM	
1. Introducción	pág. 6
1.1. <i>Adherencia a la medicación</i>	pág. 7
1.2. <i>Sistemas Personalizados de Dosificación como herramienta para mejorar adherencia</i>	pág. 9
1.3. <i>HbA1c como indicador de diagnóstico y manejo de la enfermedad</i>	pág. 11
2. Hipótesis	pág. 15
3. Objetivos	pág. 15
3.1. <i>Objetivo principal</i>	pág. 15
3.2. <i>Objetivos específicos</i>	pág. 15
3.3. <i>Objetivos secundarios</i>	pág. 15
4. Diseño	pág. 15
5. Sujetos	pág. 16
5.1. <i>Criterios inclusión</i>	pág. 16
5.2. <i>Criterios exclusión</i>	pág. 16
5.3. <i>Criterios de retirada</i>	pág. 17
6. Tamaño muestra	pág. 17
7. Variables de estudio	pág. 18
7.1. <i>Variables principales</i>	pág. 18
7.2. <i>Otras variables</i>	pág. 18
8. Metodología	pág. 18
8.1. <i>Elección de paciente, inclusión en el estudio y seguimiento por parte del facultativo</i>	pág. 18
8.2. <i>Programa de SPD</i>	pág. 19
8.3. <i>Gestión de datos y mantenimiento de registros</i>	pág. 22
8.3.1. <i>Cuadernos de recogida de datos</i>	pág. 22
8.3.2. <i>Base de datos del estudio</i>	pág. 22
8.3.3. <i>Documentos esenciales y archivo del estudio</i>	pág. 22
9. Análisis de datos	pág. 23
9.1. <i>Variables primarias</i>	pág. 23
9.2. <i>Otras variables</i>	pág. 23
10. Dificultades y limitaciones	pág. 23
11. Plan de trabajo	pág. 24
11.1. <i>Selección farmacias y médicos de atención primaria interesados en participar y entrenamiento del estudio</i>	pág. 24
11.2. <i>Periodo de reclutamiento</i>	pág. 24
11.3. <i>Periodo de seguimiento</i>	pág. 25
11.4. <i>Recogida y análisis de datos</i>	pág. 25
11.5. <i>Distribución de tareas</i>	pág. 25
12. Aspectos éticos a tener en cuenta	pág. 26
12.1. <i>Confidencialidad</i>	pág. 26
12.3. <i>Consentimiento informado</i>	pág. 27
12.4. <i>Disposiciones legales</i>	pág. 27

13. Seguro	pág. 27
14. Aplicabilidad y utilidad de resultados	pág. 28
15. Presupuesto	pág. 28
16. Informe y publicación de los resultados	pág. 28
16.1. <i>Informe final</i>	pág. 28
16.2. <i>Publicación</i>	pág. 29
Bibliografía	pág. 30
Anexos	pág. 34



1. Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, que con un control inadecuado, puede acarrear complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, causa principal del incremento de morbilidad y mortalidad y descenso de la calidad de vida de los pacientes(1). Desafortunadamente, diabetes, y en especial la de tipo 2, está alcanzando proporciones epidémicas ya que su prevalencia aumenta a un ritmo alarmante en los países en desarrollo(2).

En el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), se analizaron 13 cohortes en 9 países europeos, incluyendo a 7.680 varones y 9.251 mujeres, entre 30 y 89 años de edad; se obtuvieron cifras de prevalencias del 8.5 % en varones y del 9.3 % en mujeres en el rango etario de 60-69 años, del 12,4 % en varones y 15,4% en mujeres entre 70 -79 años, y aumentando hasta un 12,9 % en varones y un 22,4 % en mujeres entre 80-89 años(3).

Estudios realizados en España han reportado una prevalencia de diabetes en mayores de 75 años del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, no conociéndose el diagnóstico en un tercio de los casos(4); e incrementando conforme aumenta la edad de los pacientes.

Esta población comparte características clínicas comunes: alta complejidad, polifarmacia, peor pronóstico vital y funcional y elevados grados de discapacidad. Por ello, más que en cualquier otro grupo de edad, el objetivo prioritario del tratamiento de la DM2 es evitar la aparición del deterioro cognitivo funcional o su progresión.

También es preocupante que la diabetes y sus complicaciones asociadas imponen una carga económica cada vez mayor a los sistemas nacionales de atención sanitaria en todo el mundo. El gasto sanitario mundial en diabetes se estimó en al menos 673 mil millones de dólares estadounidenses (USD) en 2015, representando el 11.6% del gasto sanitario total del mundo, y se espera que esta cantidad exceda los 802 mil millones en 2040(2). Por estas razones, la diabetes es uno de los problemas de salud más preocupantes del siglo XXI y requiere atención inmediata.

1.1. Adherencia a la medicación

La educación del paciente y la promoción del autocuidado ha sido durante mucho tiempo un componente clave en el manejo de las enfermedades crónicas. Un componente del autocuidado es la adherencia a la medicación. Se ha demostrado una asociación positiva entre una buena adherencia a la medicación y la reducción del riesgo de complicaciones, mortalidad u hospitalizaciones(5). Sin embargo, a pesar de la existencia de terapias eficaces y los estrictos controles de glucosa en sangre y otros factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y los lípidos séricos, la evidencia indica que el logro de los objetivos establecidos para estos factores siguen siendo subóptimos entre los pacientes con DM2(6). Una parte importante de la población con DM2 no toma la medicación tal y como la tiene prescrita, tan solo un 67-85% en cuanto a la medicación oral y aproximadamente un 60 % en las dosis de insulina(7).

Algunos estudios han demostrado que un incremento del 10% en la adherencia a la medicación, puede llegar a traducirse en una reducción de hasta 0,3% en niveles de hemoglobina glicada (HbA1c)(8).

Los factores descritos como modificadores de la adherencia a la medicación interactúan como una red compleja: carga económica, evolución de la enfermedad, prescriptores múltiples, complejidades de las pautas terapéuticas y cambios continuos en el régimen terapéutico, discapacidad del paciente, experiencias y creencias previas, depresión, dificultades de deglución, soporte social, polifarmacia, olvidos, información proporcionada por el facultativo y otros(9,10). En los pacientes pluripatológicos la interrelación de factores ecológicos e individuales puede resultar extremadamente compleja, y en los estudios no suele apreciarse la influencia de la carga social en la adherencia al tratamiento.

Para abordar los desafíos actuales de lograr objetivos terapéuticos entre la población con diabetes, deberían desarrollarse e implementarse nuevos modelos de prestación de servicios de salud. Debido a su formación en farmacoterapia y su accesibilidad en la comunidad, los farmacéuticos pueden establecer relaciones sólidas con los pacientes y convertirse en una fuente confiable de información. Por tanto, los farmacéuticos se encuentran en una posición ideal para proporcionar educación al paciente y vigilar y

promover el cumplimiento de los regímenes de tratamiento y auto cuidado, que tienen un impacto positivo en el logro de resultados terapéuticos en la diabetes(11). Además, están especialmente alertados sobre ciertos aspectos, como la aparición de reacciones e interacciones farmacológicas adversas y características específicas asociadas con el envejecimiento y las comorbilidades. También pueden contribuir positivamente al control de la diabetes proporcionando programas de atención farmacéutica, que implican trabajar estrechamente con el paciente y otros profesionales de la salud en el diseño, implementación y monitorización de planes terapéuticos para lograr resultados específicos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Debido a la continua relación con profesionales de diferentes niveles asistenciales, los farmacéuticos también pueden servir como un "puente" entre los pacientes y estos profesionales de la salud, lo que garantiza la continuidad de la atención, que es esencial en el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes. En la última década, ha habido un cuerpo creciente de literatura que evalúa la efectividad de la participación del farmacéutico en el manejo de pacientes diabéticos en diversos entornos(12).

