



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA DE AGENTES
ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL
SERGIO E. BERNALES, 2020

Línea de investigación: Salud pública

Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORA

Vega Obregón, Milagros Elsi

ASESOR

Claros Manotupa, José Luis

JURADO

Cerna Iparraguirre Fernando Jesús
Astocondor Fuertes Jorge Gelacio
López Gabriel Wilfredo Gerardo

Lima - Perú
2021

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mis padres, por ser los pilares más importantes y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. A mi hermano, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuesto a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

Agradecimiento

A mis padres “Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro, como una meta más conquistada. Orgullosa de tenerlos como mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante. Gracias por ser quienes son y por creer en mí”.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumen | viii |
| Abstract | ix |
| I. Introducción: | 1 |
| 1.1 Descripción y formulación del problema | 2 |
| 1.2 Antecedentes | 3 |
| 1.3 Objetivos | 6 |
| - Objetivo general | 6 |
| - Objetivos específicos | 6 |
| 1.4 Justificación | 6 |
| 1.5 Hipótesis | 7 |
| II. Marco teórico | 9 |
| 2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación | 9 |
| III. Método | 14 |
| 3.1 Tipo de investigación | 14 |
| 3.2 Ámbito temporal y espacial | 14 |
| 3.3 Variables | 14 |
| <u>3.4 Población y muestra</u> | <u>19</u> |
| 3.5 Técnica e instrumentos de estudio | 22 |
| 3.6 Procedimientos | 22 |
| 3.7 Análisis de datos | 23 |

| | |
|----------------------------|----|
| 3.8. Aspectos éticos:..... | 23 |
| IV. Resultados: | 25 |
| V. Discusión:..... | 32 |
| VI. Conclusiones:..... | 34 |
| VII. Recomendaciones:..... | 35 |
| VIII. Referencias:..... | 36 |
| VI. Anexos..... | 41 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes adherentes y no adherentes.. | 25 |
| Tabla 2. Características clínicas de los pacientes diabéticos en estudio..... | 26 |
| Tabla 3. Modelamiento crudo y ajustado de la regresión logística bivariada para factores asociados a la adherencia a antidiabéticos orales..... | 29 |
| Tabla 4. Regresión logística multivariada para los factores asociados a la adherencia de antidiabéticos orales..... | 31 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Medicamentos consumidos por los participantes del estudio..... | 27 |
| Figura 2. Comorbilidades de los participantes en estudio..... | 28 |
| Figura 3. Medicamentos antidiabéticos orales administrados a los participantes en estudio..... | 29 |

Resumen

Antecedentes: La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Por lo tanto, la adherencia terapéutica a las drogas antidiabéticas orales en el manejo de la DM tipo 2 es un componente importante de la estrategia terapéutica para estos pacientes.

Objetivo: Determinar los factores asociados a la adherencia de agentes hipoglicemiantes orales en pacientes con DM tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el periodo 2020.

Método: Estudio analítico retrospectivo de casos y controles. La información fue recolectada a partir de historias clínicas. Se evaluaron la adherencia al tratamiento con drogas antidiabéticas orales, variables sociodemográficas, variables clínicas.

Resultados: Se ejecutó una regresión logística multivariada en la cual se incluyeron solo a aquellas variables con un $p < 0,2$ en el modelo ajustado de la regresión logística bivariada ajustada. La única variable que resultó estadísticamente significativa en el modelamiento final fue tener 2 comorbilidades la cual incrementaba en 32% la razón de situaciones de adherencia entre situaciones de no-adherencia.

Conclusión: El número de comorbilidades fue la única variable clínica ingresada al modelo de regresión multivariado que resultó estadísticamente significativa en la categoría de 2 comorbilidades con un OR=1,32.

Palabras claves: Diabetes mellitus; Cumplimiento y adherencia al tratamiento; Hipoglucemiantes; Factores de riesgo. (Fuente: DeCS)

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a major public health problem worldwide. Therefore, adherence to oral antidiabetic drugs in the management of type 2 DM is an important component of the therapeutic strategy for these patients. **Objective:** To determine the factors associated with the adherence of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 DM treated at the Sergio E. Bernales National Hospital in the period 2020. **Method:** Retrospective analytical study of cases and controls. The information was collected from medical records. Adherence to treatment with oral antidiabetic drugs, sociodemographic variables, clinical variables. **Results:** A multivariate logistic regression was performed in which only those variables with a $p < 0.2$ were included in the adjusted model of the adjusted bivariate logistic regression. The only variable that was statistically significant in the final modeling was having 2 comorbidities, which increased the ratio of adherence situations to non-adherence situations by 32%. **Conclusion:** The number of comorbidities was the only clinical variable entered into the multivariate regression model that was statistically significant in the category of 2 comorbidities with an OR = 1.32.

Keywords: Diabetes mellitus; Compliance and adherence to treatment; Hypoglycemic agents; Risk factor's. (Source: DeCS)

Factores asociados a la adherencia de agentes antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 2020

I. Introducción:

La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública en el mundo (American Diabetes Association, 2020). La DM tipo 2, antiguamente conocida como la diabetes del adulto, ha ido cobrando mayor importancia debido a la epidemia del sobrepeso y obesidad en la población en general, condiciones que aumentan la resistencia a la insulina y llevan finalmente en la mayoría de los casos al desarrollo de DM tipo 2 (American Diabetes Association, 2020). Una vez establecida la DM, el paciente debe de seguir las recomendaciones terapéuticas dadas por el médico a cargo para evitar o prevenir las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. Las primeras aproximaciones terapéuticas son dadas utilizando cambios conductuales y en el estilo de vida del paciente en la dieta, actividad física, entre otros, y también asociándolo a fármacos antidiabéticos orales, siendo la metformina mayormente usada de primera línea. (American Diabetes Association, 2020)

Por lo tanto, la adherencia terapéutica a las drogas antidiabéticas orales en el manejo de la DM tipo 2 es un componente importante de la estrategia terapéutica para estos pacientes. Es así que diversos estudios han reportado mejores desenlaces clínicos en aquellos pacientes que se adhieren a estas drogas antidiabéticas orales (Gatwood et al., 2018, p. 1571-1579; Nichols, G.A., Rosales, A.G., Kimes, T.M., Tunceli, K., Kurtyka, K., & Mavros, P., 2016; Huber, C.A., Rapold, R., Brungger, B., Reich, O., & Rosemann, T., 2016).

En el Perú, la DM tipo 2 es una patología que se está reportando en aumento, es la octava causa de muerte, sexta causa de ceguera y la primera causa de amputación no traumática (Barra Malig, S.F., 2018). Es una enfermedad discapacitante y mortal si no es manejada oportuna y adecuadamente.

En el Perú, los estudios realizados sobre la adherencia terapéutica a las drogas antidiabéticas orales son escasos (Barra Malig, S.F., 2018). Sin embargo, reconocer los factores asociados a la adherencia a estas drogas es importante también desde el punto de vista de economía en salud debido a que un paciente diabético controlado representa un gasto de S/. 1392 mientras que un paciente con complicaciones S/. 19661. (Valdivia, A., Manrique, H., Seclen, S., Indacochea, S., Rojas, M., & Chucos, M., 2016). Cabe mencionar un estudio realizado en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales donde se evaluó los factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos tipo II en el cual se reportó que los factores mayormente asociados a la no adherencia fueron los factores sociodemográficos como la edad, estado civil, nivel educativo, género, ocupación y tiempo de enfermedad, los cuales elevaron las proporciones de no adherencia hasta el 53,19%. (Vasquez Zambrano, R.C., 2018).

1.1 Descripción y formulación del problema

Problema general:

¿Cuáles son los factores asociados a la adherencia de agentes hipoglicemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el periodo 2020?

Problemas específicos:

¿Cuáles son los factores sociodemográficos de los casos y controles en estudio?

¿Cuáles son los factores clínicos de los casos y controles en estudio?

¿Cuáles son las variables sociodemográficas que se asocian a la adherencia terapéutica en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales?

¿Cuáles son las variables clínicas que se asocian a la adherencia terapéutica en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el periodo 2020?

1.2 Antecedentes

1.2.1. Antecedentes internacionales:

En Asia, un estudio realizado en Japón por Nishimura et al. publicado el 2019 evaluó la adherencia de pacientes japoneses en una cohorte longitudinal entre el año 2011 y 2015 hacia las drogas antidiabéticas orales dependiendo si las drogas eran una sola píldora con dosis ajustadas o combinación de dos píldoras. Se observó que los tiempos para la discontinuación fueron significativamente mayores para las drogas usadas en dosis ajustadas en una sola píldora en combinaciones de tiazolidinedionas + biguanida (HR=1,254 [IC95%: 1,028 a 1,529]) y biguanida + inhibidor de DPP-4 (HR=1,998 [IC95%: 1,396 a 2,861]) (Nishimura et al., 2019, p. 869-878)

En Europa, un estudio realizado en España por Moreno Juste et al. publicado en el año 2019 cuyo objetivo fue determinar los factores asociados a la adherencia a los fármacos antidiabéticos orales más comunes en la población del sistema Aragonés de Salud. Se encontró que por cada droga coprescrita a los antidiabéticos la adherencia disminuye en 4,1% (OR=0,959 [IC95%: 0,942 a 0,977]) y por cada comorbilidad crónica concomitante aumenta en 7,9% (OR=1,079 [IC95%: 1,05 a 1,11]). (Moreno Juste et al., 2019, p. 1-5)

En Norteamérica, un estudio realizado en Estados Unidos (EE.UU) por Karter et al. publicado en el año 2018 evaluó la influencia de los costos fuera de bolsillo sobre la adherencia terapéutica a drogas antidiabéticas. Se encontró que un costo fuera del bolsillo de 20 dólares a más duplicaban las probabilidades de tener una pobre adherencia inicial al tratamiento. (Karter et al., 2018, p. 1227-1247).

