

ADHERENCIA A HIPOGLUCEMIANTES EN DIABÉTICOS DE UNA UNIDAD MÉDICA FAMILIAR DEL ESTADO DE CHIAPAS.

Rubén Zuart-Alvarado¹, Héctor Josué Ruiz Morales², José Luis Vázquez –Castellanos², Jorge Martínez-Torres³ y Filiberto Linaldi-Yépez⁴

1. Coordinación de Educación e Investigación en Salud del Hospital General de Zona Número 2 Instituto Mexicano del Seguro Social Chiapas (Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México)
2. Médico adscrito a la Unidad Médica Familiar 24, Cintalapa, Chiapas del Instituto Mexicano del Seguro Social (Cintalapa, Chiapas, México)
3. Coordinador Delegacional de Atención Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Chiapas (Tapachula, Chiapas, México).
4. Coordinador Delegacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, Chiapas (Tapachula, Chiapas, México).

E-mail: ruben.zuart@imss.gob.mx



Introducción

El número de personas con diabetes se esta incrementado en el mundo debido al crecimiento de la población, la longevidad, la urbanización y un aumento de la obesidad y el sedentarismo (1). Se estima que 246 millones de personas en el mundo tienen diabetes, representando al 6% de la población adulta (20 a 79 años de edad). Este numero se espera que incremente a los 380 millones en el 2025, representando el 7.1% de la población adulta (2), la Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2000) registró una prevalencia general de diabetes mellitus de 7.5 % en la población mayor de 20 años (3). Anualmente se

registran 210 mil personas diabéticas y fallecen 30 mil aproximadamente. Por cada diabético que muere se detectan 7 nuevos casos de enfermedad.

La diabetes es la principal causa de demanda de consulta externa en instituciones públicas y privadas y uno de los principales motivos para la hospitalización. Es más frecuente en el medio urbano (63%) que en el rural (37%) y mayor en mujeres que hombres (4). De acuerdo a datos del en el apartado de defunciones por diabetes mellitus según grupos de edad y sexo en el periodo de enero a agosto de 2009 el total nacional fue de 14270 de los cuales 6783 fueron hombres y 7487 mujeres y el grupo de edad mas afectado fue el de mayores de 60 años (5), en Chiapas la diabetes se encontró en el lugar numero 10 de casos nuevos de enfermedades registrados por las instituciones como son IMSS, ISSSTE e ISSTECH así como de asistencia social como es IMSS Oportunidades con un reporte total del 28112 casos, de notar que las enfermedades de lugar 1 a 9 son infecto contagiosas (6).

La diabetes mellitus y sus complicaciones se han convertido en un grave problema de salud pública y ocupa el primer lugar de mortalidad en la población derechohabiente del IMSS (7).

El proyecto sobre adherencia terapéutica ha adoptado la siguiente definición de la adherencia al tratamiento prolongado, una versión que fusiona las definiciones de Haynes y Rand: “El grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (8).

La falta de adherencia es el resultado de una compleja interacción entre el ambiente social, el paciente y los profesionales de la salud. La adherencia al tratamiento no se mide de forma rutinaria en la práctica clínica, y en estándar de oro no se puede implementar, ni para propósitos de investigación existe (9). La falta de adherencia al tratamiento es muy común y a veces no es valorado por los médicos (10). La mayoría del conocimiento que tiene el medico sobre adherencia al tratamiento se basa principalmente en reportes del mismo paciente, los