Actualmente, aunque se cuenta con diversos sistemas para medir la adherencia, no existe un método ideal y todos los métodos presentan ventajas o inconvenientes respecto a los demás. De ellos se intenta obtener una información que sea de utilidad clínica. No obstante, a pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre el incumplimiento terapéutico, la complejidad técnica de evaluación ha impedido desarrollar un método de referencia.

Los métodos descritos que presentan posibilidades para su aplicación en la práctica clínica en la farmacia comunitaria son de tipo indirecto, ya que, aunque son menos fiables que los directos, son más sencillos y baratos, y pueden ser un buen indicador de la conducta de los pacientes, por lo que son muy útiles en la farmacia comunitaria. Por otro lado, los métodos directos se basan en la cuantificación de un fármaco, de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico, como la sangre, la orina, la saliva o la piel del paciente. En la farmacia comunitaria tienen poca aplicabilidad, ya que son caros, sólo están disponibles para un escaso número de fármacos y necesitan una infraestructura sofisticada(13). Por ello, se reservan casi en exclusiva para ensayos clínicos sobre fármacos o en entornos hospitalarios especializados.

Los métodos indirectos que se utilizan entre otros para detectar a los pacientes no adherentes son la persistencia en la reposición (PR) de la medicación como método principal y el test de Morisky –Green como secundario.

En la PR se caracteriza la adherencia a la medicación por el número de reposiciones mensuales consecutivas, que se realizan en un periodo determinado. Esta valoración se utiliza en las enfermedades crónicas que requieren la administración de la terapia farmacológica durante periodos prolongados. Además, este método indirecto mide la persistencia del tratamiento sin entrar en el grado de control de la enfermedad. Por tanto, la PR nos va a permitir detectar a los pacientes que abandonan el tratamiento o que no mantienen una continuidad adecuada de éste. Consideraremos a los pacientes no adherentes cuando la retirada de la medicación en los últimos 6 meses sea inferior al 80%(14).

En el test de Morisky-Green, se realiza una entrevista personalizada validada para diversas enfermedades crónicas. Consta de cuatro preguntas con respuesta dicotómica si/no. Refleja si el paciente adopta actitudes correctas en relación con el tratamiento. Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no). Se trata de una herramienta ágil, fácil de aplicar y con escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión (15).

Con esta herramienta se han realizado numerosos estudios en los que se ha valorado la adherencia de distintos colectivos, incluidos algunos específicos de personas mayores de 65 años(16).

Además, posee una alta especificidad y un valor predictivo positivo, aunque también presenta ciertas desventajas, como la baja sensibilidad, el escaso valor predictivo negativo, la subestimación al buen cumplidor y la sobrestimación del no cumplimiento.

1.2. Sistemas Personalizados de Dosificación como herramienta para mejorar la adherencia

Los sistemas personalizados de dosificación (SPD) son sistemas postdispensación especialmente diseñados para facilitar la toma correcta de los medicamentos en los que se reacondiciona toda la medicación sólida que toma el paciente, según la pauta prescrita, y siguiendo unos protocolos normalizados de trabajo. Son dispositivos

desechables en los que se identifican mediante colores y pictogramas el día y la toma, así como algunas indicaciones especiales (ayunas, líquidos abundantes...).

Se trata de una de las herramientas utilizadas en nuestro entorno en los últimos años como parte del servicio de atención farmacéutica que ha demostrado mejorar la adherencia terapéutica del paciente, un mejor control de los problemas de salud y una mejora de la eficiencia en el uso de los medicamentos(17). A través de este tipo de dispositivos se ha conseguido alcanzar cifras de adherencia en torno al 100%(18).

El beneficio que aporta el SPD se debe a que al tener toda la medicación en este tipo de dispositivos se evitarán los olvidos, las dosificaciones erróneas y las duplicaciones posológicas.



Figura 1. Imagen de un SPD

1.3. HbA1c como indicador de diagnóstico y manejo de la enfermedad

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina (Hb1Ac) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea(19).

El contacto permanente del eritrocito con azúcares en particular con la glucosa, hace que la HbA la incorpore a su estructura molecular proporcionalmente con la concentración de estas sustancias en el torrente sanguíneo y durante el lapso de vida de la célula.

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra(20). Los resultados descritos por Fitzgibbons y colaboradores, en 1976, mostraron que la concentración de HbA1c se incrementa a medida que el eritrocito envejece(21) y Bunn y colaboradores, en el mismo año, informaron que en los pacientes diabéticos el incremento en el porcentaje de la HbA1c es significativamente mayor que en los individuos sanos(22).

En la figura 2 se muestra la relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares(23) y en la figura 3 se muestra el impacto de la reducción de la HbA1c en relación a la disminución de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Se considera que la reducción de un 1% en el valor de la HbA1c produce un descenso del 14% en el riesgo de aparición de un infarto de miocardio, una reducción del 37% en el riesgo de complicaciones microvasculares y una reducción del 21% en el riesgo de muerte(1).

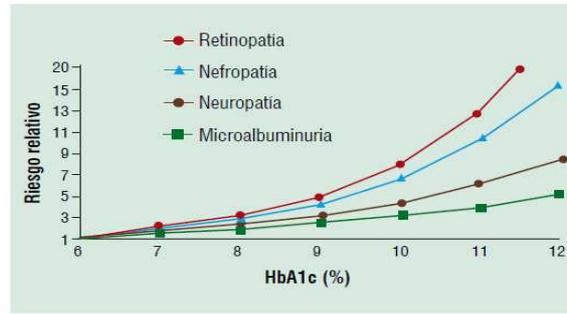


Figura 2. Relación de la concentración de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares(21)

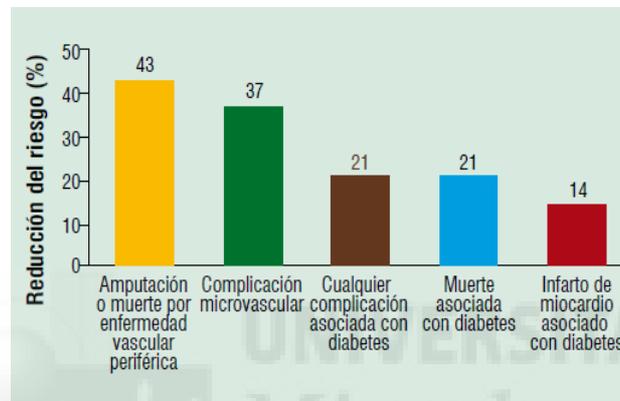


Figura 3. Reducción del riesgo de complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 por cada reducción de 1% en los niveles de la hemoglobina glicada, en pacientes del estudio UKPDS (estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido)(24).