Otro estudio realizado por Farr et al. también en EE.UU publicado en el año 2014 tuvo como objetivo evaluar y comparar la adherencia a inhibidores de DPP-4, sulfonilureas y tiazolidenionas en pacientes diabéticos durante un periodo de seguimiento de 1 a 2 años. Se encontró que los pacientes que iniciaron su tratamiento con inhibidores de DPP-4 tuvieron 1,6

veces mayores probabilidades de ser adherentes que los que iniciaron con sulfonilureas (OR=1,678 [IC95%: 1,631 a 1,727]) y tiazolidenionas (OR=1,605 [IC95%: 1,563 a 1,647]) durante el primer año de tratamiento, siendo la adherencia durante el segundo año de tratamiento similar a favor de los usuarios de inhibidores de DPP-4. (Farr et al., 2014, p. 1287-1305).

Finalmente, otro estudio realizado en EE.UU por Duru et al., se evaluó la influencia de un programa de salud específico para el control de la diabetes mellitus ofrecido tanto a trabajadores públicos como privados sobre la adherencia a metformina como droga antidiabética al iniciar el tratamiento de los pacientes diabéticos. Se determinó que la adherencia predicha en los beneficiarios del programa de salud era superior a la adherencia predicha en los participantes que no eran usuarios de dicho programa de salud en 6,5% siendo dicho resultado estadísticamente significativo ($p=0,017$). (Duru et al., 2015, p. 1645-1650)

1.2.2. Antecedentes nacionales:

En el Perú, un estudio realizado en siete localidades de la costa en el año 2018 tuvo como objetivo determinar la adherencia a las drogas antidiabéticas orales en las personas con diagnóstico de diabetes mellitus que residían en Piura, Lambayeque, La Libertad, Lima, Callao, Ica, Tacna. Dicho estudio usó un muestreo no probabilístico por conveniencia e incluyó 284 pacientes encuestados para su análisis. Se obtuvo que aquellos pacientes que trabajaban en su casa tuvieron mayores probabilidades (OR=1,80 [IC95%: 1,01 a 3,24]) de cumplir con el tratamiento indicado que aquellos que trabajaban fuera de su casa. Además, los pacientes con más de un año de tratamiento presentaron menores probabilidades de cumplir la prescripción médica que aquellos que tenían 6 meses a 1 año de tratamiento para diabetes mellitus. (Barra Malig, S.F., 2018)

Otro estudio realizado en Lima por Vasquez Zambrano, R.C. titulado “Factores de la adherencia al tratamiento en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II del Hospital Nacional

Sergio E. Bernales - 2018” en el año 2018 tuvo como objetivo evaluar los factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos en el hospital previamente mencionado. Se obtuvo como resultado que los factores sociodemográficos fueron los que se asociaron a mayores proporciones de no adherencia alcanzando más del 50% de los participantes. (Vasquez Zambrano, R.C., 2018)

En Lima, un estudio realizado por Hermoza Arámbulo R.D. titulado “Adherencia a terapia médica nutricional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de un hospital nacional de nivel III en Lima, Perú” publicado en el 2017 en la revista médica herediana reportó que el 35,6% de sus participantes fueron adherentes al tratamiento nutricional y el tiempo de enfermedad en el grupo de pacientes adherentes fue mayor significativamente en comparación con los no adherentes (9,8 años vs 7,5 años; $p=0,035$), y la frecuencia de complicaciones como el pie diabético fue 3 veces mayor entre los pacientes que entre los pacientes no adherentes. (Hermoza Arámbulo, R.D., Matellini Mosca, B.M., Rosales Rojas, A.J., & Noriega Ruiz, V.H., 2017, p. 150-156)

En Piura, un estudio realizado por Castillo Diaz, K.T. titulado “Factores asociados a la adherencia del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Santa Rosa de Piura” publicado en el 2017 evaluó a 167 pacientes diabéticos y reportó que los factores asociados a la adherencia fueron la cantidad de medicamentos ($RP=2,56$, $p=0,034$) y la educación médico-paciente ($RP=1,81$, $p=0,043$). (Castillo Diaz, K.T., 2017)

En el Callao, un estudio realizado por Machaca Torres, E. titulado “Adherencia al tratamiento en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II que acuden al programa de enfermedades crónicas no transmisibles del centro de salud “Mi Peru”, Callao-Peru, 2018” publicado en el año 2018 reportó que el 68,6% de sus participantes presentaron no adherencia al tratamiento siendo la dimensión más afectada la del control de su salud, ya que no cumplen con las recomendaciones de estilo de vida y terapia. (Machaca Torres, E., 2018)

1.3 Objetivos

- Objetivo general

- Determinar los factores asociados a la adherencia de agentes hipoglicemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendido en el Hospital Sergio E. Bernales en el periodo de enero a diciembre del 2020.

- Objetivos específicos

- Describir los factores sociodemográficos de los casos y controles en estudio.
- Describir los factores clínicos de los casos y controles en estudio.
- Determinar si las variables sociodemográficas se asocian a la adherencia terapéutica en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el periodo de enero a diciembre del 2020.
- Determinar si las variables clínicas se asocian a la adherencia terapéutica en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el periodo de enero a diciembre del 2020.

1.4 Justificación

La elevación creciente de la prevalencia de la DM en el mundo representa un problema de salud pública cuya importancia va en aumento. (Seino, Y., Kuwata, H., & Yabe, D., 2016, p.102-109) Dicho aumento por ejemplo fue explicado en Japón por un incremento de la longevidad, estilos de vida sedentario y obesidad en sus habitantes. (Chen, L., Magliano, D.J., & Zimmet, P.Z., 2011, p.228-236; Zimmet, P., Alberti, K.G., & Shaw, J., 2001, p.782-787)

La prevalencia que va en aumento de esta entidad supone estragos económicos en cada nación relacionados al costo que representa el manejo de cada paciente con diabetes el cual incrementa aún más cuando se presentan con complicaciones relacionadas a diabetes, y comorbilidades comúnmente asociadas como hipertensión y dislipidemias. (Neville, S.E., Boye

K.S., Montgomery, W.S., Iwamoto, K., Okamura, M., & Hayes, R.P., 2009, p.705-716.) Por lo tanto, la adecuada adherencia a drogas hipoglicemiantes orales (DHO) y otros medicamentos para tratar las comorbilidades es importante para prevenir la aparición de complicaciones a largo plazo y evitar un costo elevado al sistema de salud y a los pacientes para el manejo de los mismos. (Garcia-Perez, L.E., Alvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillén, V., & Orozco-Beltrán, D., 2013, p.175-195)

Se ha reportado que incluso una pequeña mejora en la adherencia de los pacientes puede llevar a una disminución sustancial de los costos relacionados al manejo de DM. (Balkrishnan, R., Rajagopalan, R., Camacho, F.T., Huston, S.A., Murray, F.T., & Anderson, R.T., 2003, p.2958-2971) Por otro lado, la no adherencia se asocia con un pobre control glicémico, aumentos importantes de costos económicos, y aumento de la mortalidad. (DiBonaventura, M., Wintfeld, N., Huang, J., & Goren, A., 2014, p.873-882; Currie et al., 2012, p.1279-1284)

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis general:

H₁: El tiempo de enfermedad y esquema de tratamiento antidiabético empleado son los factores asociados a mayores probabilidades de adherencia terapéutica.

H₁₋₀: El tiempo de enfermedad y esquema de tratamiento antidiabético empleado no son los factores asociados a mayores probabilidades de adherencia terapéutica

1.5.2 Hipótesis específica:

H₂: El tiempo de enfermedad es el factor sociodemográfico asociado a mayores probabilidades de adherencia terapéutica.

H₂₋₀: El tiempo de enfermedad no es el factor sociodemográfico asociado a mayores probabilidades de adherencia terapéutica.

H₃: El esquema de tratamiento antidiabético es el factor clínico asociado a mayores probabilidades de adherencia terapéutica.

H₃₋₀: El esquema de tratamiento antidiabético es el factor clínico asociado a mayores probabilidades de adherencia terapéutica.