cuales tienden a sobreestimar la adherencia (11). En general, *cuanto más complejo sea el régimen de tratamiento*, menos probable será que el paciente lo siga. La adherencia a los agentes hipoglucemiantes orales se ha asociado con la frecuencia de la dosificación. Los mayores niveles de adherencia fueron informados por quienes deben tomar menos dosis (una sola vez al día), comparados con aquellos a los que se les habían prescrito dosis más frecuentes (tres veces al día). La duración de la enfermedad parece tener una relación inversa con la adherencia: cuanto más tiempo haya tenido un paciente diabetes, menos probable es que se adhiera al tratamiento. Glasgow et al. estudiaron una muestra de pacientes con diabetes tipo 1 (edad media = 28 años) y detectaron que el grado de la actividad física se asociaba con la duración de la enfermedad. Quienes habían tenido diabetes por 10 años o menos informaron mayor gasto calórico en actividades físicas recreativas y se ejercitaban más días por semana, que aquellos con antecedentes más prolongados de la enfermedad. Los pacientes con antecedentes de diabetes de más larga duración también dijeron comer más alimentos inapropiados, consumir mayor proporción de grasas saturadas y seguir en forma menos consecuente sus regímenes alimentarios (12). En contraste a estudios previos llevados a cabo fuera de la población mexicana de diabéticos tipo 2 en los cuales se muestra una adherencia del 50%, en un estudio mexicano solo el 17,2% mostró buena adherencia al tratamiento. El estudio no mostró asociación entre la adherencia y la calidad de vida (13). En relación con las cifras de glucemia Piñeiro et al, encontraron diferencias significativas entre el cumplimiento y las medias de glucemia basal ($F= 11,9$; $p = 0,00009$), siendo éstas de 156,4 mg/dl en los hipercumplidores, de 162,8 mg/dl en los normocumplidores y de 209,2 mg/dl en los hipocumplidores (14).

Se han propuesto diversas técnicas para la medición del apego al tratamiento farmacológico, entre ellas, la cuantificación directa del fármaco en sangre u orina, el conteo de tabletas, registros de farmacia y la entrevista con el paciente. De esta última, el *cuestionario de Morisky-Green* es un instrumento utilizado para evaluar el apego a la prescripción en enfermedades crónicas (15). Tiene la finalidad de valorar actitudes acerca del tratamiento. Si responde de forma incorrecta alguna de las cuatro preguntas se considera incumplidor (16). Consiste en una serie de 4 preguntas que han sido traducidas del original y adaptadas a nuestro medio:

1. ¿Se olvida usted de tomar alguna vez los medicamentos?
2. ¿Toma los medicamentos a la hora que hay que tomarlos?
3. ¿Cuando se encuentra bien deja de tomar su medicación?
- Y 4. Cuando se siente mal ¿deja usted de tomarlas?

Este test muestra un coeficiente de fiabilidad de 0.79 y está validado en población española. Valora actitudes del enfermo respecto al tratamiento; se calificaron como cumplidores los pacientes que respondieron correctamente a las cuatro preguntas que lo forman. En cuanto al valor predictivo positivo, el test que obtuvo un valor superior fue el test de Morisky-Green por lo que pensamos que podría ser una buena alternativa para identificar grupos de riesgo de no cumplimiento en atención primaria, ya que es un cuestionario corto, de fácil aplicación, y con escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión. No obstante, queda por aclarar y definir un perfil de paciente cumplidor, así como profundizar en un mejor conocimiento de los múltiples factores y sus interacciones, que acaban determinando el abandono de las prescripciones terapéuticas (17,18).

Material y Métodos

Durante el 2009 se realizó un estudio transversal, analítico en la UMF 24 de Cintalapa, Chiapas, basados en un censo nominal de 259 diabéticos de los cuales fueron elegidos 100 de manera aleatoria consecutiva durante la consulta de control, se administró un cuestionario estructurado, constituido de 31 items.

Se investigaron aspectos sociodemográficos, como edad, género, estado civil, escolaridad, residencia y ocupación, asimismo aspectos antropométricos y clínicos como talla, peso, tensión arterial, IMC, cifras de glucemia, para determinar adherencia al tratamiento se utilizó el cuestionario Morisky-Green, que consta de 31 items con un índice de fiabilidad de 0.70, se investigó también el esquema de tratamiento con hipoglucemiantes orales, enfermedades crónicas agregadas y tratamiento correspondiente. Por último, se midieron aspectos relacionados con la ayuda familiar y facilidad de asistencia a citas médicas como factores asociados con la relación médico paciente. El plan de análisis incluyó frecuencias, medidas de tendencia central, razón de momios con intervalos de confianza del 95%, Chi cuadrada de Pearson con valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se encontró una edad promedio de 58.9 ± 11.3 años, con predominio del género femenino en un 65%, el grupo de edad con mayor frecuencia fue el de 50 a 59 años (40%), predominantemente casados (80%), 51% tiene la primaria completa, 49% se dedica a labores del hogar y el 29% se encuentra empleado (ver Tabla 1).