La determinación periódica de la HbA1c está ampliamente incorporada a la práctica médica para evaluar el control de la glucemia a largo plazo, ya que como se mencionó, mide la concentración acumulada a lo largo de la vida del eritrocito, esto es 120 días(25), y hay consenso en calificar a la prueba como el mejor indicador en el control del diabético y como la mejor manera para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia en el paciente con diagnóstico de diabetes(26–28).

A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos, en el año 2009, de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de la diabetes(29) y su inclusión en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, del año 2010, como el primer criterio de diagnóstico de la diabetes en individuos asintomáticos

o con sospecha clínica o epidemiológica(21), se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados:

- Nivel no diabético: $\leq 5,6\%$; en la práctica descarta el diagnóstico de diabetes;
- Nivel pre diabético (riesgo aumentado de diabetes o pre diabetes): entre 5,7% y 6,4%;
- Nivel diabético: $\geq 6,5\%$, que es compatible con el diagnóstico de diabetes.

Para la totalidad de los organismos y asociaciones del mundo relacionadas, directa o indirectamente, con el manejo de la diabetes la HbA1c, es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instaurado y en este sentido, se utilizan los siguientes criterios:

- El objetivo del tratamiento de la diabetes, de acuerdo con la *American Diabetes Association* (ADA), es conseguir una HbA1c en un porcentaje $\leq 7\%$ (21), con lo cual se logra reducir significativamente las complicaciones microvasculares y neuropáticas relacionadas con la diabetes. En caso de no alcanzar este porcentaje se debe revisar y ajustar el plan terapéutico del paciente.
- El objetivo de las guías europeas para la HbA1c es de 7,5%, tanto para la diabetes tipo 1 como para la tipo 2 (30).
- El objetivo de la *International Diabetes Federation* (IDF) es de 6,5%(23), valor que no parece tener mejores resultados que la meta de la ADA(21).
- El objetivo del *American College of Endocrinology* es 6,5%.

A efectos prácticos, el sexo, la raza, la dieta o la estación del año no influyen significativamente los niveles de la HbA1c(31). Los efectos de la edad sobre la HbA1c son controvertidos, ya que algunos estudios antiguos mostraban un incremento de aproximadamente un 0,1% por década a partir de los 30 años en personas sanas, situación que podría explicarse por el aumento de la glucemia en ayunas y la disminución de la tolerancia a la glucosa que se observa con la edad, o también pudiera ser debida a la disminución en el recambio de eritrocitos, como resultado de la reducción de la tasa metabólica asociada con el envejecimiento. Sin embargo, otros

estudios más recientes con selección de controles sanos, mediante pruebas de tolerancia a la glucosa oral, no han demostrado que la edad afecte los niveles de HbA1c (32).

Por contra, cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media (hemorragia aguda, hemólisis, anemia ferropénica, transfusión sanguínea) puede dar resultados falsamente más bajos de la HbA1c (33), situación que se presenta también en individuos no-diabéticos. Numerosas hemoglobinopatías pueden influenciar el resultado de la HbA1c (34); también se puede presentar disminución de la HbA1c en los pacientes con esferocitosis hereditaria (35), explicable por la disminución de la vida media de los eritrocitos (36).

La HbA1c se puede reducir falsamente cuando se está bajo tratamiento con antirretrovirales(37). También puede estar falsamente elevada en los casos donde la vida media de los eritrocitos puede “alargarse”, como sucede cuando hay eritropoyesis disminuida; por ejemplo en la deficiencia de vitamina B12, en la deficiencia de hierro y, muy particularmente, en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro concomitante(38). También puede estar falsamente elevada en pacientes que reciben eritropoyetina (39) y en individuos consumidores crónicos de opiáceos(40) y otras drogas de abuso(41) como una evidencia de los estados hiperglucémicos relacionados con estas sustancias. Además de las causas antes citadas, la HbA1c puede estar falsamente elevada en pacientes con insuficiencia renal crónica por un aumento de la glicación, y en consecuencia, del porcentaje de la HbA1c(42,43). La ingestión crónica de aspirina induce un aumento modesto, aunque no clínicamente relevante, en los niveles de HbA1c a dosis de 1000 mg al día(44). De igual modo ocurre con la hiperbilirrubinemia(45) y la ingestión crónica de alcohol, debido a la formación de acetaldehído que aumenta artificialmente el porcentaje de HbA1c(46,47). Otra condición médica en donde se puede elevar la HbA1c es en pacientes con esplenectomía, situación que se presenta como resultado del aumento de la sobrevida de los eritrocitos(48), derivada de la falta de control esplénico sobre los eritrocitos envejecidos que no son removidos de la circulación sanguínea.

2. Hipótesis del estudio

La incorporación de pacientes con DM2 no adherentes a la medicación y con mal control de la enfermedad al programa de SPD instaurado en la farmacia comunitaria aumenta la adherencia a la medicación y consigue una mejora en el manejo de la enfermedad (medido a través de los niveles de HbA1c)

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

- Evaluar el impacto del programa de SPD en el cumplimiento y control de la enfermedad en pacientes con DM2 no adherentes a la medicación y con mal control de la enfermedad.

3.2. Objetivos específicos

- Estimar el porcentaje de adherencia al tratamiento que alcanzan los pacientes no adherentes y con mal control de la enfermedad al participar en el programa de SPD
- Determinar la reducción de HbA1c alcanzada tras la mejora de adherencia al tratamiento tras 6 y 12 meses de inclusión del paciente en el programa

3.3. Objetivos secundarios

- Estimar el % de pacientes que consiguen alcanzar valores de HbA1c menor a 7,5% a través del programa de SPD
- Describir las características del tipo de población que más se beneficiaría del programa de SPD

4. Diseño del estudio

Estudio cuasi-experimental antes-después, en el que se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de selección del estudio a través de un muestreo consecutivo, en el centro de atención primaria de un Área Básica de Salud (ABS) del Vallés Occidental; para la evaluación de la adherencia y el impacto de ésta sobre la HbA1c.

Los pacientes incluidos actuarán como grupo control con los datos de adherencia, test de Morisky-Green y valores analíticos recogidos en el momento de la inclusión al estudio.

Todos los pacientes incluidos y que hayan firmado el CI para participar en el estudio, entrarán en el programa de SPD llevado a cabo por las farmacias adscritas al estudio de dicha ABS y participarán durante 52 semanas de tratamiento.

5. Sujetos del estudio (población, criterios de inclusión, exclusión y retirada).

Pacientes que acuden al centro de atención primaria diagnosticados de DM2 no adherentes a medicación, definidos por el test de Morisky-Green y un registro de la retirada de la medicación en los últimos 6 meses inferior al 80%; y mal control de la enfermedad ($HbA1c >7,5\%$)

5.1. Criterios inclusión

- Pacientes mayores de 65 años con DMII
- Pacientes con un registro de retirada de la medicación en los últimos 6 meses inferior al 80% según datos del CatSalut
- Pacientes no adherentes según el test de Morisky-Green (Se considera paciente adherente aquel cuyas respuestas al test son no/si/no/no. Cualquier respuesta diferente a esto, calificaría al paciente como no adherente)
- Mal control de la enfermedad definido como $HbA1c >7,5\%$ en una analítica de los últimos 3 meses
- Pacientes que aceptan participar en el estudio firmando el consentimiento informado.