II. Marco teórico

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa plasmática. La diabetes mellitus es considerada un importante problema de salud pública y una de las enfermedades crónicas más comunes en la mayoría de los países del mundo, frecuentemente asociada con muerte prematura y discapacidad (Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A., 2020, p.104-109)

La hiperglicemia crónica debida a la diabetes mellitus conlleva a múltiples complicaciones de base macrovascular como enfermedad cardiaca isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, y de base microvascular como neuropatía, nefropatía, retinopatía. Por lo tanto, se necesitan estrategias de reducción de los niveles séricos de glucosa, así como campañas de cambios de estilos de vida para un mejor control de este trastorno metabólico y reducir la incidencia de las complicaciones previamente mencionadas. (Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S., 2016, p.546-551)

La diabetes puede clasificarse en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1, es la diabetes autoinmune. Antiguamente llamada insulino dependiente o de inicio juvenil. Representa del 5 al 10% de todos los casos de diabetes y es debida por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Algunos marcadores autoinmunes incluyen autoanticuerpos contra células del islote pancreático, contra el GAD (GAD65), contra la insulina, contra la tirosina fosfatasa IA-2 e IA-2b, y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8). La diabetes tipo 1 tiene importantes asociaciones HLA, con respecto a los genes DQA y DQB. Existen importantes consideraciones genéticas ya que la mayoría de las mutaciones son predominantemente heredadas. La tasa de destrucción de las células beta es variable, siendo rápida principalmente en niños y adolescentes y lenta en adultos. Los pacientes con diabetes tipo 1

están también predispuestos a otros trastornos autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad celiaca, enfermedad de Addison, vitíligo, hepatitis autoinmune, miastenia gravis, y anemia perniciosa. Finalmente cabe mencionar que una pequeña proporción de los pacientes con diabetes tipo 1 no tienen etiología identificada, ya que no presentan autoanticuerpos detectables en el estudio serológico, esta clase de diabetes tipo 1 es denominada diabetes tipo 1 idiopática. (American Diabetes Association, 2020)

2. Diabetes tipo 2, antiguamente llamada diabetes no insulino dependiente o diabetes de inicio en la adultez, representa del 90 a 95% de casos de diabetes mellitus. Este tipo de diabetes comprende a pacientes que tienen una deficiencia relativa de insulina y resistencia periférica a insulina. Muchos de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan sobrepeso u obesidad, y este exceso de peso desencadena la resistencia periférica a la insulina. La diabetes mellitus tipo 2 frecuentemente es subdiagnosticada por muchos años porque la hiperglicemia se desarrolla gradualmente y en los estadios más tempranos no es tan severa como para que el paciente se de cuenta de los síntomas clásicos de la diabetes mellitus. Sin embargo, aun cuando no es diagnosticada los pacientes ya aumentan su riesgo cardiovascular, y las probabilidades de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares. El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 aumenta con la edad, obesidad, y un estilo de vida sedentario. Ocurre más frecuentemente en mujeres con historia clínica de diabetes mellitus gestacional, en aquellos pacientes con hipertensión y dislipidemias, y en algunos grupos étnicos como afroamericanos, indioamericanos, latinos, y asiáticos). Es a menudo asociado con un fuerte predisposición genética o historia familiar de primer grado de casos de diabetes tipo 2, incluso mayor carga genética que la diabetes tipo 1; sin embargo, la genética de la diabetes tipo 2 esta pobremente estudiada aún. Entre los factores de riesgo para diabetes tipo 2 tenemos a la edad, siendo considerado un aumento del riesgo considerable a partir de los 45 años de edad, aunque se recomienda realizar tamizaje a pacientes adultos de cualquier edad si presentan obesidad o

sobrepeso, también el índice de masa corporal y la etnicidad son factores de riesgo. Además, algunas medicaciones pueden aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 tales como glucocorticoides, diuréticos tiazida, algunos antiretrovirales contra el VIH, y los antipsicóticos atípicos. (American Diabetes Association, 2020)

3. Diabetes gestacional, es definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa de inicio o primer reconocimiento durante la gestación. Esta puede ser clasificada como diabetes gestacional manejada sin medicación y que responde a la terapia nutricional (A1GDM), y diabetes gestacional manejada con medicación para alcanzar un adecuado control de glicemia (A2GDM). La diabetes gestacional tiene una etiología aparentemente relacionada con a) una disfunción de las células beta pancreáticas o una respuesta retardada de las células beta pancreáticas a los niveles de glucosa y b) una marcada resistencia a la insulina secundaria a la liberación de hormonas de la placenta. El lactógeno humano placentario es la principal hormona relacionada a un incremento de la resistencia a la insulina en la diabetes gestacional. Otras hormonas relacionadas a esta enfermedad son la hormona de crecimiento, prolactina, hormona liberadora de corticotropinas, y la progesterona. Se han reportado como factores de riesgo para desarrollar diabetes gestación a tener un IMC mayor de 25, poca actividad física, familiar de primer grado con diabetes mellitus, antecedente de diabetes gestacional o neonato con macrosomia o comorbilidades metabólicas, bajo HDL, triglicéridos mayores a 250, síndrome de ovario poliquístico, entre otros. Las mujeres con diabetes gestacional tienen un aumento de riesgo en 35 a 60% para desarrollar diabetes mellitus en los siguientes 10 a 20 años después de la gestación. (Quintanilla Rodríguez & Mahdy, 2020)

Los criterios diagnósticos para diabetes gestacional incluyen dos tipos de estrategias: A) estrategia de un solo paso, consiste en realizar un test de tolerancia oral de glucosa (75g) midiendo los niveles de glucosa a la primera hora y segunda hora luego de ingerido la glucosa de 75g a las 24 a 28 semanas de gestación de la mujer sin previo diagnóstico de diabetes

mellitus, siendo el diagnóstico hecho si se alcanza o se excede cualquiera de los siguientes criterios; glucosa basal 92mg/dl, glucosa a la 1 hora 180 mg/dl, y glucosa a la 2 hora 153 mg/dl.

B) estrategia de dos pasos en la cual el paso 1 consiste en realizar una prueba de carga de glucosa (sin ayunas) con 50g de glucosa durante las 24 a 28 semanas de gestación, si el nivel de glucosa sérica en mayor o igual a 130mg/dl luego de la primera hora, se procede al paso 2 donde se realiza una prueba de toleración oral de glucosa con 100g de glucosa con la paciente en ayunas, siendo el diagnóstico realizado si al menos 2 de 4 niveles de glucosa sérica son alcanzados o excedidos; glucosa en ayunas 95mg/dl, 1h 180mg/dl, 2h 155mg/dl, y 3h 140mg/dl. (American Diabetes Association, 2020)

4. Otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas como síndromes monogénicos de diabetes mellitus (diabetes neonatal o diabetes de inicio en la madurez [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística o pancreatitis), y diabetes de inducción química o por drogas. (American Diabetes Association, 2020)

ADHERENCIA TERAPEUTICA

Muchas definiciones se han propuesto previo a la publicación de la definición oficial de la OMS en el 2003. En el 2009, una reunión consensual sobre adherencia fue llevada a cabo y resultó en una nueva definición de adherencia en el año 2012 (Vrijens et al., 2012, p. 691). Según dicho consenso, la adherencia terapéutica es un proceso que consta de 3 componentes:

La iniciación: Es el tiempo desde la prescripción hasta que el paciente toma su primera dosis de tratamiento.

La implementación: Es la extensión a la cual corresponde la dosis actual del paciente con respecto a la dosis prescrita. Con respecto a este componente de la adherencia terapéutica, no es posible definir objetiva y cuantitativamente la adhesión terapéutica con un punto de corte por debajo del cual un paciente pueda ser considerado pobremente adherente. Se ha propuesto el punto de corte arbitrario de 80% el cual es usado frecuentemente en la literatura para definir

una buena adherencia, no obstante, hay poca evidencia científica de que este punto de corte sea relevante clínicamente (Burnier, Wuerzner, Struijker-Boudier, & Urquhart, 2013, p. 218).

La discontinuación: Este componente marca la finalización del tratamiento. Es cuando la próxima dosis a ser tomada es omitida y el tratamiento es interrumpido.

FACTORES ASOCIADOS A ADHERENCIA TERAPÉUTICA:

Los factores asociados a la adherencia terapéutica son aquellas variables que en un modelo de regresión bivariado o multivariado modifican el desenlace en estudio que en este caso es la adherencia terapéutica. La denominación de factor asociado esta puramente definida de manera estadística ya que solo responden a modelos de regresión y estimadores de significancia estadística.

En la literatura médica evaluada hasta el momento se describen diversas variables como factores asociados a la adherencia terapéutica tales como: Edad, sexo, nivel educativo, estado socioeconómico, cantidad de medicamentos, tiempo de enfermedad, entre otros.

III. Método

3.1 Tipo de investigación

Estudio analítico retrospectivo de casos y controles

3.2 Ámbito temporal y espacial

El presente estudio se realizó en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales durante el periodo de enero a diciembre del 2020.

3.3 Variables

Se considerarán las siguientes variables:

Variable dependiente: Adherencia al tratamiento con drogas antidiabéticas orales

Variables independientes: variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel de instrucción, estado civil), variables clínicas (tiempo de enfermedad [considerada desde el diagnóstico], medicamentos coprescritos, Número de medicamentos prescritos, polifarmacia, Número de comorbilidades, Índice de comorbilidad de Charlson, comorbilidad, esquema de tratamiento antidiabético, drogas antidiabéticas).