Tabla 1. Características Sociodemográficas

Género	%	n=100
Masculino	35	
Femenino	65	
Edad (grupos)		
<39 años	5	
40 a 49 años	9	Mediana: 59
50 a 59 años	40	Máximo: 90
60 a 69 años	28	Mínimo: 26
>70 años	18	DE: ± 11.3
Estado civil		
Casado	80	
Viudo	18	
Unión libre	2	
Residencia		
Cintalapa	94	
Comunidad de Cintalapa	6	
Escolaridad		
Primaria incompleta	28	
Primaria completa	51	
Secundaria	7	
Bachiller	9	
Técnico	3	
Licenciatura	2	
Ocupación		
Empleado	29	
Desempleado	2	
Trabajador independiente	7	
Pensionado	13	
Hogar	49	

El tiempo de evolución de la diabetes con mayor frecuencia fue entre los 5 a 9 años, con una mediana de la glucemia de 139 mg/dL. Sólo el 19% de los pacientes presentaron un IMC, normal, el 40% sobrepeso y 41% algún grado de obesidad (ver Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y antropométricas

Parámetro	%	n=100
Glucosa central en ayuno		
<100mg/dL	15	Mediana: 139mg/dL
101-125mg/dL	23	Máxima: 415mg/dL
126-149mg/dL	21	Mínima: 64mg/dL
150-199mg/dL	24	DE: ± 60.3mg/dL
>200mg/dL	17	

Tiempo de evolución	%	
<4 años	22	Mediana: 9 años
5-9 años	34	DE: ±6.7 a
10-14 años	21	Máximo: 34 a
15-19 años	11	Mínima: 0.3 a
>20 años	12	

Clasificación por IMC†	%	
Normal	19	Mediana de peso: 72.4kgs
Sobrepeso	40	DE: ±14.01kgs
Obesidad I	29	Máximo: 104kgs
Obesidad II	12	Mínimo: 47.5kgs

† The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. WHO

Hasta el 80% de la población de acuerdo al cuestionario Morisky-Green fue adherente (ver Figura 1). El 41% presentó hipertensión arterial sistémica, y el 26% dislipidemia. La mediana de comprimidos totales ingeridos fue 4 comprimidos por día (DE ± 2.3) de los cuales el medicamento más usado correspondió a glibenclamida, seguido de la metformina y la acarbosa con el 85%, 67% y 6 % respectivamente (ver Figura 2).

Figura 1. Adherencia al tratamiento farmacológico de acuerdo al cuestionario de Morisky-Green

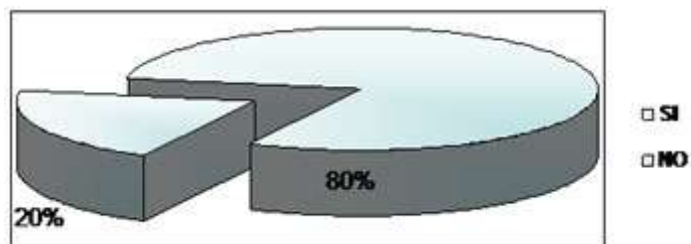
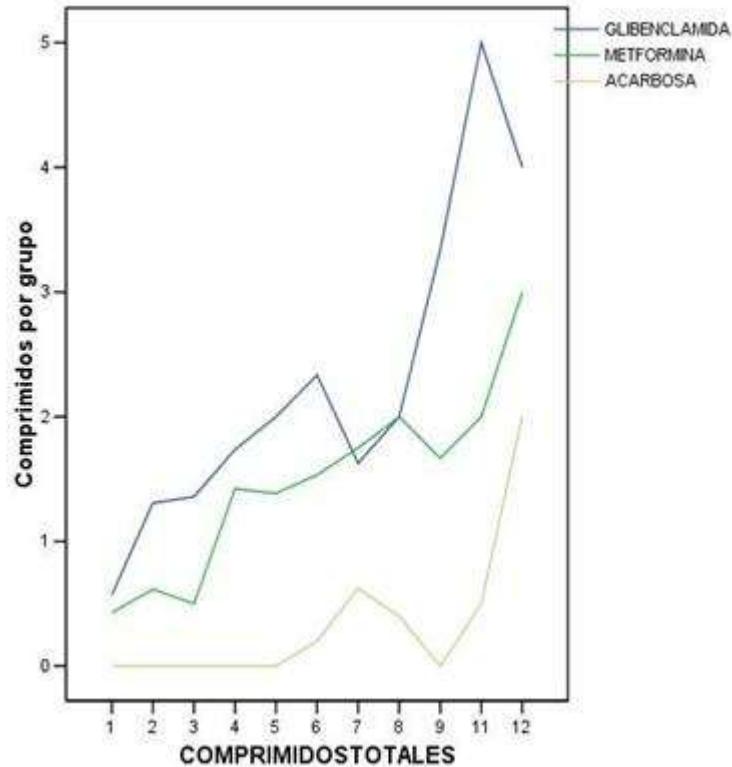