5.2. Criterios exclusión

- Pacientes diagnosticados de demencia o enfermedad mental grave o pacientes incapaces de manejar los dispositivos SPD
- Pacientes ingresados en residencias

- Pacientes con anemia hemolítica y enfermedad renal crónica, estados en los que el recambio de eritrocitos está aumentado, así como pacientes con situaciones que interfieren en los resultados de la HbA1c como las hemoglobinopatías, esplenectomía, alcoholismo crónico, hiperbilirrubinemia, uremia, intoxicación por plomo
- Pacientes que no cumplan todos los criterios de inclusión

5.3. Criterios de retirada

- Pacientes que no cumplan con las normas del programa de SPD o las visitas establecidas
- Ingresos hospitalarios de larga duración que impliquen interrupción del programa de SPD durante más de tres meses
- Retirada del programa por petición voluntaria del paciente

6. Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se puede calcular por la mejora de la adherencia o por la reducción de la HbA1c.

Considerando que la media de la adherencia en población con DM2 según bibliografía se sitúa entre el 67-85%(7), y que el objetivo del presente estudio pretende conseguir aumentar la adherencia hasta alcanzar el 90% (considerando una desviación estándar de esta diferencia de 25), se estima un tamaño de muestra (asumiendo un 15% de pérdidas durante el estudio) de 26 pacientes (potencia del 80% y nivel confianza del 95%).

Dado que algunos estudios han conseguido demostrar que un incremento del 10% en la adherencia a la medicación, puede llegar a traducirse en una reducción de como mínimo un 0,3% en niveles de hemoglobina glicada (HbA1c); y que reducciones del 1% de la HbA1c han demostrado beneficios en el manejo de la enfermedad como un descenso del 14% en la aparición de un infarto de miocardio, y una reducción en la mortalidad global del 21%(1), en este estudio se han establecido, en base al incremento de adherencia que se pretende conseguir, una reducción de 0.5 puntos en la HbA1c al año de participación en el estudio respecto al valor inicial.

Para conseguir una reducción de 0.5 puntos en la HbA1c, respecto al valor inicial (con una desviación estándar de 2,2 y asumiendo un 15% de pérdidas durante el estudio), se estima una muestra de 179 pacientes (potencia del 80% y nivel de confianza del 95%).

Poniéndonos en el peor de los escenarios escogeremos este valor para establecer el tamaño muestral y poder conseguir cumplir los dos objetivos principales.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado con la Calculadora de Tamaño Muestral GRANMO Versión 7.12 Abril 2012

7. Variables del estudio

7.1. Variables principales

- Medidas de adherencia al tratamiento:
 - a. Adherencia al tratamiento medido en % a los 6 meses previos y a los 6 meses y 12 meses posteriores al inicio del programa
 - b. Resultados del cuestionario de Morisky-Green completados en el momento de la inclusión, a los 6 meses y al finalizar el estudio
- Medidas de control de la enfermedad de base:
 - a. Valor de HbA1c en el momento de la inclusión del paciente, a los 6 meses y al año de inclusión en el estudio.

7.2. Otras variables

- Datos demográficos: edad, sexo, convivencia (vive solo o acompañado), personal cuidador (si, no)
- Datos de polifarmacia: número total de fármacos y específicos para DM2 por paciente

8. Metodología

8.1. Elección de paciente, inclusión en el estudio y seguimiento por parte del facultativo en atención primaria

Durante la fase de reclutamiento, los facultativos participantes en el estudio, valorarán a los pacientes que cumplen los criterios de inclusión/exclusión, les informarán del estudio de manera oral y les ofrecerán participar en el estudio en el momento de la visita programada con el paciente.

Una vez el paciente haya demostrado que entiende el estudio planteado y acepte participar en él, se le entregará la hoja de consentimiento informado (CI) (Anexo 1) para que lo lea y lo firme en presencia del facultativo.

En cuanto se tenga el CI firmado, se completará la hoja de inclusión del paciente en el estudio (Anexo 2), recogiendo los datos de adherencia a la medicación de los 6 meses previos al estudio (información extraída a través de los registros de dispensación de medicación del CatSalut) y los valores de HbA1c de la última analítica (en caso de no tener dichos valores, se realizará una analítica en el momento de la inclusión al estudio) y se realizará el test de Morisky-Green (Anexo 3).

A su vez, se entregará una lista de las farmacias participantes en el estudio para que en el plazo de 2 semanas se presente en la farmacia de su elección y puedan iniciar el programa junto con una carta de inclusión (en la que se asigna un código de identificación al paciente) firmada y fechada por el facultativo (Anexo 4), carta sin la cual la farmacia no podrá incluir al paciente en el estudio. Este documento servirá para que la farmacia receptora pueda identificar al paciente como participante en el estudio.

A los 6 meses de la inclusión del paciente y al año, se citará al paciente para realizar una analítica para la determinación del valor de HbA1c y la realización del test de Morisky-Green. Los resultados se anotarán en la hoja de inclusión del paciente (Anexo 3).

La participación del paciente en el ensayo quedará reflejada en la historia del paciente en atención primaria.

8.2. Programa de SPD

Una vez el paciente llegue a la farmacia de su elección, deberá entregar al farmacéutico responsable del programa la carta de inclusión en el estudio (Anexo 4), se dará de alta al

paciente a través de la Hoja de registro de medicación (Anexo 5), y se le informará de las características del programa de SPD.

El farmacéutico deberá enseñar al paciente como se gestionarán las dispensaciones y devoluciones de los blísters de medicación, además se le entregará información escrita del programa SPD (Anexo 6: díptico SPD).

El paciente deberá acudir cada 2 semanas a recoger 2 blísters en formato semanal cada uno, con las instrucciones de administración, durante las 52 semanas que dure el estudio (Anexo 7). De manera excepcional, se podrán dispensar 4 blísters en período de vacaciones si así lo solicitase el paciente. Cada blíster irá identificado con la semana de tratamiento a la que corresponde y los datos obligatorios que se establecen en el programa de SPD (relación de la medicación no incluida en el blister y su posología en el anverso y relación de la medicación incluida en el blister, posología, forma y color en el reverso).

En el momento de la entrega de los blísters semanales, el paciente deberá retornar los de la semana anterior y el farmacéutico deberá cumplimentar en la hoja de seguimiento de adherencia (Anexo 8) los datos de adherencia de los blísters retornados (a partir de los comprimidos retornados en los blisters).

El paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, se deberá registrar la baja en la hoja de inclusión (Anexo 2) si la baja la realiza con su facultativo de atención primaria, o en la hoja de seguimiento (Anexo 5) si la baja se realiza en la farmacia comunitaria a la que se ha adscrito para el estudio.

Véase a continuación el cronograma de las visitas que realizará el paciente durante el estudio.