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Categorización o dimensiones | Indicador |
|------------------------------------|--|---|------------------|------------------------------|--|
| VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS | | | | | |
| Edad | Tiempo de vida medido en años desde el día del nacimiento del ser humano | Tiempo de vida medido en años reportado en la historia clínica del participante del estudio | Continua | Números naturales | Media, mediana, desviación estándar |
| | | | Ordinal | 18 – 44 años | Proporciones absolutas y relativas OR |
| | | | | 45 – 54 años | |
| | | | | 55 – 64 años | |
| | | | | 65 – 74 años | |
| 75 – 84 años | | | | | |

| | | | | | |
|----------------------|---|---|----------|--|--|
| | | | | 85 años a más | |
| Sexo | Condición determinada biológicamente por la presencia de un sistema reproductor específico en un ser humano al nacimiento | Sexo de los participantes en estudio registrado en la historia clínica | Nominal | Masculino Femenino | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Nivel de instrucción | Máximo nivel de estudios completado por una persona | Máximo nivel de estudios completado y registrado en la historia clínica del participante en estudio | Ordinal | Ninguno Primaria Secundaria Superior | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Estado civil | Condición reconocida socialmente de relación interpersonal | Estado civil de los participantes en estudio registrada en la historia clínica | Nominal | Soltero Conviviente/Casado Divorciado Viudo | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Tiempo de enfermedad | Tiempo medido en alguna unidad de tiempo comprendido entre el primer día del | Tiempo de enfermedad calculado a partir de la fecha de diagnóstico de | Continua | Números naturales | Media, mediana, desviación estándar |
| | | | Ordinal | < 1 año 1 a 5 años | |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|---------|---|--|
| | diagnóstico hasta la fecha actual | diabetes mellitus del paciente incluido en estudio | | 6 a 10 años 11 a 15 años 16 años a más | Proporciones absolutas y relativas OR |
| VARIABLES CLÍNICAS | | | | | |
| Medicamentos coprescritos | Medicamentos prescritos paralelamente a un determinado tratamiento bajo estudio | Medicamentos prescritos paralelamente al tratamiento antidiabético | Nominal | IECAs ARAs Estatinas Fibratos Antipsicóticos Antiretrovirales Quimioterapia | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Número de medicamentos prescritos | Contabilización de los medicamentos que un paciente tiene precritos | Contabilización de los medicamentos en total prescritos a los pacientes en estudio | Ordinal | 1 2 3 4 5 a más | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Polifarmacia | Uso concomitante de múltiples medicamentos en un paciente | Uso de múltiples medicamentos en los pacientes en estudio | Nominal | Ausente (<5) Presente (5 a más) | Proporciones absolutas y relativas OR |
| Número de comorbilidades | Contabilización de comorbilidades de un paciente | Contabilización de comorbilidades | Ordinal | 0 1 2 3 | Proporciones absolutas y relativas OR |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---------|---|--|
| | | de paciente bajo estudio | | 4 5 a más | |
| Índice de comorbilidad de Charlson | Índice de pronóstico a largo plazo de mortalidad basado en la edad y comorbilidades del paciente | Índice de pronóstico a largo plazo de mortalidad basado en la edad y comorbilidades del paciente en estudio | Ordinal | 0 puntos (12%) | Proporciones absolutas y relativas OR |
| | | | | 1 a 2 puntos (26%) | |
| | | | | 3 a 4 puntos (52%) | |
| | | | | 5 a más puntos (85%) | |
| Comorbilidad | Enfermedad concomitante que padece una persona con respecto a otra condición patológica | Enfermedades concomitantes del paciente diabético bajo estudio | Nominal | Hiperlipidemia | Proporciones absolutas y relativas OR |
| | | | | Hipertensión arterial | |
| | | | | Demencia | |
| | | | | Cáncer | |
| | | | | VIH/SIDA | |
| Esquema de tratamiento antidiabético | Esquema terapéutico para el manejo del paciente diabético | Esquema terapéutico para el manejo del paciente diabético en estudio | Ordinal | Tratamiento farmacológico inicial (monoterapia) | Proporciones absolutas y relativas OR |
| | | | | Primera intensificación de tratamiento farmacológico (uso de 2 drogas no insulínicas para la disminución de los | |

| | | | | | |
|-----------------------|---|--|---------|---|------------------------------------|
| | | | | niveles séricos de glucosa) | |
| | | | | Segunda intensificación (uso de 3 drogas no insulínicas para disminuir la glucosa sérica o cualquier combinación que contenga insulina) | |
| Drogas antidiabéticas | Fármacos usados para el tratamiento de la diabetes mellitus | Fármacos usados para el tratamiento de los pacientes diabéticos en estudio en el presente trabajo de investigación | Nominal | Biguanida (metformina) | Proporciones absolutas y relativas |
| | | | | Sulfonilurea (glibenclamida, gliclazida, glipizida) | OR |
| | | | | Tiazolidinediona (pioglitazone, rosiglitazone) | |
| | | | | Inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbose, miglitol) | |
| | | | | Meglitinides (nateglinide, repaglinide) | |
| | | | | Inhibidores de DPP-4 (alogliptin, saxagliptin, | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | linagliptin, sitagliptin) | |
| | | | | Inhibidores de SGLT2 (ertugliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) | |
| | | | | Agonistas del receptor GLP-1 (exenatide, dulaglutide, semaglutide, liraglutide, lixisenatide) | |
| | | | | Secuestradores de acido biliar (colesevelam) | |
| | | | | Agonistas de dopamina-2 (Bromocriptina) | |
| | | | | Mimético de amilina (Pramlintide) | |

3.4 Población y muestra

Se tomó como población de estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales durante el año 2020. La muestra fue calculada usando las siguientes fórmulas para el diseño de casos y controles:

$$p_1 = w * p_2 / [(1 - p_2) + w * p_2]$$

donde:

p_1 : proporción de casos expuestos a factores de riesgo para adherencia a antidiabéticos orales

p_2 : proporción de controles expuestos a factores de riesgo para adherencia a antidiabéticos orales

w: idea del valor estimado de odds ratio que se desea estimar

En la Universidad Peruana Cayetano Heredia se realizó un estudio en 7 localidades costeras del Perú donde se evalúa la adherencia al tratamiento antidiabético de pacientes diabéticos donde se encontró que de los casos (pacientes con adherencia terapéutica) el 21,36% estuvieron expuestos a un factor que disminuían el riesgo de tener una adecuada adherencia. (Barra Malig, S.F., 2018)

Por lo tanto:

$$0,2136 = 0,4 * p_2 / (1 - p_2) + 0,4 * p_2$$

$$0,2136 * (1 - p_2) + 0,08544 * p_2 = 0,4 * p_2$$

$$0,2136 - 0,12816 * p_2 = 0,4 * p_2$$

$$0,2136 = 0,52816 * p_2$$

$$0,4044 = p_2$$

Luego,

$$n = [z_{1-\alpha/2} * [(c + 1) * p * (1 - p)]^{1/2} + z_{1-\beta} * [c * p_1 * (1 - p_1) + p_2 * (1 - p_2)]^{1/2}]^2 / c * (p_2 - p_1)^2$$

donde,

$$p = (p_1 + p_2) / 2 = 0,309$$

c = m/n, número de casos por controles, en este caso será 1

n = número de casos

$z_{1-\alpha/2}$ = coeficiente a usarse con nivel de certeza del 95% = 1,96

$z_{1-\beta}$ = coeficiente a usarse con un poder estadístico al 80% = 0,84

Por lo tanto,

$$n = [1,96*[(1 + 1)* 0,309*(1 - 0,309)]^{1/2} + 0,84*[1*0,2136*(1 - 0,2136) + 0,4044*(1 - 0,4044)]^{1/2}]^2 / 1*(0,4044-0,2136)^2$$

$$n = [1,96*0,653481 + 0,84*[0,167975 + 0,240860]^{1/2}]^2 / 0,036405$$

$$n = [1,280823 + 0,537098]^2 / 0,036405$$

$$n = 90,7797 = 91 \text{ casos}$$

por lo tanto, se tomarían también 91 controles

Criterios de inclusión: (Casos)

- Pacientes adultos de 18 a más años de edad
- Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 con una proporción de días cubiertos por el tratamiento del 80% o más catalogados así como adherentes.

Criterios de exclusión: (Casos)

- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos necesarios para el estudio.
- Pacientes diabéticos tipo 2 que presenten en su historia clínica reportes de dependencia funcional en actividades básicas de la vida diaria o instrumentales de la vida diaria.
- Pacientes con un permanente estado de alteración de consciencia que los imposibilite tomar sus propias decisiones.

Criterios de inclusión: (Controles)

- Pacientes adultos de 18 años o más de edad.
- Pacientes diabéticos tipo 2 con menos del 80% de días cubiertos por el tratamiento siendo así catalogados como no adherentes.

Criterios de exclusión: (Controles)

- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos necesarios para el estudio.
- Pacientes diabéticos tipo 2 que presentaron en su historia clínica reportes de dependencia funcional en actividades básicas de la vida diaria o instrumentales de la vida diaria.
- Pacientes con un permanente estado de alteración de consciencia que los imposibilite tomar sus propias decisiones.

3.5 Técnica e instrumentos de estudio

Se diseñó una ficha de recolección de datos (Anexo 1) para llevar a cabo la recolección de los datos en el presente estudio. La información fue recolectada a partir de historias clínicas del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales durante el periodo de enero a diciembre 2020. La selección de los participantes como casos y controles será realizada de manera aleatoria a partir de la lista de historias clínicas obtenida del departamento de estadística del Hospital Nacional Sergio E. Bernales.