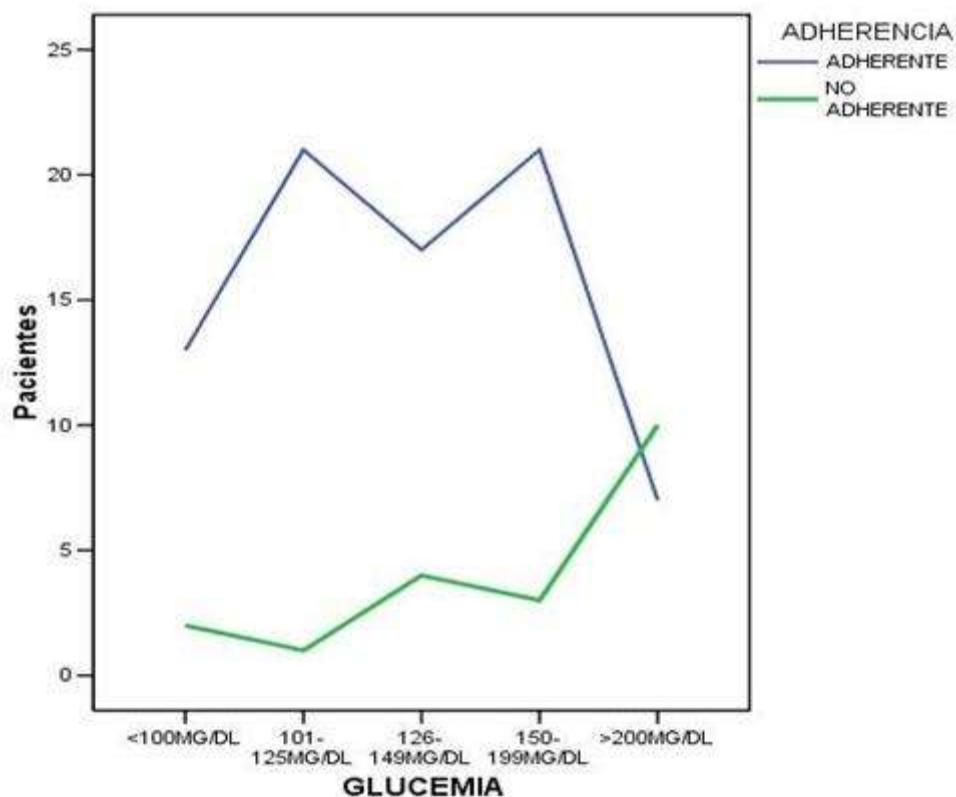
Figura 2. Relación entre el número total de comprimidos y por medicamento



El 96% contestó que su familiar le ayuda a seguir las recomendaciones médicas, al 61% se le facilita la asistencia a consultas médicas mientras que el 70% considera que no existe lejanía entre su casa y la unidad médica. El 82% de los pacientes considera que siempre se le dan las recomendaciones por parte del médico con respecto a su tratamiento, el 82% piensa que estas recomendaciones siempre son claras y oportunas, el 73% considera que el tiempo dedicado para dar estas recomendaciones es el adecuado, y por último el 81% piensa que el médico es receptivo a las preguntas e inquietudes sobre su tratamiento.