Cronograma

Periodo de estudio	Periodo tratamiento																														Periodo Follow-up	
	Screening																															
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Vista	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Semana	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52					
Día	1	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183	197	211	225	239	253	267	281	295	309	323	337	351	365					
Consentimiento informado	x																															
Revisión criterios inclusión/exclusión	x																															
Datos demográficos	x																															
Historia médica	x																															
Revisión adherencia tratamiento	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Test Morisky Green	x																															
Test Laboratorio: HbA1c	x																															
Revisión inclusión en oficina farmacia	x																															
Dispensación SPD		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Recogida SPD		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

8.3. Gestión de datos y mantenimiento de registros

8.3.1. Cuadernos de recogida de datos

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentará un cuaderno de recogida de datos (CRD). Esto es de aplicación también para los pacientes que no finalicen el seguimiento completo previsto en el estudio. No se identificará a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del estudio. La única identificación aceptable que aparecerá en el CRD es el número exclusivo de identificación del sujeto. El investigador conservará la información de contacto de todos los participantes, de forma que en caso necesario pueda ponerse en contacto con ellos rápidamente.

El investigador conservará los registros y datos durante el ensayo en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos deben estar respaldados por documentos originales. Se conservará cualquier registro o documento utilizado como fuente de información (que recibirá el nombre de “datos originales del sujeto”) en caso de revisión posterior.

Los CRDs se rellenarán lo antes posible después de haberse realizado la evaluación. Todas las fechas que aparezcan en los CRDs referentes a pruebas analíticas, registros de medicación y otros datos deberán coincidir con las fechas en las que se obtuvieron las muestras o se realizaron los procedimientos.

8.3.2. Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creará una base de datos informatizada en la que se registrarán la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se cree una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

8.3.3. Documentos esenciales y archivo del estudio

Toda la documentación esencial del estudio será archivada en un archivo maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se garantizará por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite.

9. Análisis de datos

9.1. Variables primarias

Las variables primarias son la medida de adherencia a medicación y la HbA1c como variables continuas y paciente adherente (si/no) como variable categórica.

La comparación entre el antes y después en el caso de la variable categórica, se realizará a través del Test de McNemar. Para las variables continuas, se estudiará la normalidad de las variables a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov. Si siguen una distribución normal, se empleará la prueba de T de Student para datos apareados; y en caso de seguir una distribución no normal, la prueba de U de Mann-Whitney

La significación estadística se establecerá en $P < 0.05$

9.2. Otras variables

Otras variables incluidas son: edad, sexo, convivencia: solo o acompañado, personal cuidador: si, no y datos de polifarmacia: número de fármacos total y por patología.

Para la descripción de la variable continua edad se utilizará la media, mediana y percentiles y una descripción cuantitativa del consumo de fármacos, media y percentiles y porcentaje por patologías. Para la descripción de las variables categóricas, sexo, convivencia y personal cuidador, se utilizará valor y porcentaje

Para el análisis de los datos, se utilizará el paquete estadístico SPSS statistics versión 21.

10. Dificultades y limitaciones

La mayor limitación que presenta este estudio es la medida de la adherencia a la medicación prescrita, ya que se evaluará de manera diferente al inicio del estudio y durante el programa de SPD para valorar la eficacia del programa.

Para la primera parte (evaluación de la adherencia previa al programa SPD), se utilizará la base de datos de farmacia. Es un instrumento que da una buena aproximación al problema ya que la mayoría de facultativos prescriben dentro del Sistema Nacional de Salud, que subvenciona un porcentaje elevado de su precio (entre el 100% y 40% del

total del precio según el asegurado). Además las prescripciones son nominales y desde la introducción de la tarjeta sanitaria y la informatización del sistema es posible conocer los datos de inicio y final de tratamiento para un paciente determinado y las retiradas mensuales en la farmacia comunitaria. El lado negativo de este sistema viene dado porque, a pesar de realizarse la prescripción y de que la farmacia dispense el fármaco, no se tiene la seguridad de que el paciente cumpla realmente el tratamiento en la dosis y la forma adecuada.

La evaluación de la adherencia durante el programa de SPD en cambio, se realizará a través de la contabilidad de las devoluciones de los blíster retornados por el paciente. Si bien es cierto que se elimina la duda en cuanto a si el paciente toma de forma más correcta la dosis y pauta descrita, al no estar presente ningún observador en el momento de la toma, no se puede garantizar que el paciente realmente consuma la medicación y no vacíe el blíster antes de la devolución a la farmacia

11. Plan de trabajo

11.1. Selección de farmacias y médicos de atención primaria interesados en participar y entrenamiento del estudio

Durante 8 semanas se presentará el proyecto a los médicos y farmacias comunitarias que integran el ABS del Vallés Occidental. Durante este periodo, se formará al equipo de profesionales que han accedido a participar en el estudio, en cuanto a: inclusión de pacientes según criterios de inclusión/exclusión; normas de buena práctica clínica; confidencialidad y protección de datos; cumplimentación de los formularios de recogida de datos; comprobación de la formación requerida en el programa de SPD de las farmacias participantes

11.2. Periodo de reclutamiento

Durante 52 semanas el equipo facultativo del ABS valorará a los pacientes que acudan a la consulta y cumplan los criterios de inclusión y se les invitará a participar en el estudio

11.3. Periodo de seguimiento

Aquellos pacientes que hayan sido incluidos en el estudio por los facultativos de atención primaria, podrán elegir entre las farmacias adheridas al estudio para participar en el programa de SPD durante 52 semanas.

11.4. Recogida y análisis de datos

Se llevará a cabo durante 12 semanas, el análisis de datos descrito en el protocolo. Una vez hayan finalizado las 52 semanas de seguimiento el último paciente incluido en el estudio.