La ficha de recolección de datos es un instrumento que usó solo la autora del presente estudio. Por lo tanto, no necesita ser sometido a un análisis de validez interna o externa ya que no connota puntajes o estimaciones para algún diagnóstico ni será usado o expuesto a personas ajenas al estudio ni a los participantes ya que se recopiló solo los datos consignados en sus historias clínicas. La ficha de recolección de datos es un instrumento de recolección y organización de datos para el autor, meramente organizativo.

3.6 Procedimientos

Se procedió a solicitar el respectivo permiso al Hospital Nacional Sergio E. Bernales para la revisión de las historias clínicas. Posteriormente, se revisó las historias clínicas relevantes como casos y como controles para el presente estudio. Se mantuvo en todo momento el anonimato y confidencialidad de los participantes y datos recolectados, respetando los

principios éticos en investigación biomédica en seres humanos expuestos en la declaración de Helsinki en su última actualización realizada en Fortaleza, Brasil el año 2013.

La técnica de muestreo a utilizarse en el presente estudio fue aleatoria, tomando como referencia la lista de las historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidas durante todo el 2020 en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, e ingresándolas a un programa de selección aleatoria el cual determinó que códigos de historias clínicas entraron en el estudio como casos y controles. En caso no se alcanzase el número de casos o controles requeridos para el presente estudio en la primera etapa de muestro se someterá al muestreo aleatorio nuevamente al resto de historias clínicas que no surgieron sorteadas en el primer muestreo para completar los casos o controles.

3.7 Análisis de datos

Todos los datos recolectados fueron ingresados a una base de datos diseñada en el programa Microsoft Excel según una codificación numérica dispuesta por la investigadora y luego fue exportada al programa estadístico SPSS. Se utilizó pruebas estadísticas descriptivas como medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéricas, y proporciones absolutas y relativas para las variables categóricas. Finalmente, se utilizó modelos crudos y ajustados de regresión logística para hallar los factores de riesgo para la adherencia terapéutica a las drogas antidiabéticas orales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a través de la estimación de los odds ratios (OR). El nivel de significancia estadística aceptado será de un $p < 0,05$ y un nivel de confianza al 95%.

3.8. Aspectos éticos:

El presente estudio de investigación no tiene planificado obtener los datos para su análisis directamente de seres humanos a través de encuestas o entrevistas, sino que se basó exclusivamente en la revisión de historias clínicas del archivo del hospital donde se realizó el estudio. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron un código de identificación que

solo es conocido por la investigadora y no se revelarán datos que puedan contribuir a la identificación de ningún participante en la divulgación de los resultados del estudio. Se respetó en todo momento los principios éticos en investigación biomédica en seres humanos expuestos en la declaración de Helsinki en su última actualización realizada en Fortaleza, Brasil el año 2013.

IV. Resultados:

La mayoría de los casos (pacientes con adecuada adherencia terapéutica) fueron de sexo masculino (50,55%), mientras que la mayoría de los controles fueron de sexo femenino (63,74%). La edad media para casos y controles fue similar (66,51 vs 67,24 años). La mayor proporción de participantes tanto casos como controles tuvieron 65 años a más. La mayoría de los pacientes con adecuada adherencia terapéutica (casos) tuvieron una educación superior (50,55%), mientras que la mayor proporción de controles tuvieron educación secundaria (49,45%). (Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes adherentes y no adherentes.

| | Casos N(%) | Controles N(%) |
|----------------------|---------------|-------------------|
| Edad (M ± DE) | 66,51 ± 11,49 | 67,24 ± 11,02 |
| Edad | | |
| 18 a 44 años | 3 (3,30) | 2 (2,20) |
| 45 a 54 años | 10 (10,99) | 11 (12,09) |
| 55 a 64 años | 23 (25,27) | 20 (21,98) |
| 65 a 74 años | 29 (31,87) | 31 (34,07) |
| 75 a 84 años | 22 (24,18) | 23 (25,27) |
| 85 años a más | 4 (4,40) | 4 (4,40) |
| Sexo | | |
| Masculino | 46 (50,55) | 33 (36,26) |
| Femenino | 45 (49,45) | 58 (63,74) |
| Nivel de instrucción | | |
| Ninguno | 2 (2,20) | 3 (3,30) |
| Primaria | 16 (17,58) | 15 (16,48) |
| Secundaria | 27 (29,67) | 45 (49,45) |
| Superior | 46 (50,55) | 28 (30,77) |
| Estado civil | | |
| Soltero | 12 (13,19) | 13 (14,29) |
| Conviviente/Casado | 40 (43,96) | 41 (45,05) |
| Divorciado | 16 (17,58) | 15 (16,48) |
| Viudo | 23 (25,27) | 22 (24,18) |

Tanto casos como controles presentaron un tiempo de enfermedad similar (10,54 vs 10,19 años), así también con respecto a la cantidad de medicamentos coprescritos (2,21 vs 2,03

medicamentos por participante). En los casos, se observó mayor proporción de pacientes con 2 (34,07% vs 21,98%) o 3 (7,69% vs 3,30%) comorbilidades comparándolo con los controles. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes obtuvieron puntajes superiores a 3 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson lo cual significa que tienen una esperanza de vida menor al 77% en 10 años disminuyendo conforme el puntaje aumenta. Finalmente, proporciones similares de casos y controles se encontraban en el esquema inicial de tratamiento antidiabético (casos: 73,63%, controles: 70,33%). (Tabla 2)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes diabéticos en estudio.

| | Casos N(%) | Controles N(%) |
|--|---------------|-------------------|
| Tiempo de enfermedad, (M ± DE) | 10,54 ± 5,38 | 10,19 ± 5,60 |
| Tiempo de enfermedad | | |
| < 1 año | 2 (2,20) | 0 (0,00) |
| 1 a 5 años | 15 (16,48) | 20 (21,98) |
| 6 a 10 años | 37 (40,66) | 35 (38,46) |
| 11 a 15 años | 22 (24,18) | 20 (21,98) |
| 16 años a más | 15 (16,48) | 16 (17,58) |
| Número de medicamentos coprescritos, (M ± DE) | 2,21 ± 1,17 | 2,03 ± 1,33 |
| Polifarmacia | | |
| Ausente | 76 (83,52) | 77 (84,62) |
| Presente | 15 (16,48) | 14 (15,38) |
| Número de comorbilidades | | |
| Sin comorbilidades | 13 (14,29) | 23 (25,27) |
| 1 | 37 (40,66) | 42 (46,15) |
| 2 | 31 (34,07) | 20 (21,98) |
| 3 | 7 (7,69) | 3 (3,30) |
| 4 | 3 (3,30) | 2 (2,20) |
| 5 a más | 0 (0,00) | 1 (1,10) |
| Índice de comorbilidad de Charlson | | |
| 0 puntos | 1 (1,10) | 0 (0,00) |
| 1 a 2 puntos | 19 (20,88) | 21 (23,08) |
| 3 a 4 puntos | 46 (50,55) | 53 (58,24) |
| 5 a más puntos | 25 (27,47) | 17 (18,68) |
| Esquema de tratamiento antidiabético | | |
| Tratamiento farmacológico inicial | 67 (73,63) | 64 (70,33) |
| Primera intensificación | 24 (26,37) | 27 (29,67) |
| Segunda intensificación | 0 (0,00) | 0 (0,00) |

Con respecto a los medicamentos consumidos por los casos y controles se aprecia similitud en la mayoría de estos en las proporciones de pacientes que los consumen excepto en ARAs los cuales son más consumidos por los casos (47,25% vs 41,76%), fibratos donde los controles exponen proporciones más altas de consumo (2,2% vs 10,99%), hormonas tiroideas que son más consumidas entre los casos (12,09% vs 9,89%), beta bloqueantes más consumidos entre los controles (8,79% vs 10,99%), AINEs más consumidos entre los casos (16,48% vs 8,79%), antagonistas de canales de calcio más consumidos entre los casos (17,58% vs 13,19%), y bloqueadores alfa más consumidos entre los casos (6,59% vs 3,30%). (Figura 1)