Al realizar la comparación por género se encontró que la población femenina es la más adherente(84.6%), el grupo de edad más adherente fue el de mayores de 70 años (94.4%), mientras que el menos adherente fue el de 40 a 49 años (55.6%), las variables con mayor relación fueron adherencia al tratamiento y cifras de glucosa, se observó que los pacientes con glucemias menores de 100mg/dL presentaron una adherencia del 86.7% y del grupo de 101 a 125mg/dL presentaron adherencia de 95.7%, mientras que los que presentaron cifras mayores de 200mg/dL tuvieron 41.2% de adherencia(ver Figura 3).

Figura 3. Relación entre adherencia al tratamiento y cifras de glucemia



El análisis bivariado demostró que los pacientes con glucemias mayores de 126mg/dL tienen 4.4 más riesgo de no ser adherentes (OR 4.4 IC 95% 1.26-15.11) que los que si son adherentes. Los pacientes que declararon que no se les facilita acudir a la consulta médica de control, tienen 5.1 más probabilidad de no ser adherentes (OR 5.1, IC 95% 1.8-14.4), y aquellos que consideran que existe lejanía entre la UMF y su casa tienen 5.1 más probabilidad de no ser adherente (OR 5.1 IC 95% 1.8-14.2), (Tabla 3).

Tabla 3. Adherencia al tratamiento farmacológico en relación a variables socio-demográficas y clínicas

Variable	Adherente ≈		No adherente ≈		OR(IC95%) [€]	P*
	n	%	N	%		
Género						
Masculino	25	71.4	10	28.6	2.2 (0.82-5.84)	0.11
Femenino	55	84.6	10	15.4		
Glucemia						
<125 mg/dL	35	92.1	3	7.9	4.4 (1.26-15.11)	0.017
>126 mg/dL	45	72.5	17	27.5		
Número total de comprimidos						
<4	44	83.0	9	17.0	1.49(0.56-3,91)	0.42
>5	36	76.6	11	23.4		
Dislipidemia agregada						
Si	20	76.9	6	23.1	1.28(0.45-3.7)	0.42
No	60	81.1	14	18.9		

Pacientes que se le facilitan acudir a consulta						
Si	55	90.2	6	9.8	5.4 (1.8-14.4)	0.001
No	25	64.1	14	35.9		
Pacientes que consideran que existe lejanía entre la UMF y su casa						
Si	18	60	12	40	5.1 (1.8-14.2)	0.001
No	62	88.6	8	11.4		

≈ Adherencia de medida con el cuestionario Morisky-Green
 € Razón de Momios con Índice de Confianza de 95%