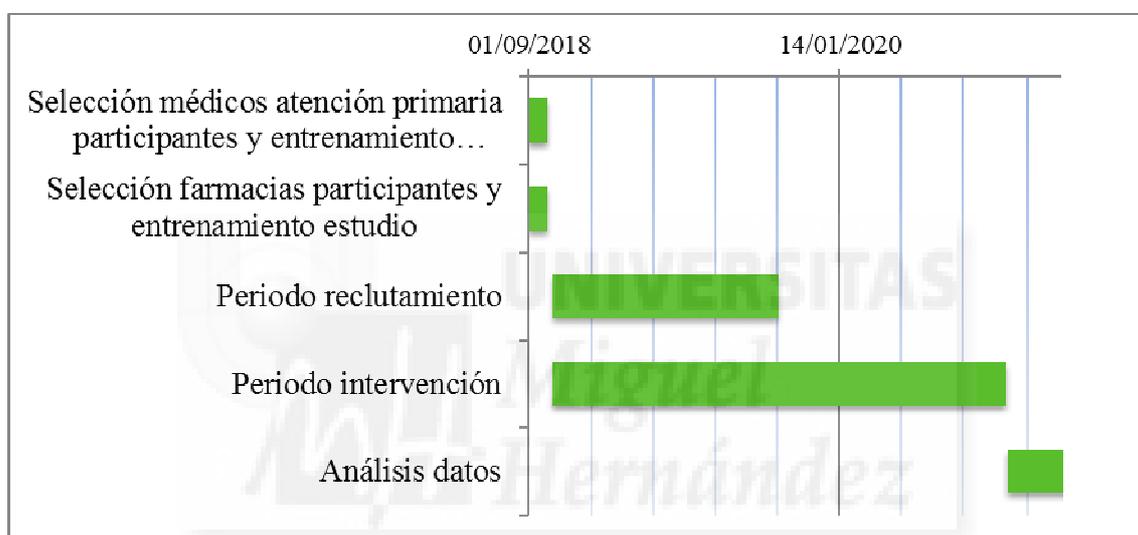


Figura 4: Diagrama de Gantt con el plan de trabajo

11.5. Distribución de tareas

Investigador principal: Se encargará de dirigir el proyecto de investigación, formará a los investigadores clínicos (farmacéuticos y médicos de atención primaria), supervisará la correcta cumplimentación de los formularios en los anexos así como el análisis de los resultados. Coordinará el flujo de información entre el Comité de Ética de Investigación (CEI) del hospital de referencia y los investigadores clínicos en centros de atención primaria y farmacia comunitaria.

Investigadores clínicos: Médicos de atención primaria y farmacéuticos de farmacia comunitaria. Los médicos de atención primaria se encargarán del muestreo de los pacientes y la recogida de datos en el centro de atención primaria. Los farmacéuticos se

encargarán del seguimiento de los pacientes en el programa de SPD en farmacia comunitaria y de recoger los datos referentes al cumplimiento.

12. Aspectos éticos a tener en cuenta

12.1. Confidencialidad

El investigador asegurará el derecho a la intimidad de los pacientes y protegerá su identidad frente a terceras partes no autorizadas.

El investigador mantendrá actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, Código de Identificación Personal (CIP) y el número o código de identificación del paciente para el estudio, que conservará junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único. No debe constar el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos. Los nombres de los pacientes no aparecerán en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio. La participación del paciente en el ensayo quedará reflejada en la historia de atención primaria. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultarán los nombres de los pacientes se incluirá en el archivo maestro del estudio.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de los pacientes.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el estudio.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en el reglamento 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

12.3. Consentimiento informado

Se informará oralmente y por escrito a los pacientes sobre la posibilidad de participar en el estudio dando toda la información pertinente adaptada a un nivel entendible. Se entregará una hoja de información al paciente y éste tendrá que dar su CI por escrito cuando el investigador o la persona designada tenga la seguridad de que se entienden las consecuencias de participar en el estudio.

El investigador o la persona designada conservaran el CI firmado y entregarán una copia del original firmado al paciente.

Los pacientes deben tener la capacidad legal de dar su consentimiento y ejercer su libertad de decisión. El paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.

12.4. Disposiciones legales

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios que emanan en la declaración de Helsinki y según la ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación biomédica, y no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación por parte del CEI del Hospital de referencia al que pertenece el ABS y la autorización de la AEMPS.

Cualquier modificación relevante en el protocolo después de la aprobación de éste, tendrá que ser aprobada por el CEI y/o AEMPS según corresponda antes de su implementación (Se enviará a clasificar a la AEMPS como estudio EPA otros diseños).

13. Seguro

Se solicita la exención al Comité Ético de Investigación de la obligación de contratación de seguro para el presente estudio al considerarse de baja intervención debido a que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el estudio suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

14. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

En caso de conseguir resultados significativos en cuanto a la premisa del objetivo principal, podría incorporarse como una nueva estrategia más de tratamiento en caso de fracaso terapéutico a segundas líneas en pacientes con DM2, en lugar de añadir terceras líneas o incluso instaurar tratamiento con insulina.

De esta manera, se evitarían aumentar los efectos indeseados que implican la adición de nuevos medicamentos sobre pacientes polimedicados como menor adherencia a los tratamientos, incremento de la posibilidad de interacciones, errores de medicación, reacciones adversas, ingresos hospitalarios y aumento de la mortalidad(49).

15. Presupuesto

Sobre los costes que implica el SPD, el Consejo de Colegios de Farmacéuticos de Cataluña realizó un estudio en el año 2013, publicado en Pharmaceutical Care, que calcula que el coste del servicio es de 19,85 euros al mes. Para el cálculo, se tuvieron en cuenta los costes de preparación, con un tiempo invertido de 12,5 minutos, los de intervención (7,7 minutos), las entrevistas (60 minutos) y el material(50).

Considerando un seguimiento completo de 52 semanas, el coste anual por paciente en seguimiento que debería percibir la farmacia participante en el estudio, sería de 258,05€. Si se consigue un seguimiento completo del tamaño muestral establecido en el estudio, el presupuesto para incluir en el programa de SPD a todos los pacientes del estudio, sería de 46.190 €.

16. Informe y publicación de los resultados

16.1. Informe final

Se realizará un informe final del estudio considerando todos los pacientes incluidos en el mismo. Esto será de aplicación también en caso de finalización prematura del estudio por cualquier causa.

Se enviará un informe final del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica.

16.2. Publicación

El investigador principal declara su compromiso de publicar los resultados finales del estudio en una publicación científica tanto si son positivos como si son negativos.



Bibliografía

1. Stratton I, Alder A, Neil H. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
2. Edition S. Diabetes. 7Th ed. International Diabetes Federation. 2015. 144 p.
3. DECODE study group. Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26(1):61-9.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
5. Han E, Suh D, Lee S-M, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: a retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(6):e87-98.
6. Charpentier G, Genès N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a nationwide French survey. *Diabetes Metab*. 2003;29(2 Pt 1):152-8.
7. Cramer J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(August 2003):1218-24.
8. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral Antidiabetic Medication Adherence and Glycemic Control in Managed Care [Internet]. Vol. 14, *American Journal of Managed Care*. 2008. p. 71-5. Disponible en: file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/AJMC_08feb_Rozenfeld_71to75.pdf
9. Dal-Fabbro AL. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4):1297-8.
10. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol De La Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farm Hosp*. 2006;30(5):280-3.
11. Nichols-English GJ, Provost M, Koopalum D, Chen H, Athar M. Strategies for pharmacists in the implementation of diabetes mellitus management programs: New roles in primary and collaborative care. Vol. 10, *Disease Management and Health Outcomes*. 2002. p. 783-803.
12. Santschi, V; Chiolero, A; Paradis, G; Colosimo A. Pharmacist Interventions to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in. *Diabetes Care*. 2012;35:2706-17.
13. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Busquets Gil A, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, Faus Dáder MJ, et al. Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria. Vol. 11, *Pharmaceutical Care Espana*. 2009. p. 183-91.

14. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2017. 116 p.
15. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
16. Antonio J, Fresnadillo E, Niño OC, López SB, Gil ER, Burrull M, et al. Motivos de incumplimiento terapéutico en pacientes mayores polimedicados. *Aten Primaria*. 2008;40(2):81-6.
17. Chamorro MAR, Merino EMP, Jiménez EG, Chamorro AR, Martínez FM, Dader MJF. Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico. *Pharm Care España*. 2014;16(3):110-20.
18. Serra-Prat M, Bartolomé Regué M, Fité Novellas B, Agustí Maragall C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Aten Primaria*. 2006;37(9):524-6.
19. Jeppsson J, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):78-89.
20. Peterson KP, Pavlovich JG, Goldstein D, Little R, England J, Peterson CM. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem*. 1998;44(9):1951-8.
21. American Diabetes Association AD. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 1):S12-54.
22. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest*. 1976;57(6):1652-9.
23. Aschner P, Beck-Nielsen H, Bennett P, Boulton A, Colagiuri R, Colagiuri S, et al. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):1-52.
24. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. En: *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2010. p. 124-36.
25. Sikaris K. The correlation of hemoglobin A1c to blood glucose. En: *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009. p. 429-38.
26. Group UPDS (UKPDS). blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
27. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):126-31.
28. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes,

- comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1055-60.
29. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
 30. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16(9):716-730.
 31. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48(3):436-72.
 32. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *QJM*. 1999;92(March):169-73.
 33. Kim C, Bullard KM, Herman WH BG. Association Between Iron Deficiency and A1C Levels Among Adults Without Diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey ., *Diabetes Care*. 2010;33(4):780-5.
 34. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Vol. 47, *Clinical Chemistry*. 2001. p. 153-63.
 35. Liew CF, Cheah JS. Hereditary spherocytosis, a pitfall in the assessment of glycaemic control. *Singapore Med J*. 2003;44(2):94-7.
 36. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*. 1982;59(6):1348-50.
 37. Robertson M. Artificially low HbA 1c associated with ribavirin. *BMJ*. 2008;336(April 2007):2008.
 38. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. A 1C but Not Serum Glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1945-8.
 39. Ng JM, Jennings PE, Laboi P, Jayagopal V. Erythropoetin treatment significantly alters measured glycated haemoglobin (HbA1c). Vol. 25, *Diabetic Medicine*. 2008. p. 239-40.
 40. Giugliano D. Increased glycosylated haemoglobin A1 in opiate addicts: Evidence for a hyperglycaemic effect of morphine. Vol. 22, *Diabetologia*. 1982. p. 379.
 41. Passare G, Fastbom J, Törring O, Viitanen M. Drug use and increased HbA1c levels in non-diabetic very elderly persons: The Kungsholmen project. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(2):121-6.
 42. de Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia*. 1980;18(6):437-40.

43. Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Increased Glycation of Hemoglobin in Chronic Renal Failure Patients and Its Potential Role of Oxidative Stress. Vol. 39, Archives of Medical Research. 2008. p. 277-84.
44. Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. Clin Chim Acta. 2006;372(1-2):206-9.
45. Blincko S, Anzette J, Edwards R. Measurement of glycated haemoglobin in whole blood by a novel fluorescence quenching assay. Ann Clin Biochem. 2000;37 (Pt 4):492-7.
46. Stevens VJ, Fantl WJ, Newman CB, Sims R V, Cerami A, Peterson CM. Acetaldehyde adducts with hemoglobin. J Clin Invest. 1981;67(2):361-9.
47. Koskinen LK, Korpela MM, Lahtela JT, Laippala PJ, Pikkarainen PH, Koivula TA. Effect of acetaldehyde and acetylsalicylic acid on HbA(1c) chromatography in the FPLC method with Mono S cation exchanger. Clin Chim Acta. 1998;275(1):53-61.
48. McCready F, Cundy T. Effects of splenectomy for hereditary spherocytosis on glycated haemoglobin in a woman with Type 2 diabetes. Vol. 26, Diabetic Medicine. 2009. p. 570-1.
49. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). Gerontology. 2015;61(4):301-9.
50. Rius P, Gascón MP, Sánchez A, Barau M, Capdevila C, Estrada M. Servicio de sistemas personalizados de dosificación: coste del servicio frente al margen de los medicamentos. Pharm Care Espana. 2013;15(1):10-20.

Anexos:

1. Consentimiento informado	pág. 34
2. Hoja inclusión de paciente en el estudio en atención primaria	pág. 40
3. Test Morisky-Green	pág. 42
4. Carta inclusión paciente para farmacia comunitaria	pág. 43
5. Hoja de registro de medicación en farmacia comunitaria	pág. 44
6. Dúptico informativo programa SPD	pág. 45
7. Instrucciones de dispensación de SPD	pág. 46
8. Hoja seguimiento de adherencia en farmacia comunitaria	pág. 47



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Irene López Rico, Farmacéutica ABS Vallés Occidental

MOVIL: 661050964 **E-MAIL:** lopez.rioc@cofb.net

CENTRO:

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Le invitamos a participar en este estudio porque padece una enfermedad crónica conocida como Diabetes Mellitus tipo II (DMII). Como ya sabrá, el tratamiento de esta enfermedad conlleva la toma de varios medicamentos con diferentes pautas posológicas que pueden dificultar la toma correcta de todos ellos. Le solicitamos la participación en este estudio para determinar si el uso de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), es decir, sistemas donde la farmacia de su elección preparará su medicación semanalmente para facilitarle la toma correcta de medicación puede suponer una mejora en el control de su enfermedad.

Todos los pacientes que acepten participar en este estudio, recibirán el mismo tratamiento: se controlará y facilitará la administración de la medicación a través de los SPD en la farmacia elegida.

El estudio durará un año. Durante este tiempo usted deberá acudir a una visita basal o de selección, a una visita de inicio, a una visita de seguimiento y a una visita final con su médico de atención primaria y a 27 visitas en la farmacia de su elección para la recogida de los SPD (cada 2 semanas).

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El estudio se desarrollará de la siguiente manera:

Una visita de selección en la que se llevarán a cabo las siguientes acciones: se anotarán los datos de filiación, valoración de criterios de inclusión y exclusión, información y consentimiento informado por escrito y se le informará de que si no cumple los criterios de inclusión y exclusión, no será incluido en el estudio.

Una visita de inicio donde se valorarán los criterios de inclusión/exclusión, recogida de datos clínicos, tratamientos farmacológicos, realización de un cuestionario que usted responderá y que nos permitirá conocer como maneja de manera habitual su medicación. Si no contamos con una analítica reciente (de los últimos 3 meses) donde podamos ver los valores de su Hemoglobina glicada (HbA1c) que nos indica cuan controlada está su enfermedad, le realizaremos una el día que más pronto tenga disponible para hacerla en ayunas.

En esta visita se le entregará una lista con el nombre y direcciones de las farmacias que han aceptado participar en el estudio y están certificadas para realizar el programa de SPD para que pueda elegir la que mejor se adapte a usted y se le entregará la carta que le acredita como paciente apto para participar en el estudio que deberá entregar a la farmacia elegida.

En dicha farmacia, se llevará a cabo el programa de SPD. Usted deberá entregar la medicación pautada por su médico y la farmacia la reacondicionará en blísters semanales donde repartirán su medicación en 4 tomas diarias. Cada 2 semanas deberá acudir a recoger su medicación y devolver los blísters de la semana anterior con la medicación sobrante si la hubiera. Si necesitara un periodo más amplio de medicación como es en el caso de vacaciones, excepcionalmente se podría concretar con la farmacia la fabricación de 4 blísters para 4 semanas.