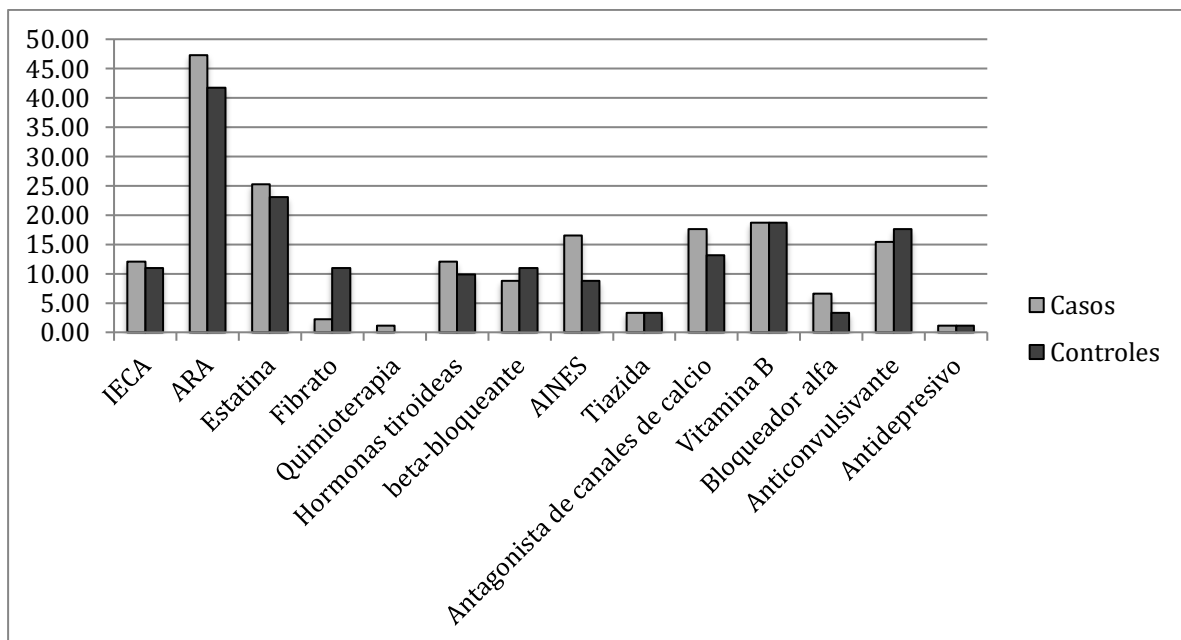


Figura 1. Medicamentos consumidos por los participantes del estudio

Con respecto a las comorbilidades, la mayoría de los pacientes diabéticos en estudio presentaron hipertensión arterial como principal comorbilidad (casos: 61,54%; controles: 52,75%), seguida de las dislipidemias (casos: 28,57%; controles: 30,77%). Se encontró que los casos presentaron proporciones de comorbilidades más elevadas que los controles en términos generales reportándose para hipertensión arterial 61,54% para casos vs 52,75% en controles, para hipotiroidismo 14,29% en casos vs 8,79% en controles, para enfermedad renal crónica

10,99% en casos vs 7,69% para controles, para hiperplasia benigna de próstata 6,59% en casos vs 4,4% en controles, para retinopatía diabética 7,69% en casos vs 5,49% en controles. (Figura 2)

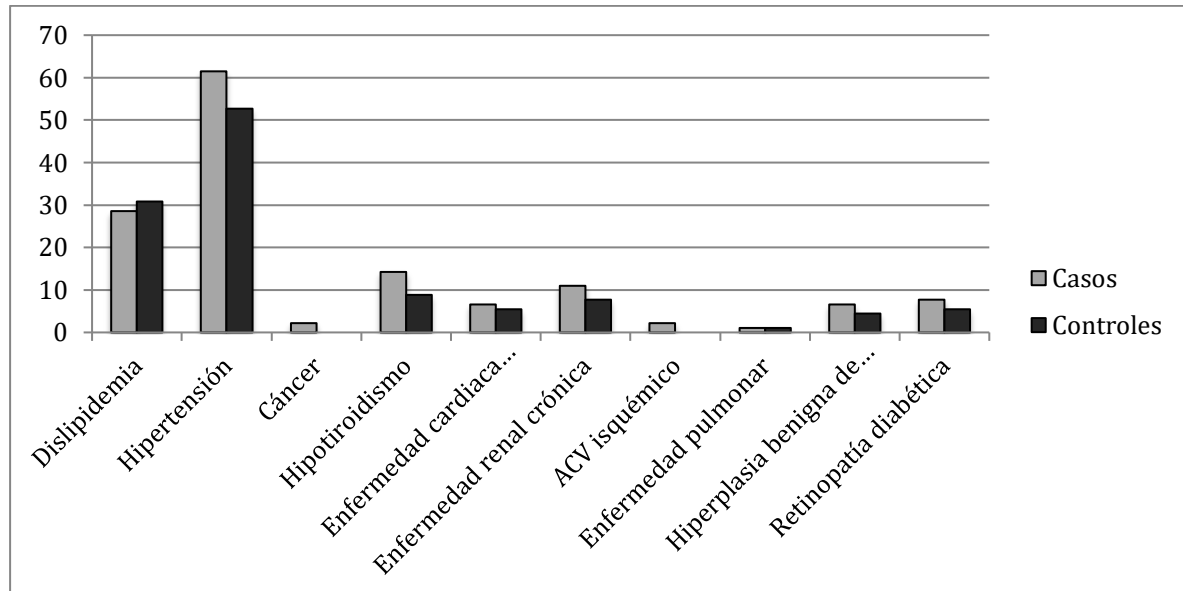


Figura 2. Comorbilidades de los participantes en estudio

Con respecto a los medicamentos antidiabéticos orales que son consumidos por los participantes del presente estudio, se encontró que el 95,60% de los casos y 92,31% de los controles consumían biguanidas, mientras que el 35,16% de los casos y el 29,67% de los controles consumían sulfonilureas. (Figura 3)

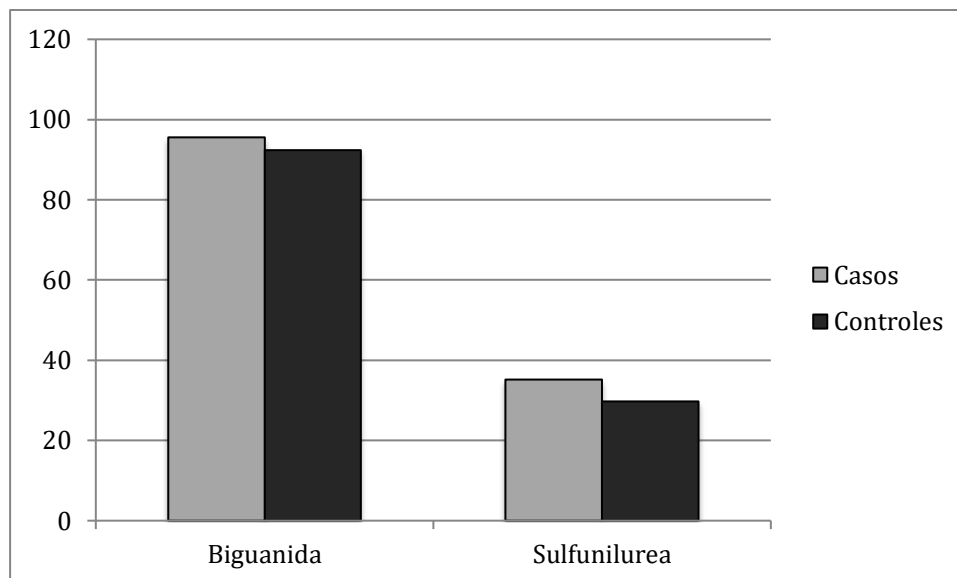


Figura 3. Medicamentos antidiabéticos orales administrados a los participantes en estudio

Se introdujeron las variables de estudio a un modelamiento crudo y ajustado de la regresión logística bivariada para una primera aproximación a las variables que se comportan como factores de riesgo (aumentan probabilidad) para la adherencia terapéutica a los antidiabéticos orales, e identificar posibles variables confusoras estadísticas. Al modelo ajustado se introdujeron todas las variables ya que constaba tanto de variables confusoras estadísticas como teóricas. En el modelo ajustado, solo tener 2 comorbilidades fue un factor que incrementaba en 3 veces la probabilidad de adherirse a la terapia oral antidiabética con suficiente significancia estadística (OR=3,94; IC95%: 1,08 a 14,32). (Tabla 3)

Tabla 3. Modelamiento crudo y ajustado de la regresión logística bivariada para factores asociados a la adherencia a antidiabéticos orales.