* Valor de P <0.05

Discusión

El presente estudio describió fenómenos ya presentados en poblaciones de otras partes del mundo, una de las más importantes fue la relación entre las cifras de glucemia y la adherencia al tratamiento, como se aprecia en la Figura 3, con fase ascendente de no adherencia del número de pacientes con cifras de glucosa elevadas, mientras que sucedió lo contrario en el grupo con adherencia, asimismo se encontró dos picos de glucemias en la población de estudio, uno en el grupo de pacientes entre 101 a 125mg/dL y otro entre 150 a 199mg/d, como lo describió Piñeiro et al, cuando demostró que la media de glucemia en los diabéticos no adherentes fue de 209.2mg/dL (19). No se encontró una relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y con adherencia al tratamiento como lo describió Glasgow et al, pero si una relación entre la edad de los pacientes y la adherencia al tratamiento. Con respecto a la adherencia al tratamiento se observó que el 80% fue adherente, en la literatura existe diversidad de técnicas para obtener la adherencia debido a la discrepancia que refleja su prevalencia, mientras unos señalan 36% otros autores hasta el 96%, como lo describe Pladevall et al (20). Otro aspecto a destacar fue el mayor uso de glibenclamida (85%) sobre el de metformina(67%), siendo la glibenclamida el medicamento más usado coincidiendo con los resultados de Villarreal-Rios et al (21). El 81% de los pacientes tuvo sobrepeso o algún grado de obesidad, y de acuerdo a la norma oficial mexicana el tratamiento de elección para pacientes obesos inicial son las biguanidas y de esta la metformina, para el paciente no obeso las sulfonilureas y al fracaso del tratamiento la adición de ambas o el uso de inhibidores de la alfa glucosidasa, que en este estudio resultaron ser poco usadas (6%). Otro aspecto de importancia, fue la mayor adherencia de pacientes hipertensos, en relación a los pacientes que presentan dislipidemia, en contraparte a lo expuesto por Piñeiro et al encontrar en su estudio que de los pacientes no adherentes el 21.8% eran hipertensos y 5.6% presentaban dislipidemia (22). Un aspecto importante es la buena relación médico paciente, ya que se encontró conformidad en la mayor parte de ellos hacia las recomendaciones, el tiempo, la receptividad y la claridad de las mismas, contrariamente el 39% de los pacientes declaró no facilitarse el acudir a las citas de medicina familiar para su control, y el 30% consideró que un factor determinante para esto es la distancia de una UMF a su casa. Las limitaciones del estudio fueron principalmente el número de pacientes utilizados como muestra, el uso solamente de la glucosa plasmática en ayunas como indicador y no la hemoglobina glucosilada (que es un mejor indicador de respuesta favorable al tratamiento). A pesar del número de pacientes que componen la muestra del estudio, este nos ayuda a poner mayor esfuerzo en el control de los pacientes con adherencia menor como lo son los de grupos de edad más jóvenes. Además de dar un panorama de los esquemas de tratamientos utilizados en la atención primaria de nuestro instituto.

Conclusión

La detección sistemática de la adherencia al tratamiento farmacológico debe ser implementada en el primer nivel de atención, a la vez nos ayudaría a evitar en una parte las complicaciones físicas, emocionales y económicas a corto y largo plazo de la diabetes. Primeramente valorando la modificación del tratamiento farmacológico y el uso de fármacos adyuvantes, además de revisar la relación médico paciente, ya que las indicaciones dadas a estos pacientes deben ser claras, principalmente por encontrar un bajo nivel de estudios en este grupo poblacional estudiado. Por último y no menos importante es el acceso a los servicio de salud, ya que cada día aumenta la demanda de pacientes y los recursos resultarán insuficientes.

Resumen

Evaluar la adherencia a hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos tipo 2 de la Unidad Médica Familiar (UMF) 24 de Cintalapa Chiapas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). En el 2009 se realizó un estudio transversal analítico, con un registro de 259 diabéticos de los cuales fueron elegidos 100 de manera aleatoria consecutiva en la consulta de medicina familiar; mediante el cuestionario Morisky-Green se determinó la adherencia al tratamiento asimismo se midieron variables sociodemográficas y clínicas. Hasta el 80% de los pacientes fueron adherentes. Los diabéticos con glucemias mayores de 126mg/dL presentaron 4.4 veces más riesgo (OR 4.4, IC 95% 1.26-15.11) de no adherirse al tratamiento. La mediana de comprimidos fue 4 (DE \pm 2.3), mientras que las cifras de glucemia de 139 mg/dL (DE \pm 60.3mg/dL). Los pacientes que no se les facilita acudir a la consulta de control tuvieron 5.4 veces más riesgo (OR 5.4, IC 95% 1.8-14.4) de no ser adherentes, mientras los que consideran existe lejanía entre la UMF y su casa tuvieron 5.1 más riesgo (OR 5.1, IC 95% 1.8-14.2) Se debe realizar de manera rutinaria la detección de pacientes no adherentes al tratamiento farmacológico, considerando la accesibilidad a la consulta médica y la relación médico-paciente.