A los 6 meses de la inclusión en el estudio, se le realizará una visita de seguimiento con su médico de atención primaria para realizar de nuevo el cuestionario de la visita de inicio para ver como maneja la medicación después de los 6 meses de participar en el programa y se realizará una nueva analítica para volver a determinar el valor de su HbA1c que nos indicará el control de la enfermedad. Al año de la inclusión en el estudio, se realizará la visita final donde se realizará de nuevo el mismo cuestionario y la última analítica con la determinación de la HbA1c.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los resultados del estudio nos permitirán saber si este sistema de dosificación puede mejorar el control de su enfermedad. Sin embargo, puesto que no se tiene mucha información sobre el uso de estos dispositivos, debe saber que es posible que de su participación no se obtenga un beneficio directo. La información obtenida puede ayudar a otros pacientes que sufren su misma enfermedad.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Actualmente no existe ningún dispositivo que haya demostrado mejorar el manejo de la medicación crónica y aumentar la adherencia en DM2 o en otra patología crónica

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en el reglamento 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COSTES ECONÓMICOS

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por el programa de SPD durante el año de participación en el estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente al dispositivo utilizado en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir suministrando el dispositivo en estudio. Por lo tanto, investigador no adquiere compromiso alguno de mantener dicho dispositivo fuera de este estudio.

El investigador principal del estudio es el farmacéutico Irene López Rico, el cual tiene la obligación de informarle y darle contestación a sus dudas y preguntas. Su móvil de contacto es 661050964.

Por último, le damos las gracias anticipadamente por su inestimable colaboración.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento

Yo (Nombre y Apellidos): _____

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

* He podido hacer preguntas sobre el estudio

He hablado con (nombre del investigador): _____

* Comprendo que mi participación es voluntaria

* Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha y firma del participante:

Fecha y firma del investigador:

Anexo2. Hoja inclusión paciente en estudio

Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento

Hoja Inclusión paciente en estudio

Versión 1.0

Facultativo atención primaria:

Nombre Paciente:

Edad: Sexo: Mujer Hombre

CIP:

Vive: Solo Acompañado

Fecha inclusión estudio:

Tiene ayuda personal cuidador? Sí No

MEDIDAS ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

♦ Medidas adherencia medicación:

Anótese en el siguiente cuadro, en primer lugar los fármacos prescritos para la Diabetes Mellitus 2, seguidamente, anótese todos los fármacos prescritos tanto en patología crónica como aguda durante los 6 meses previos a la fecha de inclusión

Medicación	Patología Crónica (C) / Aguda (A)	Dosis	Pauta	Nº unidades/envase	Nº envases retirados en últimos 6 meses

Resultados Test Morisky-Green (MG):

Anótese las respuestas de las 4 preguntas contestadas por el paciente

Test MG visita inclusión:

Test MG 6 meses fecha inclusión:

Test MG 12 meses fecha inclusión:

Hoja 1 de 2

♦ Medidas control de la enfermedad:

Anótese los resultados analíticos de la determinación de HbA1c

Valor HbA1c inicial:

Fecha analítica (máximo 3 meses previos a fecha inclusión paciente):

Valor HbA1c 6 meses:

Fecha analítica:

Valor HbA1c 12 meses:

Fecha analítica:

Fecha fin seguimiento:

Motivo fin estudio en caso de abandono:



Test Morisky- Green

Paciente:

CIP:

Fecha:

Visita inicio: Visita 6 mese seguimiento: Visita 12 meses seguimiento:

Preguntas:

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
/ Oblida alguna vegada prendre els medicaments per a la seva malaltia?

Si No

2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? / Pren els medicaments a les hores indicades?

Si No

3. Cuando se encuentra bien ¿Deja de tomar la medicación? / Quan es troba bé, deixa de prendre la medicació?

Si No

4. Si alguna vez le sienta mal la medicación ¿Deja de tomar la medicación? / Si alguna vegada li senta malament la medicació, deixa de prendre la medicació?

Si No

Anexo 4 Carta inclusión en el estudio para farmacia comunitaria

Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento

Yo, el Dr/Dra....., como facultativo responsable del paciente con CIP..... y código de estudio....., garantizo que el paciente ha dado su consentimiento y cumple los criterios para participar en el programa de SPD bajo el estudio *Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento.*

Sirva el presente documento para iniciar la participación de 52 semanas en dicho programa.



Firma facultativo

Santa Perpetua de Mogoda adede 20...

Anexo 6. Dóptico informativo programa SPD

¿Cómo funciona?

- 1 Se formaliza el consentimiento informado de los pacientes y/o familiares.
- 2 Se revisa el tratamiento en coordinación con el médico.
- 3 Se registran los datos del paciente.
- 4 El farmacéutico prepara la medicación en envases tipo blíster.
- 5 Se etiquetan los blísters con la información del tratamiento.
- 6 Se realiza un control de calidad por parte del farmacéutico.

PROGRAMA SPD

Tu farmacéutico te prepara la medicación



El servicio SPD se desarrolla bajo la supervisión de un farmacéutico y de acuerdo a un exigente protocolo de seguridad y calidad común en todas las oficinas de farmacia certificadas.

UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

¿Qué es?

Es un servicio farmacéutico que ayuda al paciente a seguir su tratamiento de forma correcta y eficiente.

El farmacéutico organiza la medicación del paciente dentro de un envase tipo blíster donde se introducen las dosificaciones de los diferentes medicamentos separados por días y por tomas.



¿Qué ventajas tiene?



Facilita el cumplimiento del tratamiento y un mejor control de la enfermedad



Reduce los errores en la toma de medicamentos



Evita los problemas de manipulación y conservación



Evita confusiones e intoxicación involuntaria



Mejora el control y supervisión del paciente

Anexo 7. Instrucciones de dispensación de SPD

Implementación de un programa de SPD en pacientes ancianos con DMII no adherentes a medicación y mal control de la enfermedad: Efecto sobre la adherencia y niveles de HbA1c tras un año de seguimiento

Hoja Instrucciones para el paciente

Versión 1.0

Este blíster contiene medicación que el médico ha prescrito al Sr./a.

- El tratamiento es para el periodo comprendido entre el DD/MM/AAAA y el DD/MM/AAAA
- No olvide tomar la medicación que no se ha podido poner en el sistema personalizado de dosificación (SPD). Estos medicamentos están escritos en la etiqueta de la cara anterior
- Recuerde comentar al farmacéutico cualquier cambio de tratamiento: nuevos medicamentos, cambios de pauta...
- Guarde el blíster o SPD en un lugar seco, resguardado de la luz y de temperaturas elevadas.
- Procure mover el blíster o SPD lo menos posible. Evitará la fricción o fregamiento entre cápsulas y comprimidos
- Comience el SPD por la casilla correspondiente al lunes por la mañana . Evitará confusiones y siempre podrá saber si ha tomado o no el medicamento que le toca.
- Comunique a su farmacéutico cualquier problema que haya tenido al utilizar el SPD
- En caso de recibir más de un blíster, no empiece el segundo hasta acabar el primero
- Recuerde devolver el blíster a la farmacia cuando venga a recoger los nuevos

Para cualquier duda consulte al farmacéutico responsable del programa de SPD