| | Modelo crudo | | | Modelo ajustado | | |
|--------------|--------------|-------------|---------|-----------------|-------------|---------|
| | ORc | IC95% | valor p | ORa | IC95% | valor p |
| Edad | | | | | | |
| 18 a 44 años | | Ref | | | Ref | |
| 45 a 54 años | 0,60 | 0,08 a 4,41 | 0,621 | 0,45 | 0,05 a 4,02 | 0,477 |
| 55 a 64 años | 0,76 | 0,11 a 5,06 | 0,783 | 0,66 | 0,07 a 5,59 | 0,706 |
| 65 a 74 años | 0,62 | 0,09 a 4,00 | 0,619 | 0,39 | 0,04 a 3,86 | 0,427 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|------|--------------|-------|------|--------------|-------|
| 75 a 84 años | 0,63 | 0,09 a 4,19 | 0,639 | 0,28 | 0,02 a 3,17 | 0,304 |
| 85 años a más | 0,66 | 0,06 a 6,41 | 0,725 | 0,14 | 0,01 a 2,71 | 0,195 |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | | Ref | | | Ref | |
| Femenino | 0,55 | 0,30 a 1,01 | 0,053 | 0,57 | 0,28 a 1,16 | 0,124 |
| Nivel de instrucción | | | | | | |
| Ninguno | | Ref | | | Ref | |
| Primaria | 1,60 | 0,23 a 10,94 | 0,632 | 3,24 | 0,34 a 30,83 | 0,305 |
| Secundaria | 0,9 | 0,14 a 5,73 | 0,911 | 1,48 | 0,16 a 13,09 | 0,720 |
| Superior | 2,46 | 0,38 a 15,67 | 0,339 | 3,99 | 0,44 a 36,25 | 0,218 |
| Estado civil | | | | | | |
| Soltero | | Ref | | | Ref | |
| Conviviente/Casado | 1,05 | 0,43 a 2,59 | 0,904 | 1,03 | 0,34 a 3,07 | 0,953 |
| Divorciado | 1,15 | 0,40 a 3,32 | 0,788 | 0,87 | 0,24 a 3,17 | 0,842 |
| Viudo | 1,13 | 0,42 a 3,01 | 0,803 | 1,32 | 0,33 a 5,26 | 0,691 |
| Tiempo de enfermedad | | | | | | |
| < 1 año | | | | | | |
| 1 a 5 años | 0,80 | 0,30 a 2,11 | 0,653 | 0,74 | 0,16 a 3,36 | 0,706 |
| 6 a 10 años | 1,12 | 0,48 a 2,62 | 0,780 | 1,35 | 0,42 a 4,33 | 0,610 |
| 11 a 15 años | 1,17 | 0,46 a 2,97 | 0,736 | 1,71 | 0,52 a 5,62 | 0,375 |
| 16 años a más | | Ref | | | Ref | |
| Número de medicamentos coprescritos | | | | | | |
| | 1,12 | 0,88 a 1,41 | 0,346 | 0,99 | 0,64 a 1,53 | 0,984 |
| Polifarmacia | | | | | | |
| Ausente | | Ref | | | Ref | |
| Presente | 1,08 | 0,49 a 2,40 | 0,840 | 1,04 | 0,29 a 3,77 | 0,942 |
| Número de comorbilidades | | | | | | |
| Sin comorbilidades | | | | | | |
| | | Ref | | | Ref | |
| 1 | 1,55 | 0,69 a 3,51 | 0,284 | 2,39 | 0,84 a 6,78 | 0,101 |
| 2 | 2,74 | 1,13 a 6,63 | 0,025 | 3,94 | 1,08 a 14,32 | 0,037 |
| 3 | 4,12 | 0,90 a 18,75 | 0,066 | 6,85 | 0,75 a 61,88 | 0,086 |
| 4 | 2,65 | 0,39 a 17,99 | 0,318 | 3,60 | 0,36 a 36,02 | 0,275 |
| 5 a más | | | | | | |
| Índice de comorbilidad de Charlson | | | | | | |
| 0 puntos | | | | | | |
| 1 a 2 puntos | 0,61 | 0,25 a 1,48 | 0,276 | 0,56 | 0,11 a 2,78 | 0,481 |
| 3 a 4 puntos | 0,59 | 0,28 a 1,23 | 0,158 | 0,58 | 0,18 a 1,83 | 0,356 |
| 5 a más puntos | | Ref | | | Ref | |
| Esquema de tratamiento antidiabético | | | | | | |
| Tratamiento farmacológico inicial | | | | | | |
| | | Ref | | | Ref | |
| Primera intensificación | 0,84 | 0,44 a 1,62 | 0,621 | 0,77 | 0,32 a 1,87 | 0,579 |

Finalmente, se ejecutó una regresión logística multivariada en la cual se incluyeron solo a aquellas variables con un $p < 0,2$ en el modelo ajustado de la regresión logística bivariada ajustada. La única variable que resultó estadísticamente significativa en el modelamiento final fue tener 2 comorbilidades la cual incrementaba en 32% la razón de situaciones de adherencia entre situaciones de no-adherencia. (Tabla 4)

Tabla 4. Regresión logística multivariada para los factores asociados a la adherencia de antidiabéticos orales.

| | OR | IC95% | valor p |
|---------------------------------|------|-------------|---------|
| Edad | | | |
| 18 a 44 años | | Ref | |
| 45 a 54 años | 0,85 | 0,52 a 1,40 | 0,539 |
| 55 a 64 años | 0,92 | 0,57 a 1,47 | 0,729 |
| 65 a 74 años | 0,84 | 0,53 a 1,35 | 0,488 |
| 75 a 84 años | 0,81 | 0,50 a 1,30 | 0,380 |
| 85 años a más | 0,80 | 0,45 a 1,42 | 0,445 |
| Sexo | | | |
| Masculino | | Ref | |
| Femenino | 0,86 | 0,73 a 1,01 | 0,06 |
| Número de comorbilidades | | | |
| Sin comorbilidades | | Ref | |
| 1 | 1,15 | 0,94 a 1,41 | 0,159 |
| 2 | 1,32 | 1,06 a 1,64 | 0,013 |
| 3 | 1,43 | 0,99 a 2,07 | 0,051 |
| 4 | 1,22 | 0,75 a 1,97 | 0,411 |
| 5 a más | 0,66 | 0,24 a 1,82 | 0,424 |

V. Discusión:

La adherencia a drogas antidiabéticas orales fue mayor en los participantes de sexo masculino, hecho observado debido a que la mayor proporción de casos (50,55%) fueron de dicho sexo. Este dato concuerda con diversos estudios donde la mayoría de sus pacientes diabéticos en estudio fue de sexo masculino. (Nishimura et al., 2019, p. 869-878; Moreno Juste et al., 2019, p. 1-5; Farr et al., 2014, p. 1287-1305) No obstante, no se llegó a determinar una asociación estadísticamente significativa en el modelo multivariado con respecto a la variable sexo. Sin embargo, se ha descrito en la literatura actual que la investigación sobre la influencia del sexo en la adherencia terapéutica en pacientes diabéticos aún no está adecuadamente estudiada, y los escasos estudios que se han centrado en dicha problemática han encontrado una tendencia a una mayor adherencia en el sexo masculino, (Geisel-Marbeise & Stummer, 2010, p.219-226) lo cual también podría vislumbrarse tenuemente en el presente estudio.

El número de comorbilidades en los casos fue mayor que en los controles con respecto a tener 2 a 3 comorbilidades (en las demás categorías las proporciones fueron similares entre casos y controles). Dicho resultado es similar al reportado en un estudio realizado en Suiza donde se reportó mayor proporción de pacientes adherentes que de no-adherentes con 2 a 4 comorbilidades (58,4% vs 54,8%) (Huber, C.A., Rapold, R., Brungger, B., Reich, O., & Rosemann, T., 2016). Continuando, la mayor proporción de pacientes en el presente estudio tanto de casos como controles (78,02 vs 76,92) obtuvieron puntajes de 3 puntos a más en el índice de Charlson lo cual los sitúa en la categoría de alta morbilidad y disminuye considerablemente su esperanza de vida a 10 años. No obstante, dicho resultado no está del todo conforme a lo esperado ya que en estudios con otras patologías de base se ha encontrado que los pacientes con menos adherencia van asociados a mayores puntajes en la escala de comorbilidad de Charlson. (Thomsen, M.K., Rasmussen, M., Njor, S.H., & Mikkelsen, E.M., 2018, p. 1733-1742) quizás dicha diferencia pueda deberse a que el estudio que menciona tal

dato evaluó pacientes con cáncer colorectal la cual puede tener un mayor impacto negativo en la concientización de la enfermedad y percepción de su salud en el paciente.

En el presente estudio, se observó una gran proporción de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial tanto en casos como controles. La proporción es tan grande que no debería de ser solo casualidad. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos se halló que efectivamente del 50% al 80% de los pacientes con diabetes mellitus presentan también hipertensión arterial. (Landsberg & Molitch, 2004, p. 621-628) En un estudio realizado por un grupo de investigadores chinos se evaluó si ambas enfermedades podrían compartir una vía metabólica común para explicar esta asociación, encontrándose que los polimorfismos de un solo nucleótido en pacientes diabéticos también se asociaron al síndrome metabólico el cual incluye la hipertensión, comparten factores de riesgo como la obesidad, ambos se desarrollan bajo el entorno de un estado inflamatorio de bajo grado, y un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina también puede llevar a una resistencia a la insulina lo cual llevaría a la diabetes. (Cheung & Li, 2012, p. 160-166)

En el presente estudio, la única variable asociada a la adherencia a los antidiabéticos orales fue el número de comorbilidades cuando este fue 2 (OR=1,32; IC95%: 1,06 a 1,64). En un estudio realizado en España, la variable del número de comorbilidades también fue estadísticamente significativa en su modelo pero fue analizada como una variable continua obteniendo un OR=1,079 ($p < 0,001$), lo cual significa que las probabilidades de presentar adherencia terapéutica a antidiabéticos aumenta en 7,9% con cada comorbilidad que se agrega al paciente. (Moreno Juste et al., 2019, p. 1-5).

VI. Conclusiones:

- La mayoría de los casos fueron de sexo masculino (50,55%), mientras que la mayoría de los controles fueron de sexo femenino (63,74%), y la mayoría de los pacientes con adecuada adherencia terapéutica (casos) tuvieron una educación superior (50,55%), mientras que la mayor proporción de controles tuvieron educación secundaria (49,45%).
- Tanto casos como controles presentaron un tiempo de enfermedad similar y cantidad de medicamentos coprescritos. Además, los casos presentaron mayores proporciones en participantes con 2 o 3 comorbilidades y tanto casos como controles tenían pacientes con un puntaje en el índice de Charlson superior o igual a 3 puntos.
- Solo la edad y el sexo ingresaron al modelo multivariado donde cada categoría de dichas variables disminuía las probabilidades de presentar una adecuada adherencia terapéutica, pero ninguna alcanzó la significancia estadística requerida.
- El número de comorbilidad fue la única variable clínica ingresada al modelo de regresión multivariado y la categoría de 2 comorbilidades fue la única estadísticamente significativa con un OR=1,32.