Palabras claves: Diabetes mellitus, Adherencia al tratamiento, Cuestionario Morisky-Green

Abstract

Objective: To determinate the adherence to oral hypoglucemiantes in patients with diabetes type 2 from de Unidad Médica Familiar (UMF) 24 of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Material and methods: During 2009 a transversal analytic study was made with a record of 259 patients with diabetes type 2 of those who where randomly chosen 100 patients in the family consult, trough the Morisky-Green test was determined treatment adherence and sociodemographic and clinic variables were investigated. Results: Until the 80% of patients were adherent. Diabetics with blood glucose of 126mg/dL or more had 4.4 more risk (OR 4.4 IC 95% 1.26-15.11) of being non adherent. The median of tablets was 4 (SD \pm 2.3) per day, while blood glucose was 139mg/dL (SD \pm 60.3mg/dL). Patients that considered they had not ease for an appointment had 5.4 more risk (OR 5.4, IC 95% 1.8-14.4) to being non adherent and those who considered a far distance between the UMF to their houses had 5.1 more risk (OR 5.1, IC 95% 1.8-14.4). Conclusion: We most make a regular screening for detection of non adherence to treatment considering accessibility to medical consult and the relationship between doctor and patients.

Key words: Diabetes Mellitus, Therapeutic Adherence, Morisky-Green Test

Referencias

1. Wild S, 2004. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*, No 27:1047-1053
2. International Diabetes federation. United Nations Resolution 61/225: World Diabetes Day. 2006.
3. Vázquez Martínez J, H Gómez Dantés y S Fernández Cantón 2006. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 44 (1): 13-26.
4. Moreno Altamirano L, 2001. Epidemiología y diabetes. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*: 44 (1), 35-37.
5. Sistema Institucional de Mortalidad (SISMOR). Defunciones por Diabetes Mellitus según grupos de edad y sexo. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2009 http://www.imss.gob.mx/dpm/dis/Tabla.aspx?ID=SCRM07_01_00_00_11&OPC=opc02&SRV=M00-1
6. Anuario estadístico de Chiapas. Casos nuevos de enfermedades registrados en las instituciones públicas del sector salud por los diez principales diagnósticos según régimen e institución 2007. INEGI. 2008. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/sistemas/sisnav/default.aspx?proy=aee&edi=2008&ent=07>
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe al ejecutivo federal y al congreso de la unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2008-2009. Capítulo II Entorno Económico, Demográfico, Epidemiológico Y Social. IMSS. <http://www.imss.gob.mx/estadisticas/financieras/InformeEjecutivo20082009.htm>

8. Red Mundial Interdisciplinaria sobre Adherencia Terapéutica 2004. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Organización Panamericana de la Salud.
9. Pladevall M, L Keoki, L Ann and G Divine 2004. Clinical Outcomes and Adherence to Medications Measured by Claims Data in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 27(12): 2800–2805.
10. Ho P and J Rumsfeld 2006. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*, 166:1836-1841
11. Lin E. 2004 Effect of Depression and Diabetes Self-Care, Medication Adherence, and Preventive Care. *Relationship Diabetes Care*: 27:2154–2160,
12. Red Mundial Interdisciplinaria sobre Adherencia Terapéutica, *Op. cit.*
13. Martínez Y., C Prado-Aguilar, R Rascón-Pacheco and J Valdivia Martínez 2008. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Health Services Research*, 8:164
14. Piñeiro F, V Gil, M Donis, D Orozco, R Pastor y J Merino 1998. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Med Clin (Barc)*; 111: 565-567
15. *Idem.*
16. Villarreal-Ríos E, A. Paredes-Chaparro, L. Martínez-González, L. Galicia-Rodríguez, E. Vargas-Daza y M. E. Garza-Elizondo. 2006. Control de los pacientes con diabetes tratados sólo con esquema farmacológico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 44 (4): 303-308
17. Peralta ML y P Carbajal Pruneda 2008. Adherencia a tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua*: 17(3): 84-88
18. Puigventós Latorre F, V Llodrá Ortola, M Vilanova Bolto, O Delgado Sánchez, M Lázaro Ferrerruela y J Forteza-Rey Borralleras 1997. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Med Clín (Barc)*; 109: 702-706.
19. Piñeiro F, *et al*, *Op. cit.*
20. Pladevall M, *et al*, *Op. cit.*
21. Villarreal-Ríos E, *et al*, *Op. cit.*
22. Piñeiro F, *et al*, *Op. cit.*