VII. Recomendaciones:

- Se recomienda diseñar y ejecutar un estudio de cohortes con una muestra más grande para la evaluación de los factores asociados a la adherencia a antidiabéticos orales en la población peruana.
- Se recomienda realizar estudios con un tiempo de seguimiento más largo e introducir la variable de salud mental y percepción de calidad de vida en dichos estudios para evaluar el estado mental y anímico de los participantes de las cohortes con la finalidad de evaluar si altera en alguna medida las mediciones de los efectos.
- Se recomienda realizar dicha cohorte como un estudio multicéntrico.

VIII. Referencias:

- American Diabetes Association. (2020). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S1-S212.
- Balkrishnan, R., Rajagopalan, R., Camacho, F.T., Huston, S.A., Murray, F.T., & Anderson, R.T. (2003). Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clinical Therapeutics*, 25(11), 2958-2971.
- Barra Malig, S.F. (2018). Adherencia al tratamiento farmacológico oral de personas con diabetes mellitus en 7 localidades de la costa del Perú. Tesis para optar el grado de maestro en diabetes y obesidad con mención en manejo nutricional. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Recuperado de [http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3737/Adherencia BarraMalig_So_lange.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3737/Adherencia_BarraMalig_So_lange.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Burnier, M., Wuerzner, G., Struijker-Boudier, H., & Urquhart, J. (2013). Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*, 62(2), 218-225.
- Castillo Diaz, K.T. (2017). Factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Santa Rosa de Piura. Tesis para optar por el título profesional de medico cirujano. Universidad Privada Antenor Orrego. Recuperado de http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2611/1/RE_MED.HUMA_KAREN.CASTILLO_FACTORES.ASOCIADOS.A.LA.ADHERENCIA_DATOS.PDF
- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 546-551.

- Chen, L., Magliano, D.J., & Zimmet, P.Z. (2011). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), 228-236.
- Cheung, B.M.Y., & Li, C. (2012). Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway?. *Current atherosclerosis reports*, 14(2), 160-166.
- Currie, C.J., Peyrot, M., Morgan C.L., Poole, C.D., Jenkins-Jones, S., Rubin, R.R., ... Evans, M. (2012). The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(6), 1279-1284.
- DiBonaventura, M., Wintfeld, N., Huang, J., & Goren, A. (2014). The association between nonadherence and glycated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Preference and Adherence*, 8, 873-882.
- Duru, O.K., Turk, N., Ettner, S.L., Neugebauer, R., Moin, T., Li, J., ... Mangione, C.M. (2015). Adherence to metformin, statins, and ACE/ARBs within the Diabetes Health Plan (DHP). *Journal of general internal medicine*, 30(11), 1645-1650.
- Farr, A.M., Sheehan, J.J., Curkendall, S.M., Smith, D.M., Johnston, S.S., & Kalsekar, I. (2014). Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. *Advances in therapy*, 31(12), 1287-1305.
- Garcia-Perez, L.E., Alvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillén, V., & Orozco-Beltrán, D. (2013). Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, 4(2), 175-195.
- Gatwood, J.D., Chisholm-Burns, M., Davis, R., Thomas, F., Potukuchi, P., Hung, A., ... Kovesdy, C.P. (2018). Differences in health outcomes associated with initial adherence to oral antidiabetes medications among veterans with uncomplicated type 2 diabetes: a 5-year survival analysis. *Diabetic medicine*, 35(11), 1571-1579.

- Geisel-Marbeise, S., & Stummer, H. (2010). Diabetes adherence – does gender matter?. *Journal of Public Health*, 18, 219-226.
- Hermoza Arámbulo, R.D., Matellini Mosca, B.M., Rosales Rojas, A.J., & Noriega Ruiz, V.H. (2017). Adherencia a terapia medica nutricional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de un hospital nacional de nivel III en Lima, Perú. *Revista Medica Herediana*, 28, 150-156.
- Huber, C.A., Rapold, R., Brungger, B., Reich, O., & Rosemann, T. (2016). One-year adherence to oral antihyperglycemic medication and risk prediction of patient outcomes for adults with diabetes mellitus: An observational study. *Medicine*, 95(26), e3994.
- Karter, A.J., Parker M.M., Solomon M.D., Lyles C.R., Adams, A.S., Moffet, H.H., ... Reed, M.E. (2018). Effect of out-of-pocket cost on medication initiation, adherence, and persistence among patients with type 2 diabetes: The diabetes study of Northern California (DISTANCE). *Health Services Research*, 53(2), 1227-1247.
- Landsberg, L., & Molitch, M. (2004). Diabetes and hypertension: pathogenesis, prevention and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26(7-8), 621-628.
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The growing epidemic of diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 104-109.
- Machaca Torres, E. (2018). Adherencia al tratamiento en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II que acuden al programa de enfermedades crónicas no transmisibles del centro de salud “Mi Peru” – Callao Perú, 2018. Tesis para optar por el título profesional de licenciada en enfermería. Universidad Cesar Vallejo. Recuperado de https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/27945/Machaca_TE.pdf?sequence=1
- Moreno Juste, A., Gimeno Miguel, A., Poblador Plou, B., Gonzalez Rubio, F., Pascual-Salcedo, M.M.A, Menditto, E., ... Prados Torres, A. (2019). Adherencia al tratamiento de

- hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes en población anciana de una cohorte española. *Medicina Clínica*, 153(1), 1-5.
- Neville, S.E., Boye K.S., Montgomery, W.S., Iwamoto, K., Okamura, M., & Hayes, R.P. (2009). Diabetes in Japan: a review of disease burden and approaches to treatment. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 25(8), 705-716.
- Nichols, G.A., Rosales, A.G., Kimes, T.M., Tunceli, K., Kurtyka, K., & Mavros, P. (2016). The change in HbA1c associated with initial adherence and subsequent change in adherence among diabetes patients newly initiating metformin therapy. *Journal of diabetes research*, 2016, 9687815.
- Nishimura, R., Kato, H., Kisanuki, K., Oh, A., Onishi, Y., Guelfucci, F., ... Shimasaki, Y. (2019). Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 35(5), 869-878.
- Quintanilla Rodriguez, B.S., & Mahdy, H. (2020). Gestational diabetes. In: StatPearls: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Seino, Y., Kuwata, H., & Yabe, D. (2016). Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on East Asian perspectives. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(Suppl 1): 102-109.
- Valdivia, A., Manrique, H., Seclen, S., Indacochea, S., Rojas, M., & Chucos, M. (2016). Compendio de diabetes en el Perú. Novo Nordisk.
- Vasquez Zambrano, R.C. (2018). Factores de la adherencia al tratamiento en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II del Hospital Nacional Sergio E. Bernales – 2018. Tesis para obtener el título profesional de licenciada en enfermería. Universidad Cesar Vallejo. Recuperado de https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/27922/Vasquez_ZRC.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D.A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppert, T., ...

Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705.

Zimmet, P., Alberti, K.G., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemics. *Nature*, 414(6865), 782-787.

VI. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Edad: Años

Sexo: Masculino () Femenino ()

Nivel de instrucción: Ninguno () Primaria () Secundaria () Superior ()

Estado civil: Soltero () Conviviente/Casado () Divorciado () Viudo ()

Tiempo de enfermedad meses

Medicamentos coprescritos:

- IECAs (), Especificar:

- ARAs (), Especificar:

- Estatinas (), Especificar:

- Fibratos (), Especificar:

- Antipsicóticos (), Especificar:

- Antiretrovirales (), Especificar:

- Quimioterapia (), Especificar:

Número de medicamentos prescritos: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 a más ()

Polifarmacia: Presente () Ausente ()

Número de comorbilidades: 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 a más ()

Índice de comorbilidad de Charlson: 0 puntos () 1-2 punto () 3-4 puntos () 5 a más puntos ()

Comorbilidad: Hipelipidemia (), HTA (), Demencia (), Cáncer (), VIH/SIDA (),

Otros (), especificar:

Esquema de tratamiento antidiabético:

- Tratamiento inicial (), especificar drogas:.....

- Primera intensificación (), especificar drogas:.....

- Segunda intensificación (), especificar drogas:.....

Drogas antidiabéticas:

- Especificar las drogas usadas como “droga (familia)”. Por ejemplo, Metformina (Biguanida)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Hospital Nacional Sergio E. Bernalles

Comité Institucional de Ética en Investigación

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

ACTA N°21-0002

CÓDIGO DE PROYECTO: N°0002

ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA

El presidente del Comité Institucional en Investigación del Hospital Nacional Sergio E. Bernalles hace constar que el proyecto de investigación denominado "Factores asociados a la adherencia de agentes antidiabéticos orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Nacional Sergio E. Bernalles, 2020" presentado por la investigadora: Vega Obregón Milagros Elsi, ha sido **APROBADO** por garantizar el cumplimiento de los lineamientos metodológicos y éticos por el comité Institucional de Ética en Investigación.

La aprobación del proyecto de investigación tiene una vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 05 de enero del 2022.

Lima, 05 de enero del 2021

Dr. Alejandro Pérez Valle
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación