



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

CONSUMO DE ANTIDIABÉTICOS EN UN
CENTRO DE SALUD URBANO DE ZARAGOZA.
ESTUDIO DESCRIPTIVO.

CONSUMPTION OF ANTIDIABETIC DRUGS IN
AN URBAN HEALTH CENTER IN ZARAGOZA.
DESCRIPTIVE STUDY.

Autor:

Diego Loscos López

Director:

Fernando Grimal Aliacar

Facultad de Medicina

2018

ÍNDICE:

1. Resumen	Pág. 3
2. Introducción. Justificación del estudio	Pág. 5
3. Objetivos	Pág. 12
4. Metodología.....	Pág. 12
5. Limitaciones del estudio	Pág. 13
6. Permisos	Pág. 13
7. Conflictos de interés.....	Pág. 13
8. Resultados	Pág. 14
9. Discusión.....	Pág. 36
10. Conclusiones	Pág. 42
11. Bibliografía	Pág. 43
12. Anexos	Pág. 47

1. RESUMEN:

Objetivos: Conocer el perfil de prescripción de los diferentes tipos de fármacos hipoglucemiantes, insulínicos y no insulínicos, realizado en el Centro de Salud Almozara durante un periodo de tres años, desde 2015 hasta 2017 y su coste económico.

Método: Estudio descriptivo donde se analizan los datos de prescripción de los fármacos hipoglucemiantes, con una población asignada mayor de 14 años que fue en 2015 de 20194 personas, en 2016 de 19959 y en 2017 de 19886. Se comparó diferenciándolos en fármacos insulínicos y fármacos hipoglucemiantes no insulínicos. La fuente de información fue el Sistema de Información de Consumo Farmacéutico y la búsqueda en la red se utilizó para cumplimentar la información. Se presentaron las medidas de frecuencia de la base de datos. Para la medición del uso de fármacos se utilizó la dosis diaria definida (DDD) y la proporción de uso respecto al total.

Resultados: Durante el periodo del 2015 al 2017 la proporción de prescripciones por grupos terapéuticos fue de (3:1) a favor de los hipoglucemiantes no insulínicos respecto al grupo de las insulinas. El subgrupo terapéutico más prescrito del grupo de las insulinas fueron las Insulinas y Análogos de acción lenta para inyección y dentro del grupo de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos fueron las biguanidas. Atendiendo a los principios activos, con respecto al grupo de las Insulinas, la más recetada fue la Insulina Glargina y dentro del grupo de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos la Metformina. El coste económico durante estos tres años siguió un ritmo creciente. En 2015 fue de 550648,02€, en 2016 de 603845,28€ y en 2017 de 648961,63€. Atendiendo a la clasificación por subgrupos terapéuticos, los antidiabéticos orales en asociación fueron los que presentaron un mayor coste, con un 33,15% del gasto farmacológico. Con respecto a los principios activos, la asociación de Metformina con Vildagliptina (IDPP-4) fue la que más gasto económico produjo con un 18,61% del total.

Conclusiones: El perfil prescriptor de hipoglucemiantes, se asemeja a las recomendaciones de las principales guías clínicas de la diabetes, evidenciándose un incremento del gasto económico en la prescripción farmacológica durante el periodo de estudio.

Palabras clave: Diabetes, hipoglucemiantes, prescripción, Dosis diaria definida, Centro de Salud, coste económico.

1. SUMMARY:

Objectives: Know the prescription profile of the different types of hypoglycaemic, insulin and non-insulin drugs, carried out in the Almozara Health Center during a period of three years, from 2015 to 2017 and its economic cost.

Method: Descriptive study where the prescription data of hypoglycaemic drugs are analyzed, with an assigned population older than 14 years, which in 2015 was 20194 people, in 2016 of 19959 and in 2017 of 19886. It was compared by differentiating them in Insulinic drugs and non-insulin hypoglycaemic drugs. The source of information was the Pharmaceutical Consumption Information System and the search in the network was used to complete the information. The frequency measurements of the database were presented. For the measurement of the use of drugs, the defined daily dose (DDD) and the proportion of use with respect to the total used.

Results: During the period from 2015 to 2017, the proportion of prescriptions for therapeutic groups was (3: 1) in favor of non-insulin hypoglycaemic drugs with respect to the group of insulins. The most prescribed subgroup of the insulins group were Insulins and Slow-acting Analogs for injection and within the group of non-insulin hypoglycaemic drugs were the biguanides. Considering the active ingredients, with respect to the group of Insulins, the most prescribed was Insulin Glargine and within the group of non-insulin hypoglycaemic drugs Metformin.

The economic cost during these three years had a increasing rate. In 2015 it was € 550648,02, in 2016 € 603845,28 and in 2017 € 648961,63. Considering the classification by therapeutic subgroups, the oral antidiabetics in association were those that presented a higher cost, with 33,15% of the pharmacological cost. With respect to the active ingredients, the association of Metformin with Vildagliptin (IDPP-4) was the one that produced the more economic expense with 18,61% of the total.

Conclusions: The prescribing profile of hypoglycemic drugs resembles the recommendations of the main clinical guidelines of diabetes, evidencing an increase in the economic cost of pharmacological prescription during the study period.

Key words: Diabetes, hypoglycemic agents, prescription, defined daily dose, health center, economic cost.

2. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica con un alto impacto a nivel mundial por sus comorbilidades, secuelas y elevada mortalidad. La importancia en la actualidad de la Diabetes Mellitus es tal, que se considera uno de los problemas de salud pública más graves de nuestro tiempo. Según las estimaciones ofrecidas por la OMS, aproximadamente 422 millones de adultos se encuentran afectados por esta enfermedad, cifra que ha sufrido un crecimiento exponencial, puesto que en 1980 se estimaban unos 108 millones. A nivel mundial, la prevalencia (normalizada por edades) casi se ha duplicado desde 1980 donde era del 4,7%, llegando a valores del 8,5% en la población adulta. En la última década, este incremento no ha sido homogéneo, apreciándose un aumento más acelerado en los países con ingresos bajos y medios respecto a los que tienen ingresos más elevados.

Este incremento se debe a cambios en los criterios diagnósticos, al progresivo envejecimiento de la población y a los cambios en el estilo de vida, como mayor sedentarismo y hábitos de vida más perjudiciales, lo que supone también un aumento de los factores de riesgo asociados, como son el sobrepeso y la obesidad.

Un problema sobreañadido, es la dificultad de diferenciar la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 1, de la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2, debido a la necesidad de determinadas pruebas de laboratorio que no son accesibles a la mayoría de países en vías de desarrollo, ello dificulta el adecuado tratamiento, ya que los Diabéticos tipo 1 necesitan inyecciones periódicas de insulina para su supervivencia y los Diabéticos tipo 2 necesitan un abordaje terapéutico que no siempre pasa por el empleo de insulina. Se considera importante recalcar el incremento de la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los niños (antes se consideraba una enfermedad de adultos) debido a la inadecuada alimentación, alejada del equilibrio nutricional, que se traduce en sobrepeso y obesidad.

La diabetes se asocia con un aumento de la tasa de mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte en la población diabética (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular), patología ocular (retinopatía y ceguera), neuropatías, amputaciones y enfermedad renal. En 2012 provocó aproximadamente 1,5 millones de muertes y la intolerancia a la glucosa, se estima que ayudó en la consecución de otros 2,2 millones de muertes al incrementar los riesgos de enfermedades cardiovasculares principalmente. Lo alarmante de estas cifras es que un 43% de esta mortalidad (3,7%) sucede en personas menores de 70 años (1).

En cuanto a España, la OMS estimó que en 2016 el 10,6% de los hombres y el 8,2% de las mujeres, es decir, un total del 9,4% de la población padecen esta enfermedad. Un grave problema de esta patología es la dificultad de su diagnóstico debido a las escasas manifestaciones clínicas que aparecen en sus fases iniciales, lo que conlleva un elevado infradiagnóstico (1). En el estudio “di@bet.es”, primer estudio nacional en España sobre la prevalencia de la diabetes publicado en 2012, se registró que la prevalencia ajustada por edad y sexo era de 13,8%, de los cuales un 6% de personas mayores de 18 años eran diabéticos sin diagnosticar (2). La Federación Española de Diabetes arroja cifras de hasta un 43% de Diabéticos tipo 2 (mayores de 18 años) sin diagnosticar en 2014. En referencia a las previsiones, estimó en ese mismo año un incremento en 2035 del 55%, es decir unos 592 millones de personas mayores de 18 años en el mundo la padecerán y con respecto a

la mortalidad, estimó que aproximadamente 25000 españoles al año fallecerán a consecuencia de esta patología (3).

En Aragón, los datos del Departamento de Sanidad y Bienestar del Gobierno de Aragón del 2013 informan de una tasa bruta de prevalencia de Diabetes tipo 2 del 6,3% y una tasa ajustada de 5,3%, siendo superior significativamente en hombres que en mujeres, en todos los sectores y en todos los grupos de edad (4).

El Estudio “Atlas VPM” sobre la variabilidad en el manejo de la Diabetes en Aragón, mostró que existía un promedio de 14,07% y una mediana de 13,96% en la población igual o mayor de 40 años (estandarizada por edad y sexo) con diagnóstico de Diabetes abierto antes del 1 de enero de 2015, excluyendo casos de diabetes gestacional. Encontrando una diferencia entre los sectores I y II de Zaragoza de dos puntos porcentuales (+2,29%). Respecto a los resultados obtenidos a cerca de los indicadores clínicos de control de la diabetes, mostraron la necesidad de una mejora en el abordaje de esta patología, dado que la mayoría de los pacientes se encontraron fuera de los rangos que comprenden los valores normales”(5,6).

Por todos estos datos, se considera muy interesante la necesidad de estudiar en profundidad las medidas que se deben de tomar para evitar que esta enfermedad de elevada prevalencia a nivel mundial, en España y particularmente en Aragón siga produciendo tan elevado número de secuelas y mortalidad como lo hace actualmente.

Las medidas propuestas a nivel nacional, surgen de la “Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud (SNS)” (7) para el control de esta enfermedad, que en Aragón ha sido desarrollada en el “Programa de atención integral a la Diabetes Mellitus”(8). Dicho texto busca una atención de calidad mediante un enfoque multidisciplinar de esta patología, basándose en recomendaciones uniformes y eficaces, a la vez que emplea sistemas de información adecuados, utilizando una metodología de gestión por procesos donde se pueden destacar los siguientes objetivos:

- Orientar la Organización a las necesidades de las personas.
- Racionalizar el uso de medios diagnósticos y terapéuticos.
- Disminuir la variabilidad clínica mediante el establecimiento de protocolos y vías de práctica clínica.
- Especificar el método de evaluación y de revisión, lo que incluye determinar indicadores de proceso, estos indicadores son accesibles a través del cuadro de mando en la Historia Clínica Electrónica. Esta herramienta permite conocer la evolución del paciente.

El tratamiento de la diabetes mellitus debe ser precoz y multifactorial, ya que es bien conocida la relación existente de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, dislipemia, obesidad. Deben incluirse tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas como medidas para la prevención de comorbilidades y complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. Dentro de las estrategias no farmacológicas, nos encontraríamos con las modificaciones en el estilo de vida, siendo necesario individualizar según las particularidades de cada paciente las recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico que se deben de llevar a cabo. Algunos pacientes tendrán en estas medidas higiénico-dietéticas su único tratamiento. Si estas medidas son insuficientes para el control de la enfermedad, será necesario el empleo de los principios activos

farmacológicos según las necesidades de cada paciente. La metformina ha demostrado ser la más indicada en el primer escalón terapéutico por seguridad y eficacia. En un segundo escalón terapéutico pueden añadirse en doble o triple terapia las demás familias de hipoglucemiantes. La terapia insulínica puede ser necesario iniciarla o añadirla en cualquier momento a los fármacos utilizados.

En los últimos años se está asistiendo a un incremento de las posibilidades de tratamiento para los pacientes diabéticos, lo que permitirá conseguir un mejor control de un mayor número de pacientes, una disminución de los efectos secundarios de los fármacos empleados y una utilización de pautas más eficaces, seguras y sencillas. Las diferentes sociedades científicas y guías clínicas disponibles, recomiendan la metformina, si no existe contraindicaciones, como primer escalón terapéutico e individualizar a la hora de la elección del siguiente fármaco hipoglucemiante en cada uno de los escalones terapéuticos para cumplir con los objetivos marcados (9,10,11,12,13).

En el tratamiento farmacológico de la diabetes existen diferentes grupos y subgrupos terapéuticos. Algunos son ya clásicos, como las sulfonilureas (SU), las biguanidas y la insulina, y otros son más actuales. Con todos ellos se consigue disminuir la glucemia, aunque cada uno tiene sus propias características que lo harán más indicado para uno u otro paciente en función de sus propias necesidades individualizadas. Poseen diferentes mecanismos de acción y al igual que poseen también sus propios efectos adversos y contraindicaciones lo que hace que no sean inocuos y por ello se debe intentar ajustar las dosis y el fármaco para conseguir llevar a cabo el principio que debe guiar una buena praxis médica: “*primum non nocere*”. Clásicamente, según la clasificación “Clasificación ATC” (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) se clasifican en insulinas (grupo terapéutico A10A) y en Fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas (grupo terapéutico A10B), en este trabajo serán referidos como "Fármacos Hipoglucemiantes no insulínicos".

Los diferentes grupos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes son los siguientes. (Anexo 1):

Fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas. A10B:

Las **Biguanidas**: Dentro de este subgrupo terapéutico, el único utilizado actualmente es la Metformina, que permanece como de primera elección terapéutica para la diabetes debido a su seguridad, bajo coste y elevada eficacia, aunque su comportamiento es neutro para el peso. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la glucosa plasmática postprandial y basal. Principalmente ejerce su acción en base a 3 mecanismos localizados a tres niveles diferentes: A nivel hepático consigue una reducción de la producción hepática de glucosa por la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis. A nivel muscular incrementa la sensibilidad a la insulina y mejora la captación de glucosa periférica y su utilización por parte de las células musculares. A nivel intestinal consigue un retraso de la absorción de glucosa. Al no estimular la secreción de insulina no produce el desencadenamiento de hipoglucemias. Debe considerarse su uso con un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min, y está contraindicado por debajo de 30ml/min. (14,15,16).

Las **Sulfonilureas** (*Glipizida, Glimepirida, Gliclazida, Glibenclamida*) son los fármacos orales más antiguos empleados en el tratamiento de la diabetes y son de una eficacia hipoglucemiante elevada. Provocan un aumento de la secreción de insulina mediante la estimulación de las células β de los islotes pancreáticos (por ello son denominados fármacos “secretagogos”). También reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en tejidos periféricos.. Producen hipoglucemias con mayor frecuencia que con otros antidiabéticos y de una manera más prolongada en el tiempo, requiriendo así ingresos hospitalarios del paciente con el consecuente gasto sanitario que conlleva, así como una pérdida de su eficacia con los años de tratamiento. Producen un incremento del peso y son neutros en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular (17,18,19,20).

Los **Inhibidores de las alfa-glicosidasas** (*Miglitol, Acarbosa*): Actúan a nivel intestinal mediante la inhibición de las alfa-glicosidasas intestinales, lo que provoca un retraso en la digestión de los carbohidratos complejos(Polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos) en monosacáridos que son los únicos que pueden ser absorbidos en el intestino delgado. Este retraso en la digestión es dosis dependiente. Por ello provoca un efecto modesto en el descenso de HbA1c al disminuir la absorción de glucosa en el intestino, que pasa a sangre más lentamente y reduce y retrasa el aumento postprandial de glucosa (21).

Las **Glitazonas o Tiazolidinodionas**, actúan mejorando la sensibilidad celular a la insulina. Activan receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma), produciendo un aumento de sensibilidad a insulina en las células hepáticas, el tejido adiposo y el músculo esquelético. Reduce producción de glucosa hepática y aumenta utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina. Se consideran de elevada eficacia. Actualmente sólo está disponible la *pioglitazona*, puede usarse junto a metformina y en triple terapia, pero presenta efectos secundarios a tener en cuenta: aumento de peso, insuficiencia cardíaca, aumento LDL y aumento del riesgo de fractura ósea (22).

Los **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, IDPP-4** (*Linagliptina, Saxagliptina, Sitagliptina, Alogliptina y Vildagliptina*): Inhiben a la DPP-4, enzima implicada en inactivar hormonas incretinas. Al estar inhibida, no produce la degradación de enzimas incretinas, por lo tanto nos encontramos con que favorece su acción, es decir a consecuencia de ello, se aumenta la secreción de insulina y se disminuye la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora de la homeostasis de la glucosa. Se consideran de eficacia Intermedia. Son bien tolerados y no producen hipoglucemia. Son neutros en cuanto al peso y la seguridad cardiovascular. Requieren ajuste en la enfermedad renal salvo linagliptina (23).

Los **Análogos de los receptores glucagon like péptido 1, arGLP-1** (*Exenatida, Liraglutida, Lixisenatida y Dulaglutida*): Son análogos del GLP-1 humano, con una homología muy elevada al humano. Se une al receptor GLP-1 y lo activa. Produciendo la potenciación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células beta pancreáticas. También produce una disminución de la secreción de glucagón inadecuadamente elevado por las células alfa del páncreas dependiente de glucosa. Producen una disminución del peso, descenso de la tensión arterial. Se consideran de eficacia elevada. Provocan un enlentecimiento del vaciado gástrico, sensación de saciedad y regulan el apetito a nivel central. Como efectos secundarios, podemos encontrar efectos gatrointestinales, riesgo de pancreatitis, no deben administrarse en

pacientes con antecedentes de historia familiar o personal de carcinoma de tiroides. Requieren inyección subcutánea para su administración. La Liraglutida ha demostrado beneficio en la disminución del riesgo y de la mortalidad cardiovascular. (24,25).

Los **inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2** (Canaglifocina, Dapaglifocina y Empaglifocina): Esta familia de fármacos reducen la HbA1c de 0,5 - 1%. Ejercen su mecanismo de acción en la nefrona proximal, mediante la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo que reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina con una excreción urinaria de unos 80 gramos/día y reduciendo de esta forma la glucemia plasmática. Pueden utilizarse en cualquier estadio de la diabetes por su acción independiente de la insulina. Se consideran de eficacia Intermedia. Producen una disminución del peso, disminución de la tensión arterial. La Canaglifocina y la Empaglifocina han demostrado una disminución del riesgo cardiovascular y la Empaglifocina disminuye la mortalidad cardiovascular. Pueden aumentar la posibilidad de provocar infecciones genitourinarias y cetoacidosis en situaciones de baja reserva insulínica. Es necesario tener precaución en el uso concomitante de diuréticos, en pacientes con enfermedad renal crónica, ancianos frágiles, insuficiencia cardiaca (26).

Existe un grupo que engloba *otros fármacos hipoglucemiantes no insulínicos*: Repaglinida, Nateglinida (glinidas) y Goma guar.

Y un grupo de *fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en asociación*: Metformina+Pioglitazona, Glimepirida + Pioglitazona, Metformina + Sitagliptina, Metformina + Vildagliptina, Pioglitazona + Alogliptina, Metformina + Saxagliptina, Metformina + Linagliptina, Metformina + Alogliptina, Metformina + Dapaglifozina, Metformina + Canaglifozina y Metformina + Empaglifozina.

Insulinas y análogos. A10A:

Insulinas y análogos de acción intermedia (Humana y Lispro), **intermedia+rápida** (Asparta, Humana y Lispro + rápida), **rápida** (Asparta, Humana, Lispro y Glulisina) y **lenta** (Detemir, Glargina y Degludec). La insulina puede usarse cuando otros fármacos ya no son útiles o junto a ellos como parte de un régimen de tratamiento cuando la hiperglucemia es severa. Se considera de inicio cuando la glucemia es superior a 300mg/dl o HbA1c > 10% o el paciente se encuentra con una marcada sintomatología. Provoca hipoglucemias y ganancia de peso. Disponemos de insulina y análogos de acción lenta, rápida, intermedia o mezclas para el tratamiento con diferentes pautas. Es posible que sea necesario un aumento en su utilización según las últimas recomendaciones. (27, 28,29, 30,31).

El arsenal terapéutico disponible en la actualidad debe ayudar a no retrasar el adecuado control de la diabetes con la ayuda y seguimiento de los indicadores clínicos fundamentales: HbA1c, FGR, TA, microalbuminuria... Lograr un buen control de los mismos lo antes posible debe de ser un objetivo primordial en la práctica clínica diaria. El tiempo desde el diagnóstico hasta la normalización de cifras es tiempo de avance de la enfermedad (tiempo que ya ha empezado a contar desde el inicio de la enfermedad hasta que se diagnostica), la llamada “memoria glucémica”. Durante este tiempo el daño arterial y orgánico progresa y no es recuperable.

Hasta ahora las guías y recomendaciones del tratamiento de la diabetes han sido predominantemente glucocéntricas. Actualmente el objetivo fundamental va dirigido no solo al control glucémico (HbA1c), sino a un control global de los factores de riesgo cardiovascular. (Peso, tensión arterial, dislipemia, perímetro de la cintura...). Como puede observarse en las recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la diabetes de la ADA 2018 (10), así como de la SEEN 2018 (11) entre otras. En el proceso terapéutico de la diabetes y según sus recomendaciones, se debe de iniciar con las modificaciones en el estilo de vida, es decir, dieta y ejercicio. Respecto a la dieta son recomendables las intervenciones a nivel tanto individual como grupal, así como favorecer los métodos de apoyo como pueden ser las plataformas tecnológicas que ayuden a promover el autocontrol del paciente y mejorar su efectividad. En cuanto a las recomendaciones sobre la distribución de macronutrientes, no existe un ideal de distribución y por tanto se deben individualizar en la ingesta, aunque se realiza una especial mención a las dietas bajas en Hidratos de carbono. Mediante estas recomendaciones, se aconseja alcanzar una pérdida ponderal de aproximadamente un 7% , evitar una comportamiento sedentario e incrementar la actividad física a una intensidad moderada-elevada y durante al menos 150 minutos/semana, mínimo 3 días a la semana y no más de dos días sin actividad física. Las técnicas de relajación como Yoga o Tai chi también estarían recomendadas.

Con respecto al Tratamiento farmacológico, la ADA (30) recomienda iniciarlo en las situaciones en las que las modificaciones en el estilo de vida sean insuficientes para controlar la Diabetes.

Debido a que la mayoría de la población diabética son Diabéticos tipo 2 y a la imposibilidad de poder estudiar de forma independiente qué pacientes son Diabéticos Tipo 1 y cuales son Tipo 2 en la Historia Clínica Electrónica, se expondrá sucintamente las recomendaciones de la ADA sobre el manejo de los Diabéticos tipo 1, centrándose sobre los Tipo 2.

Las Recomendaciones sobre el tratamiento de la Diabetes tipo 1 refieren que la mayoría de estos pacientes deberían ser tratados con múltiples inyecciones preprandiales de insulina además de una pauta insulínica basal o una infusión subcutánea continua mediante una bomba de insulina, ajustando el tratamiento de forma individual a cada paciente. A los pacientes que han conseguido manejarse satisfactoriamente con la bomba de insulina subcutánea se considera que es beneficioso que mantengan esta pauta hasta que alcancen los 65 años. En cuanto a los tipos de insulina, se objetiva que la mejor opción terapéutica es el uso de los análogos de la insulina de acción rápida debido a que reducen de forma significativa el riesgo de hipoglucemias. También se considera relevante la educación individual de estos pacientes, recomendándose la medición de los niveles de glucosa preprandiales, el ajuste de la dosis de insulina necesaria según los niveles de carbohidratos que vaya a ingerir el paciente y anticipar la cantidad de actividad física que va a realizar para poder ajustar las dosis de insulina y carbohidratos necesarios, para con ello evitar posibles hipoglucemias.

En cuanto al tratamiento de la diabetes tipo 2 es necesario valorar los niveles de HbA1c al diagnóstico para poder orientar un determinado tratamiento u otro:

- Con niveles <9% se aconseja iniciar MONOTERAPIA con Metformina (+ modificaciones del estilo de vida). Tras iniciar este tratamiento, se medirán los niveles de

HbA1c a los 3 meses, si se consigue mantener los niveles de HbA1c dentro de los objetivos recomendados se monitorizará la HbA1c cada 3-6 meses. Si por el contrario no se alcanzan los objetivos, será necesario informarse sobre la toma de medicamentos por parte del paciente, intentando averiguar el grado de cumplimiento terapéutico y se valorará iniciar doble terapia.

- Con niveles \geq al 9% se considerará iniciar directamente DOBLE TERAPIA con Metformina + Otro agente hipoglucemiante (+ modificaciones del estilo de vida). El agente hipoglucemiante se elegirá en función del propio paciente, siendo de elección aquel que tenga una mayor eficacia en la disminución de eventos y/o mortalidad cardiovascular, según el riesgo de hipoglucemias para el paciente, la influencia en el peso, los efectos a nivel renal, la vía de administración, los efectos secundarios, el coste y las preferencias del paciente. Si tras 3 meses se consigue mantener la HbA1c dentro de los niveles objetivo, se reevaluará esta cada 3-6 meses. Si en cambio no se consiguen dichos niveles, se investigará el grado de cumplimiento terapéutico y se considerará iniciar TRIPLE TERAPIA, volviéndose a repetir el proceso de medición de HbA1c a los 3 meses, si ni aun así se consiguesen los objetivos de HbA1c, se consideraría asociar TERAPIA INYECTABLE.

- Si los niveles de HbA1c son $>10\%$, la glucosa en sangre es >300 mg/dl o el paciente se encuentra muy sintomático se considerará iniciar directamente la DOBLE o TRIPLE TERAPIA antes mencionadas según las necesidades del paciente, pero combinándola con TERAPIA INYECTABLE.

Respecto a la terapéutica con Metformina, se debe recordar que su uso prolongado puede producir déficit de Vitamina B12, por lo que se debe complementar y/o suplementar el déficit para evitar la anemia y la neuropatía periférica.

Para la elección más adecuada de cada grupo farmacológico, se considera de gran interés la tabla resumen sobre los diferentes grupos terapéuticos que pueden emplearse para el tratamiento de la diabetes (Anexo 2).

Otro tema a tener en cuenta en la diabetes es el impacto socioeconómico, ya que su alta prevalencia y la gravedad de sus complicaciones microvasculares y macrovasculares tiene su traducción en una creciente cantidad de recursos que se han de movilizar con el fin de prevenir y tratar dichos problemas. Esto se traduce en un elevado coste, suponiendo una elevada carga económica sustancial para los sistemas sanitarios (32). En España se estima que el coste sanitario de las personas con DM podría oscilar entre los 6000 y los 10000 millones de euros anuales, lo que equivaldría entre un 9 y un 15% del gasto total del Sistema Nacional de Salud. Es necesario añadir que el coste sanitario por paciente es mucho mayor en pacientes diabéticos que en la población general, encontrándose que los costes directos de los pacientes con DM2 son un 56% mayores que los que no padecen esta enfermedad, como se demuestra en el estudio “eCostes DM” que además encontró que la diferencia del mayor coste era debido a las hospitalizaciones y al tratamiento farmacológico (33), lo que hace de esta enfermedad un problema de salud pública, como se ha reseñado anteriormente, sobre el que hay que actuar a través de la prevención, el adecuado manejo clínico y la optimización de los recursos (34).

Por todo lo anteriormente expuesto, es de gran importancia conocer el tratamiento farmacológico empleado por los profesionales sanitarios del C.S. Almozara para

conseguir cumplir los objetivos del “Programa de atención integral a la Diabetes Mellitus” del Gobierno de Aragón así como el gasto sanitario asociado al grupo de fármacos prescritos.

3. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Conocer el perfil de prescripción de los fármacos hipoglucemiantes empleados en el tratamiento de la diabetes en el ámbito de un Centro de Salud urbano de Zaragoza (C.S. Almozara) entre los años 2015 y 2017.

Objetivos adicionales:

- Observar la evolución de la prescripción durante los 3 años estudiados.
- Estudiar el gasto farmacéutico producido por dicho tratamiento durante esos 3 años.

4. METODOLOGÍA:

Se trata de un estudio epidemiológico observacional *descriptivo* transversal de prescripción de fármacos hipoglucemiantes, realizado en Atención Primaria.

La población observada fueron pacientes adscritos al Centro de Salud Almozara del Sector sanitario Zaragoza II, mayores de 14 años en tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes. El periodo de los datos empleados para el estudio es de 2015 a 2017.

Se analizaron los datos por grupo, subgrupo y principio terapéutico ,*fármacos usados en diabetes*, según el código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) (Anexo 1).

Los datos fueron aportados por la Unidad de Farmacia del Sector II (*Sistema de Información de Consumo farmacéutico de la Comunidad Autónoma de Aragón*). Los datos son presentados como “ Dosis diaria definida (DDD)” de cada grupo/subgrupo terapéutico y principio activo antidiabético. El empleo de la DDD para presentar los datos de utilización de medicamentos, permite comparar su uso entre diferentes poblaciones, proporcionando una idea aproximada del volumen de la población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco.

Para el análisis estadístico se empleó la hoja de cálculo Excel.

El presente estudio se presentó al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y se realizó respetando la legislación nacional aplicable (Ley 14/2007 de investigación biomédica), así como los principios éticos internacionales (Declaración de Helsinki, Brasil, 2013). Los datos fueron disociados y fueron utilizados solamente para los objetivos del estudio. Se garantizó la confidencialidad de los pacientes conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (LOPD, 15/1999 del 13 de Diciembre).

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La Historia Clínica electrónica de Atención Primaria no permite diferenciar entre DM tipo 1 y DM tipo 2 (utiliza la codificación CIAP1). Por ello, se dará por hecho que la DM tipo 2 es mayoritaria (dado que la incidencia de nuevos casos de DM tipo 1 es del 3% anual, con una prevalencia, según la encuesta nacional de salud del 0,1% en niños menores de 15 años), por lo tanto se considera que no interfiere en los resultados.

6. PERMISOS:

Se proporcionó el “ *Proyecto de investigación*” , la “ *Autorización de de los responsables del Centro de Salud y de la Dirección de Atención Primaria del sector II*” y el “ *Compromiso de confidencialidad* “ que se demandaron para la realización de este trabajo, con el consiguiente visto bueno de la Comisión de investigación del sector sanitario.

7. CONFLICTOS DE INTERÉS:

No existen.

8. RESULTADOS:

8.1 PERFIL DE PRESCRIPCIÓN:

8.1.1 En primer lugar se comparó la tendencia de prescripción diferenciándola en dos grandes grupos terapéuticos, por una parte Insulinas y por otra parte fármacos hipoglucemiantes no insulínicos. Se estudiaron 3 años consecutivos para conocer la posible variación existente entre uno y otro grupo. Se transformaron los datos de DDD a porcentaje para obtener una proporción por grupo terapéutico respecto al total de fármacos hipoglucemiantes empleados, facilitándose así su comparación.

Nombre Subg Terap ATC	Núm DDD		
	2015	2016	2017
INSULINAS Y ANALOGOS ACCION RAPIDA PARA INYECCION	21.075,00	22.650,00	24.225,00
INSULINAS Y ANALOGOS ACCION INTERMEDIA PARA INYECCION	5.512,50	4.395,00	2.497,50
INSULINAS Y ANALOGOS ACCION INTERMEDIA+RAPIDA PARA INYECCION	48.547,50	43.657,50	34.695,00
INSULINAS Y ANALOGOS ACCION LENTA PARA INYECCION	67.425,00	70.121,25	78.952,50
BIGUANIDAS (ANTIDIABETICOS ORALES)	164.853,75	169.931,65	167.680,75
SULFONILUREAS (ANTIDIABETICOS ORALES)	57.915,00	50.320,00	38.680,00
ANTIDIABETICOS ORALES EN ASOCIACION	96.682,00	104.472,00	117.140,00
INHIBIDORES ALFA-GLUCOSIDASA (ANTIDIABETICOS ORALES)	2.293,38	2.141,77	1.881,77
TIAZOLIDINODIONAS (ANTIDIABETICOS ORALES)	2.786,00	2.842,00	3.920,00
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DDP-4)	45.378,00	49.334,00	52.136,00
ANALOGOS DEL PEPTIDO GLUCAGON-1 (GLP-1)	11.552,52	16.048,44	19.588,72
INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA (SGLT2)	7.261,20	15.595,96	22.448,34
OTROS ANTIDIABETICOS ORALES EXCLUIDOS INSULINAS	25.927,50	22.642,00	21.124,50
Total general	557.209,35	574.151,57	584.970,08

Tabla 1: Consumo de Fármacos hipoglucemiantes por subgrupo terapéutico en DDD desde 2015 a 2017.

En 2015:

La distribución porcentual del consumo de fármacos hipoglucemiantes en 2015 reflejó que el mayor porcentaje de fármacos utilizados fue el grupo de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (A10B), con un 74,42% respecto al grupo de Insulinas (A10A) que fue de un 25,58% del total. (Gráfico 1)

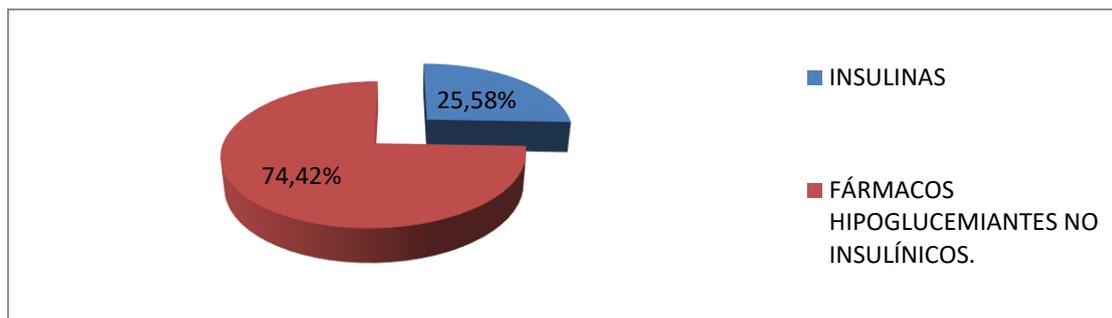


Gráfico 1: Gráfico sectorial que muestra la distribución de las prescripciones en 2015 por grupo terapéutico ATC.

En 2016:

El mayor porcentaje de fármacos utilizados fue el grupo de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (A10B), con un 75,47%, respecto al grupo de insulinas (A10A) que fue de un 24,53%. (Gráfico 2)

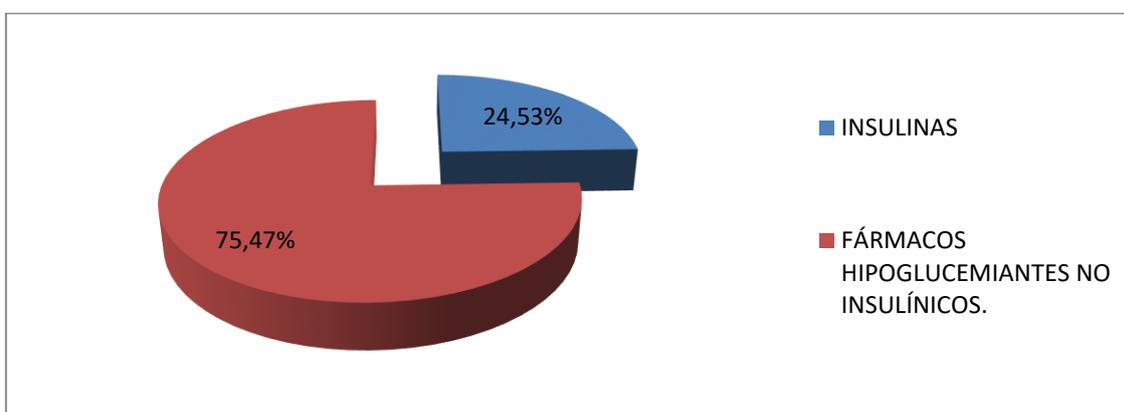


Gráfico 2: Gráfico sectorial que muestra la distribución de las prescripciones en 2016 por grupo terapéutico ATC.

En 2017:

El mayor porcentaje de fármacos que se empleó en este año el grupo de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (A10B), con un 76%, respecto al grupo de insulinas (A10A) que fue de un 24%. (Gráfico 3)

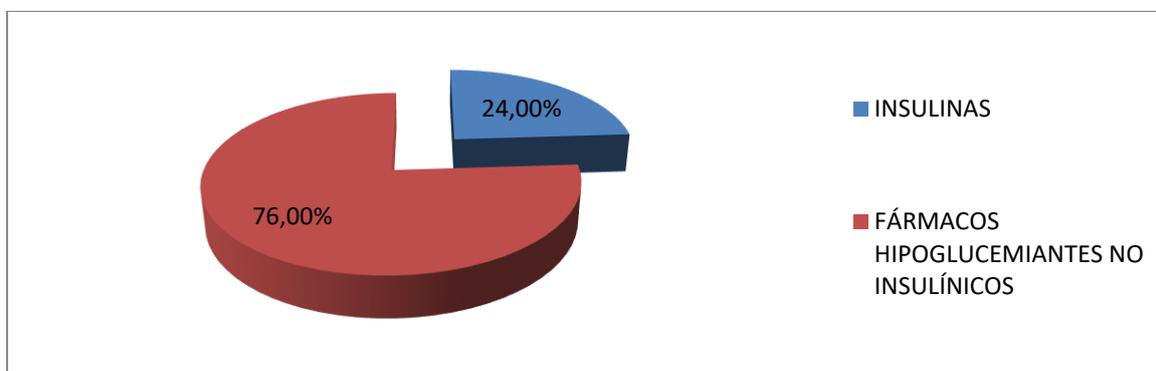


Gráfico 3: Gráfico sectorial que muestra la distribución de las prescripciones en 2017 por grupo terapéutico ATC.

De manera global, el consumo total de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos respecto al de Insulinas durante este período de 2015-2017, con un consumo del 75,31% de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos con respecto al 24,69% de los insulínicos. (Gráfico 4).

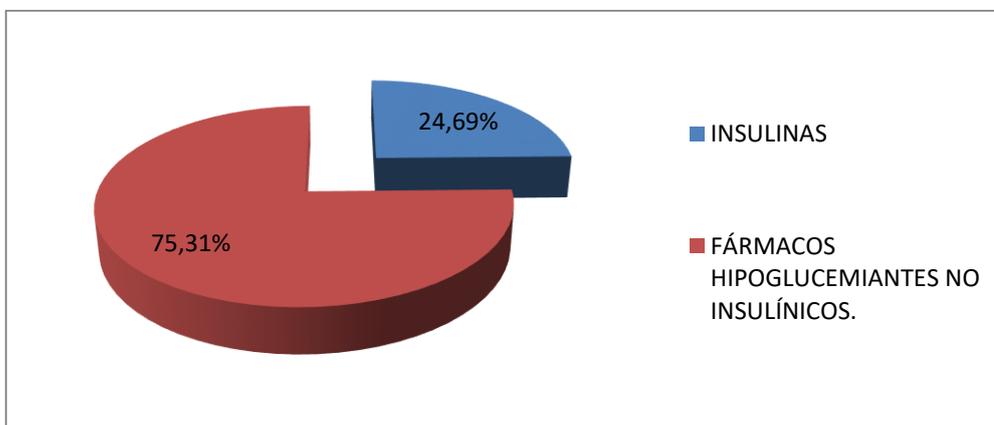


Gráfico 4: Gráfico sectorial que muestra la distribución de las prescripciones durante los 3 años del estudio (2015,2016 y 2017) por grupo terapéutico ATC.

Finalizando este apartado, el gráfico 5 muestra la distribución y la evolución de las prescripciones de los diferentes fármacos hipoglucemiantes por grupo terapéutico empleando la DDD durante los años 2015 a 2017. Apreciándose un aumento de la prescripción de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos. (Gráfico 5)

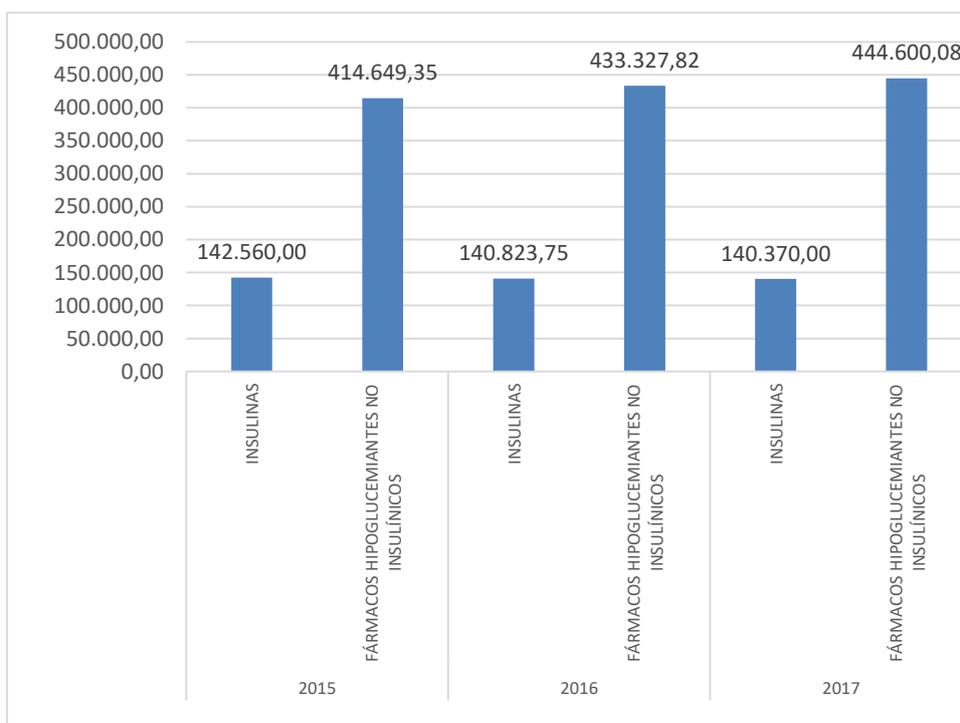


Gráfico 5: Gráfico que muestra la distribución de las prescripciones durante los 3 años del estudio (2015,2016 y 2017) y su evolución por grupo terapéutico ATC.

8.1.2 En segundo lugar se comparó el consumo de Antidiabéticos por subgrupos terapéuticos, analizando las diferencias de prescripción entre 2015, 2016 y 2017. Estudiándose en primer lugar el consumo por subgrupo terapéutico de las insulinas y posteriormente el de los Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos.

Los datos obtenidos en el 2015 fueron:

Con respecto a las Dosis diarias definidas (DDD), las insulinas y análogos de acción lenta para inyección fueron las más utilizadas, con una DDD de 67425,00 , las insulinas y análogos de acción intermedia + rápida para inyección tuvieron una DDD de 48547,50, las insulinas de acción rápida para inyección tuvieron una DDD de 21075 y por último, las insulinas menos consumidas fueron las insulinas y análogos de acción intermedia para inyección con una DDD de 5512,50 .(Gráfico 6)

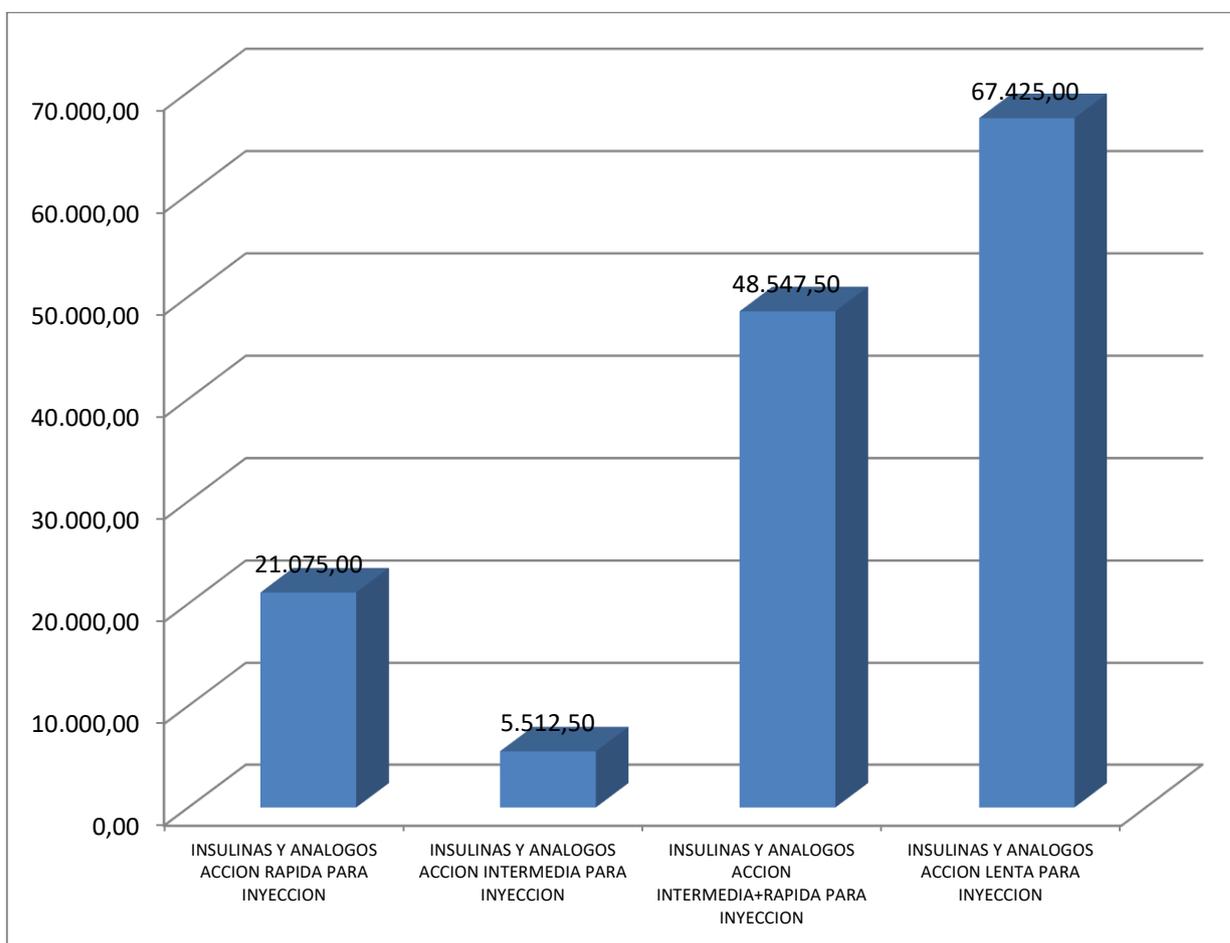


Gráfico 6: Dosis Diaria Definida (DDD) de insulinas en 2015

Se calculó asimismo el porcentaje del consumo de insulinas, dado que podría facilitar la posibilidad de comparar visualmente el peso que tiene cada una de ellas en el tratamiento de los pacientes diabéticos con respecto al resto de su subgrupo. Las insulinas de acción rápida para inyección tuvieron un 14,78% de consumo, las insulinas menos consumidas

fueron las insulinas y análogos de acción intermedia para inyección con un consumo del 3,78%, los análogos de acción intermedia + rápida para inyección tuvieron un consumo del 34,05% y por último, las insulinas con un consumo más elevado, fueron las insulinas y análogos de acción lenta para inyección con un consumo del 47,30%. (Gráfico7).

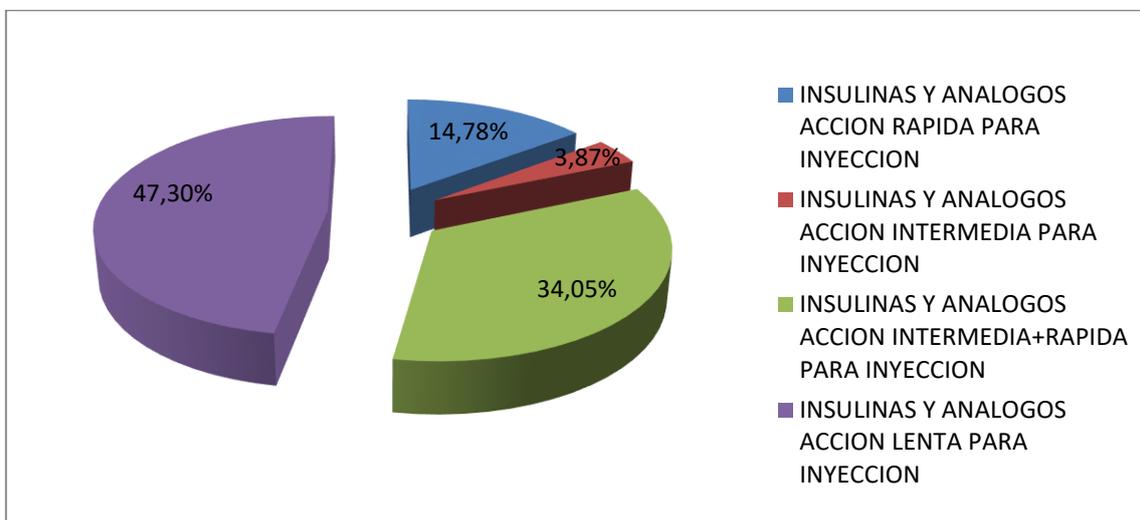


Gráfico 7: Porcentaje del consumo de insulinas en 2015

Con respecto a los subgrupos terapéuticos englobados dentro del grupo de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2015 se encontró:

Analizando las DDD, el subgrupo terapéutico más empleado fueron las Biguanidas con un 164853,75, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación con 96682, las sulfonilureas con 57915, los IDDP-4 con 45378, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con 25927,50, los Análogos del GLP-1 con 11552,52, los Inhibidores del SGLT2 con 7261,20, las tiazolidinodionas con 2786 y por último , el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con 2293,38 . (Gráfico 8)

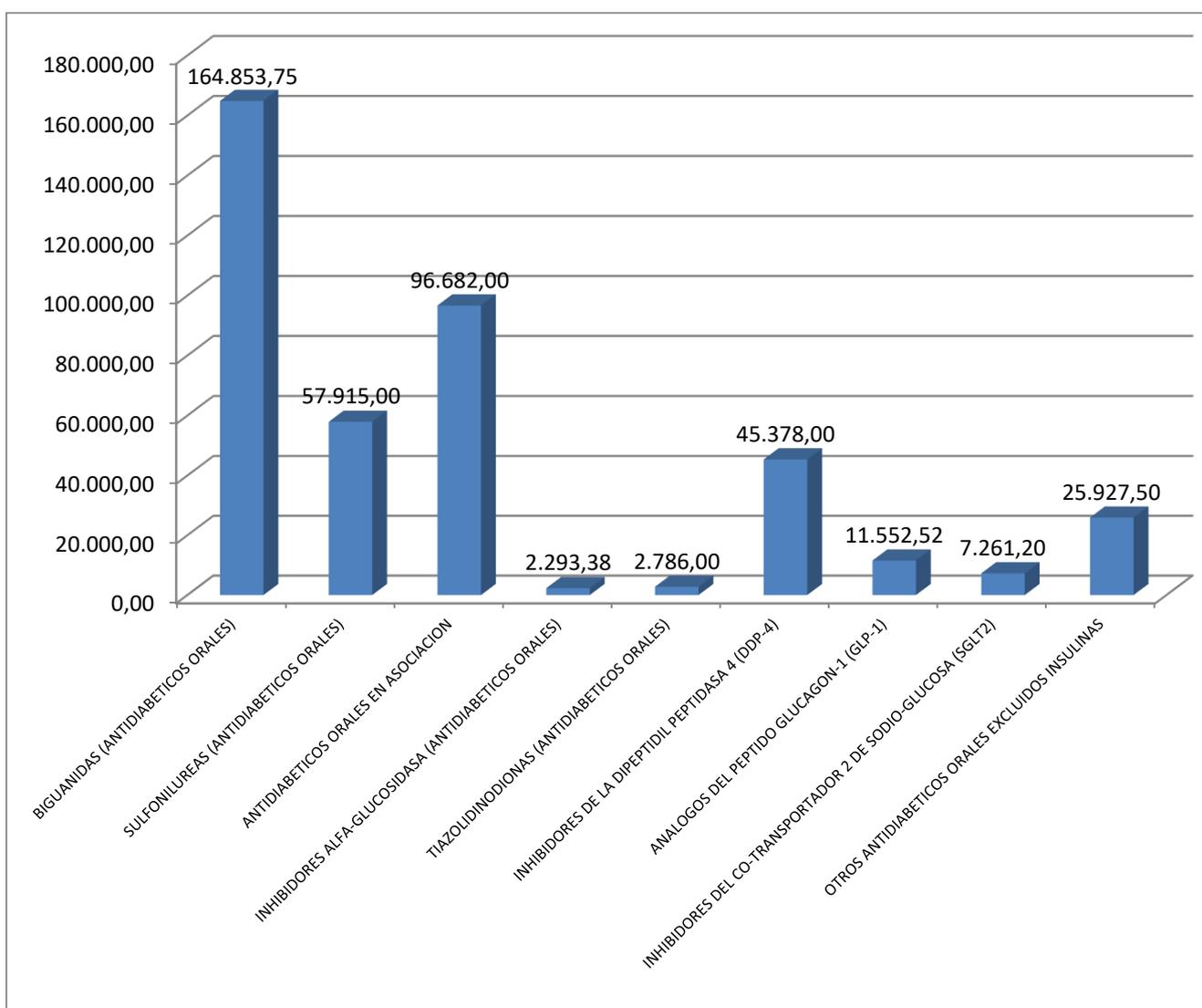


Gráfico 8: DDD de los diferentes subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2015.

Se calculó el porcentaje de subgrupos terapéuticos respecto al total de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos apreciándose que:

El grupo más consumido fue el de las Biguanidas con un 39,76%, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación, con un consumo del 23,32%, las sulfonilureas con un 13,97%, los IDDP-4 con 10,94%, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con un 6,25% , los Análogos del GLP-1 con un 2,79%, los Inhibidores del SGLT2 con un 1,75%, las tiazolidinodionas con un 0,67% y por último , el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con un 0,55%. (Gráfico 9)

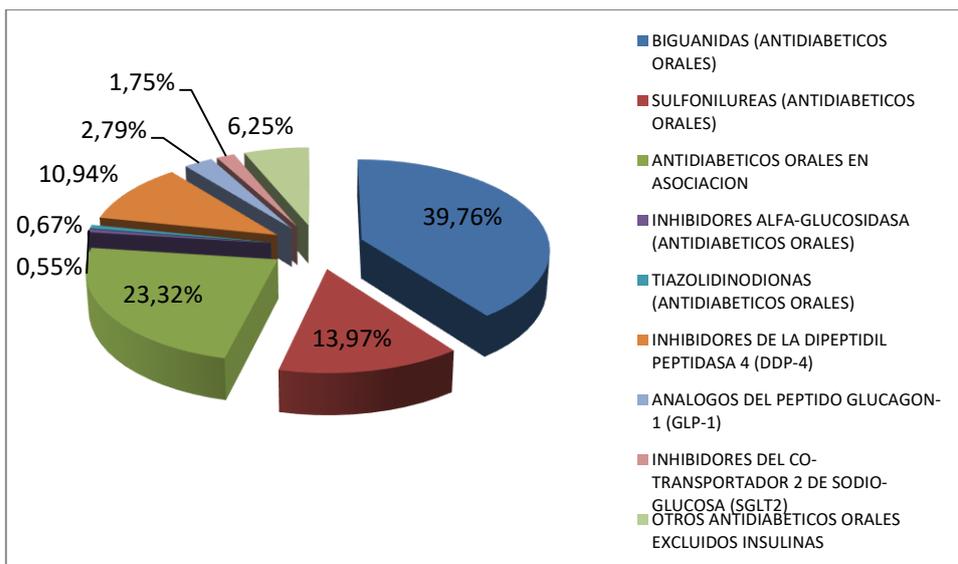


Gráfico 9: Porcentaje del consumo de los diferentes subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2015.

En el 2016 los datos encontrados con respecto a las insulinas fueron:

Las Insulinas más consumidas en 2016 fueron las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección, con una DDD de 70121,25, le siguen en consumo las Insulinas y análogos de acción intermedia + rápida para inyección con 43657,50 , las insulinas y análogos de acción rápida para inyección con 22650 y por último las insulinas y análogos de acción intermedia fueron las menos consumidas con una DDD de 4395 .(Gráfico 10).

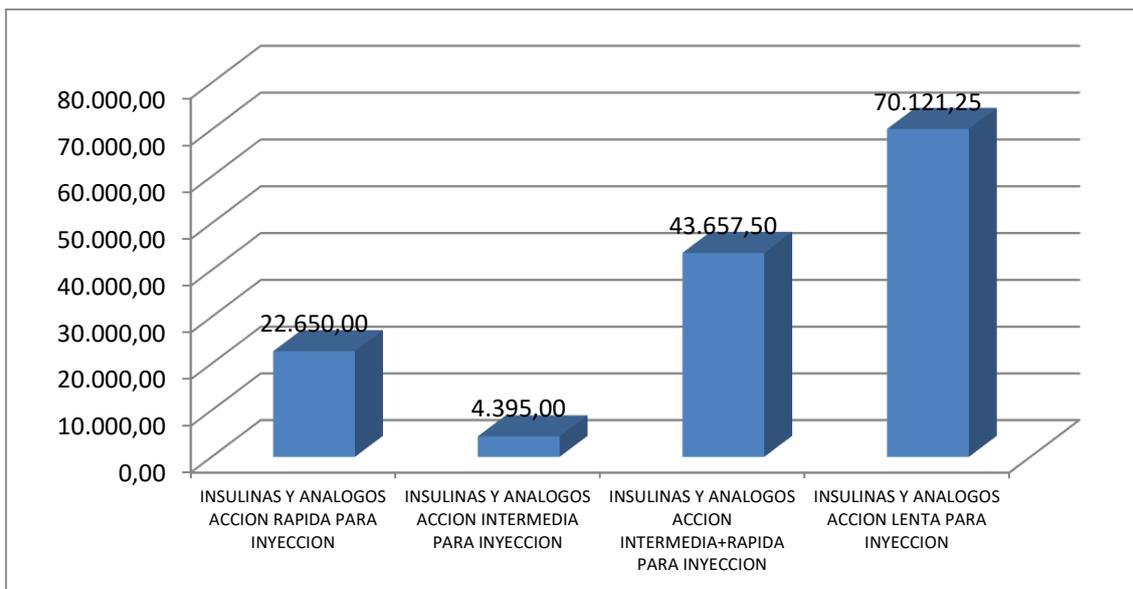


Gráfico 10: Dosis Diaria Definida (DDD) de insulinas en 2016.

Respecto al porcentaje:

Las Insulinas más consumidas en 2016 fueron las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección, con un 49,79%, le siguen en consumo las Insulinas y análogos de acción intermedia + rápida para inyección con 31% , las insulinas y análogos de acción rápida para inyección con un 16,08% y por último las insulinas y análogos de acción intermedia fueron las menos consumidas con un 3,12% (Gráfico 11).

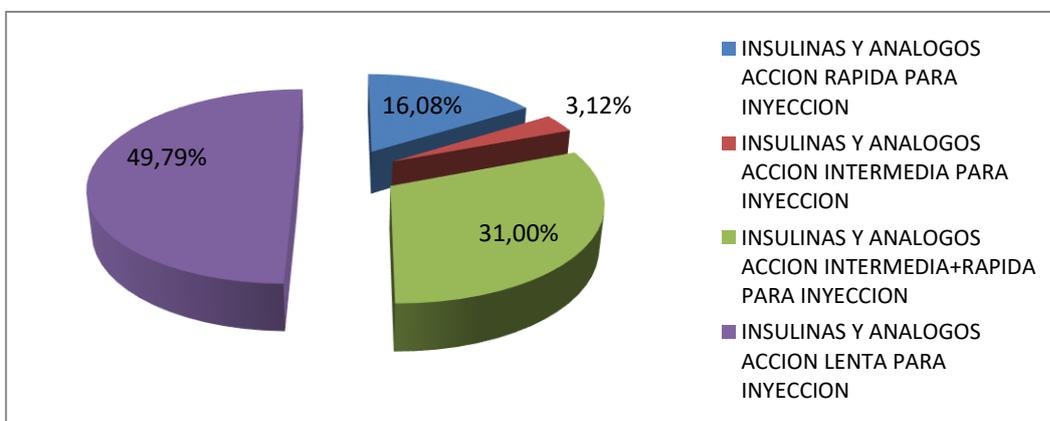


Gráfico 11: Porcentaje del consumo de insulinas en 2016.

En cuanto a los subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2016:

Empezando por las DDD, el subgrupo terapéutico más empleado fueron las Biguanidas con una DDD de 169931,65, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación (Metformina + un antidiabético oral), con 104472, las sulfonilureas con 50320, los IDDP-4 con 49334, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con 22642, los Análogos del GLP-1 con 16048,44, los Inhibidores del SGLT2 con 15595,96

las tiazolidinodionas con 2842 y por último , el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con 2141,77 . (Gráfico 12).

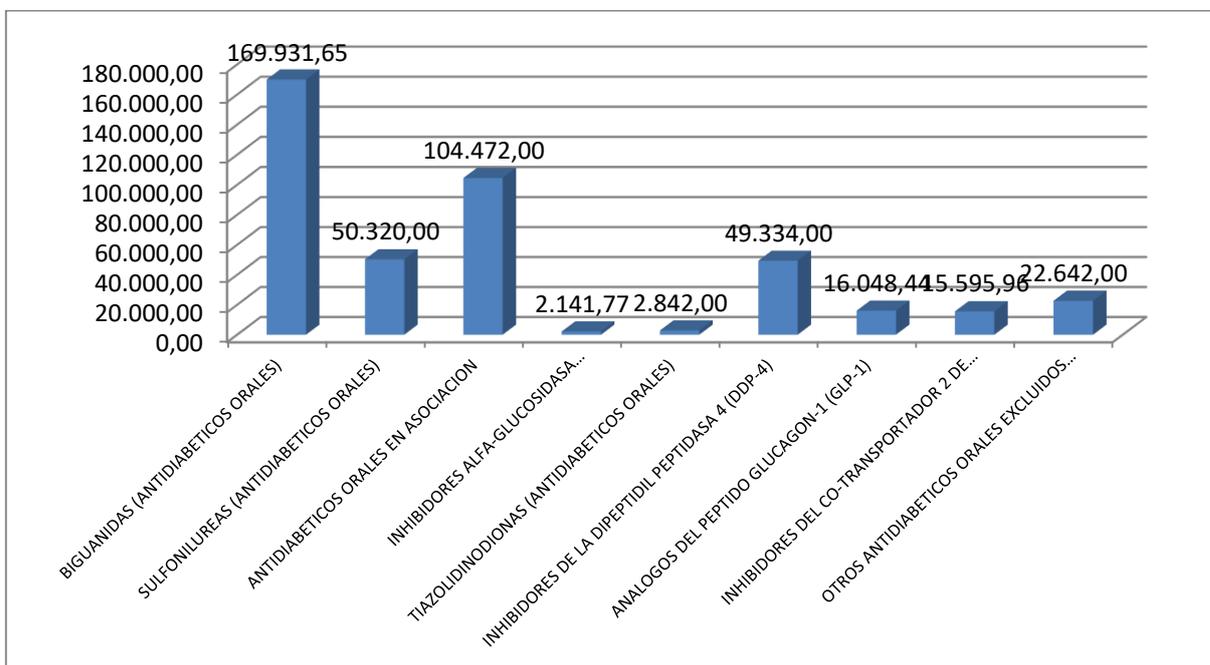


Gráfico 12: Dosis Diaria Definida (DDD) de los subgrupos de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2016

En porcentaje:

El grupo más consumido fue el de las Biguanidas con un 39,22%, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación, con un consumo del 24,11%, las sulfonilureas con un 11,61%, los IDDP-4 con 11,38%, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con un 5,23% , los Análogos del GLP-1 con un 3,70%, los Inhibidores del SGLT2 con un 3,60 %, las tiazolidinodionas con un 0,66% y por último , el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con un 0,49% (Gráfico 13).

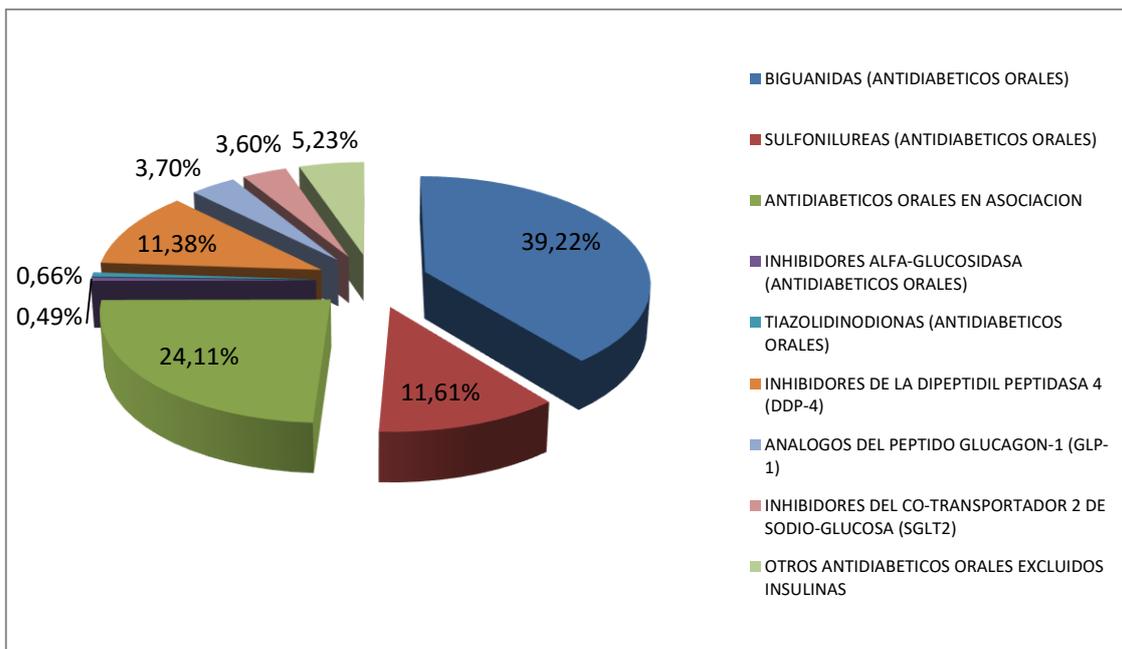


Gráfico 13: Porcentaje del consumo por subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2016.

En el año 2017, los datos obtenidos fueron:

Las Insulinas más consumidas en 2017 fueron las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección, con una DDD de 78952,50, le siguen en consumo las Insulinas y análogos de acción intermedia + rápida para inyección con 34695, las insulinas y análogos de acción rápida para inyección con 24225 y por último las insulinas y análogos de acción intermedia fueron las menos consumidas con una DDD de 2497,50 (Gráfico 14)

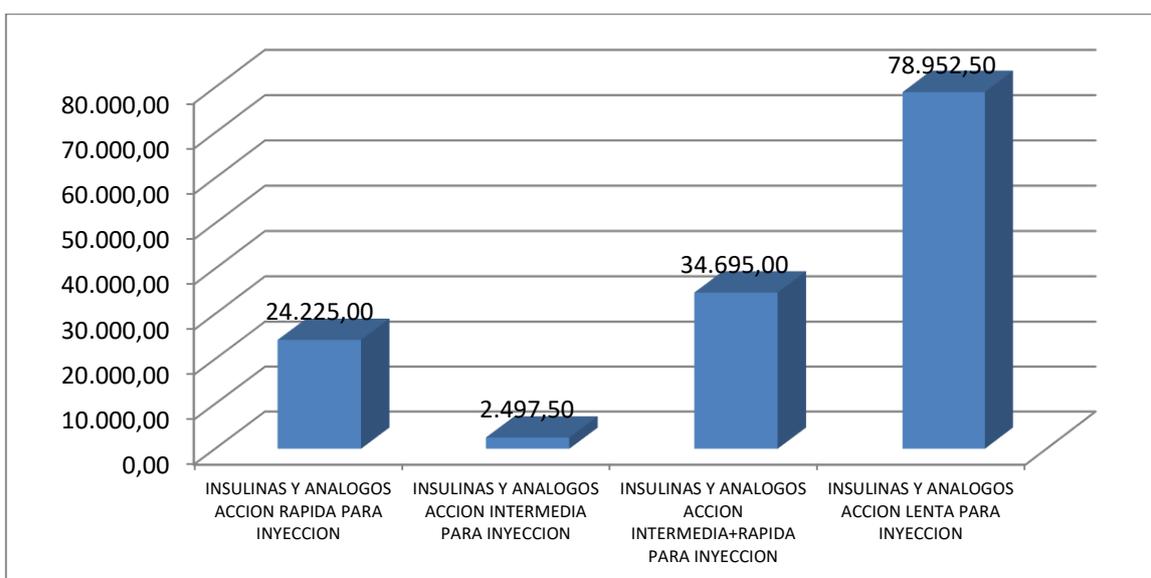


Gráfico 14: Dosis Diaria Definida (DDD) de insulinas en 2017.

Respecto al porcentaje:

Las Insulinas más consumidas en 2017 fueron las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección, con un 56,25%, le siguen en consumo las Insulinas y análogos de acción intermedia + rápida para inyección con 24,72% , las insulinas y análogos de acción rápida para inyección con un 17,26% y por último las insulinas y análogos de acción intermedia fueron las menos consumidas con un 1,78%. (Gráfico 15)

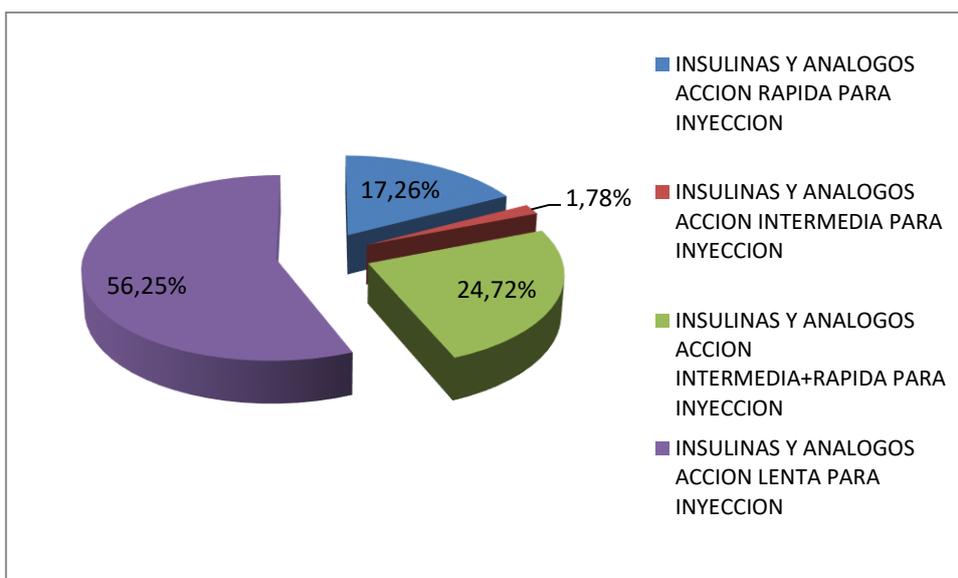


Gráfico 15: Porcentaje del consumo de insulinas en 2017.

En cuanto a los subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2017:

Empezando por las DDD, el subgrupo terapéutico más empleado fueron las Biguanidas con una DDD de 167680,75, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación con 117140, los IDDP-4 con 52136, las sulfonilureas con 38680, los Inhibidores del SGLT2 con 22448,34, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con 21124,50 , los Análogos del GLP-1 con 19588,72, las tiazolidinodionas con 3920 y por último , el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con 1881,77 . (Gráfico 16)

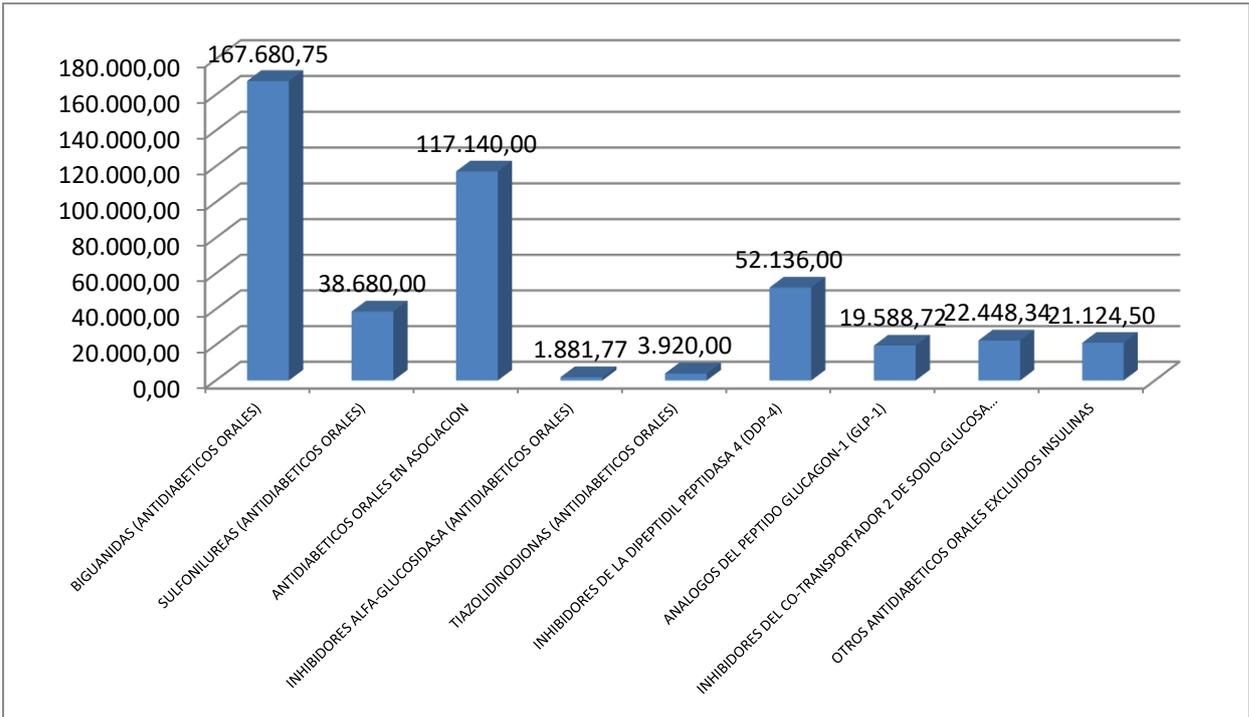


Gráfico 16: Dosis Diaria Definida (DDD) de los subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2017.

En porcentaje:

El grupo más consumido fueron las Biguanidas con un 37,71%, le siguen en consumo los Antidiabéticos orales en Asociación, con un consumo del 26,35%, IDDP-4 con 11,73%, las sulfonilureas con un 8,70%, los Inhibidores del SGLT2 con un 5,05%, otros antidiabéticos orales excluidas las insulinas con un 4,75%, los Análogos del GLP-1 con un 4,41%, las tiazolidinodionas con un 0,88% y por último, el grupo terapéutico menos empleado fueron los Inhibidores de la alfa-glucosidasa con un 0,42%. (Gráfico 17).

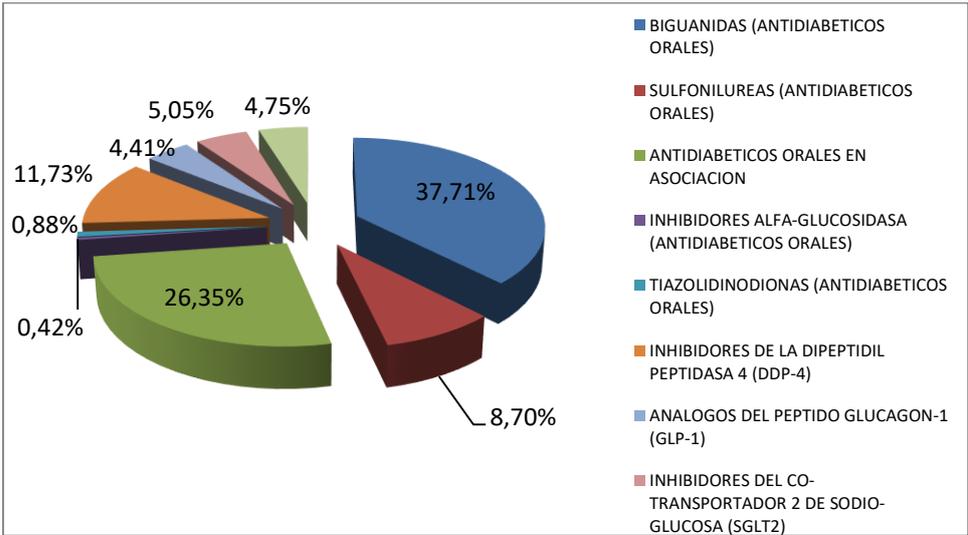


Gráfico 17: Porcentaje del consumo por subgrupos de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en 2017.

Atendiendo al consumo global de fármacos hipoglucemiantes por subgrupo terapéutico durante los años 2015 al 2017 se pudo observar:

El Principal subgrupo terapéutico fueron las Biguanidas con 502466,15 DDD, seguidas por los Antidiabéticos orales en asociación con 318294 DDD y las Insulinas de acción lenta para inyección con 216498,75 DDD. Otros fármacos que se emplearon con una frecuencia importante en este periodo de tiempo fueron los IDDP-4 con 146848 DDD y las Insulinas de acción intermedia + rápida para inyección con 126900 DDD. (Gráfico 18).

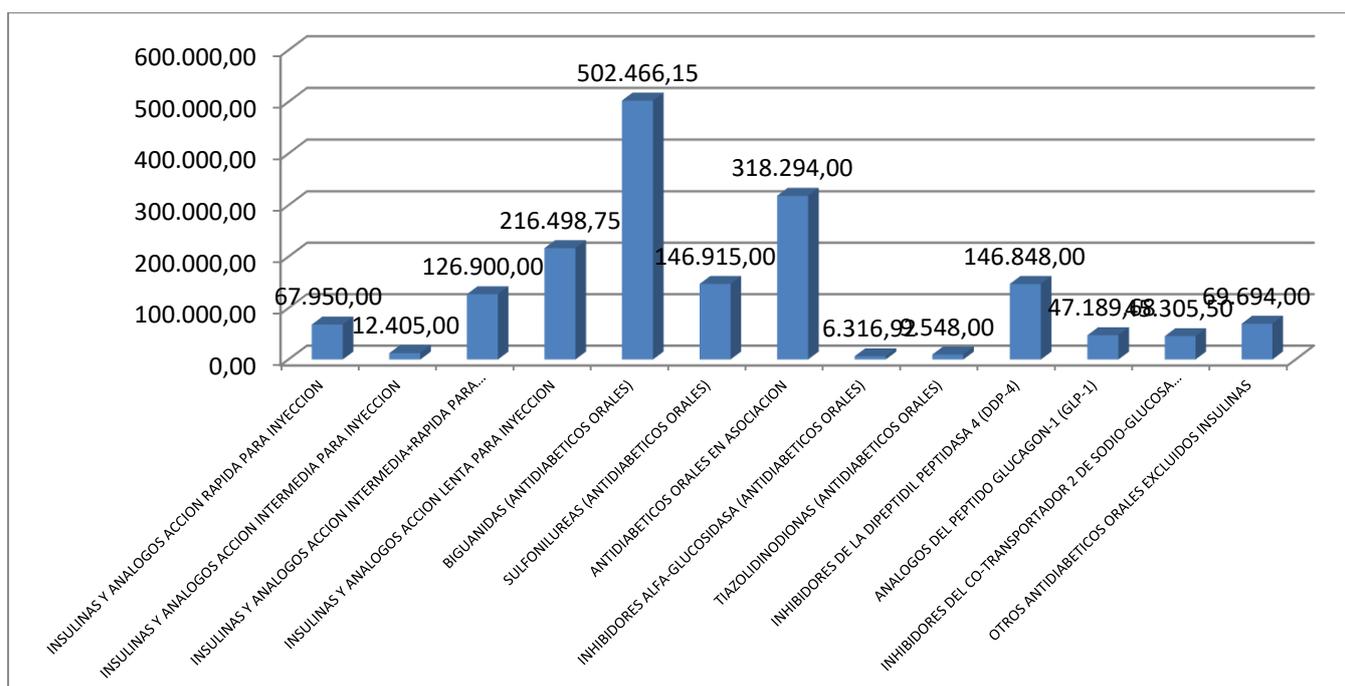


Gráfico 18: Consumo de fármacos hipoglucemiantes por subgrupo terapéutico en DDD desde 2015 a 2017

8.1.3 Posteriormente se analizaron los resultados comparativos de las prescripciones por Principio activo de los 3 años en los que se basan los datos del estudio.

Nombre_Principio_Activo	2015	2016	2017
INSULINA HUMANA ACCION RAPIDA	1.350,00	1.575,00	1.462,50
INSULINA LISPRO ACCION RAPIDA	4.687,50	5.887,50	8.175,00
INSULINA ASPARTA ACCION RAPIDA	9.112,50	9.637,50	9.300,00
INSULINA GLULISINA	5.925,00	5.550,00	5.287,50
INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	4.500,00	3.982,50	2.497,50
INSULINA LISPRO ACCION INTERMEDIA	1.012,50	412,50	
INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	3.472,50	2.707,50	2.145,00
INSULINA LISPRO ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	19.612,50	18.375,00	15.937,50
INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	25.462,50	22.575,00	16.612,50
INSULINA GLARGINA	51.900,00	54.521,25	62.602,50
INSULINA DETEMIR	15.525,00	12.787,50	8.512,50
INSULINA DEGLUDEC		2.812,50	7.837,50
METFORMINA	164.853,75	169.931,65	167.680,75
GLIBENCLAMIDA	4.265,00	3.550,00	2.350,00
GLIPIZIDA	400,00	450,00	450,00
GLICLAZIDA	21.180,00	18.720,00	14.790,00
GLIMEPIRIDA	32.070,00	27.600,00	21.090,00
METFORMINA + PIOGLITAZONA	3.220,00	3.052,00	2.576,00
GLIMEPIRIDA + PIOGLITAZONA	728,00	756,00	364,00
METFORMINA + SITAGLIPTINA	29.316,00	30.688,00	31.668,00
METFORMINA + VILDAGLIPTINA	58.950,00	58.920,00	59.010,00
PIOGLITAZONA + ALOGLIPTINA	28,00	532,00	1.064,00
METFORMINA + SAXAGLIPTINA	672,00	672,00	588,00
METFORMINA + LINAGLIPTINA	2.760,00	3.720,00	4.230,00
METFORMINA + ALOGLIPTINA		280,00	672,00
METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA	1.008,00	3.752,00	8.568,00
METFORMINA + CANAGLIFLOZINA		690,00	1.380,00
METFORMINA + EMPAGLIFOZINA		1.410,00	7.020,00
ACARBOSA	2.073,38	1.951,77	1.821,77
MIGLITOL	220,00	190,00	60,00
PIOGLITAZONA	2.786,00	2.842,00	3.920,00
SITAGLIPTINA	17.556,00	19.068,00	16.954,00
VILDAGLIPTINA	9.534,00	10.640,00	10.430,00
SAXAGLIPTINA	3.108,00	2.436,00	1.792,00
ALOGLIPTINA			280,00
LINAGLIPTINA	15.180,00	17.190,00	22.680,00
EXENATIDA	1.948,52	2.874,19	2.988,47
LIRAGLUTIDA	8.610,00	9.900,00	10.050,00
LIXISENATIDA	994,00	1.043,00	644,00
DULAGLUTIDA		2.231,25	5.906,25
DAPAGLIFLOZINA	6.132,00	11.452,00	14.756,00
CANAGLIFLOZINA	615,00	1.350,00	1.530,00
EMPAGLIFLOZINA	514,20	2.793,96	6.162,34
GOMA GUAR		19,00	57,00
REPAGLINIDA	25.717,50	22.455,00	20.857,50
NATEGLINIDA	210,00	168,00	210,00
Total general	557.209,35	574.151,57	584.970,08

Tabla 2: Consumo de Fármacos hipoglucemiantes por Principio activo en DDD desde 2015 a 2017

En 2015 se pudo apreciar :

El fármaco que mayor DDD se pautó en el C.S. Almozara durante el 2015 fue la Metformina con 164853,75 con una diferencia muy importante respecto al segundo, que fue la asociación entre Metformina + Vildagliptina con 58950 DDD, en tercer lugar encontramos a la insulina Glargina con 51900 DDD, con una frecuencia menor de prescripción podemos encontrar fármacos como la glimepirida 32070DDD o la Metformina + Sitagliptina con 29316 DDD. (Gráfico 19).

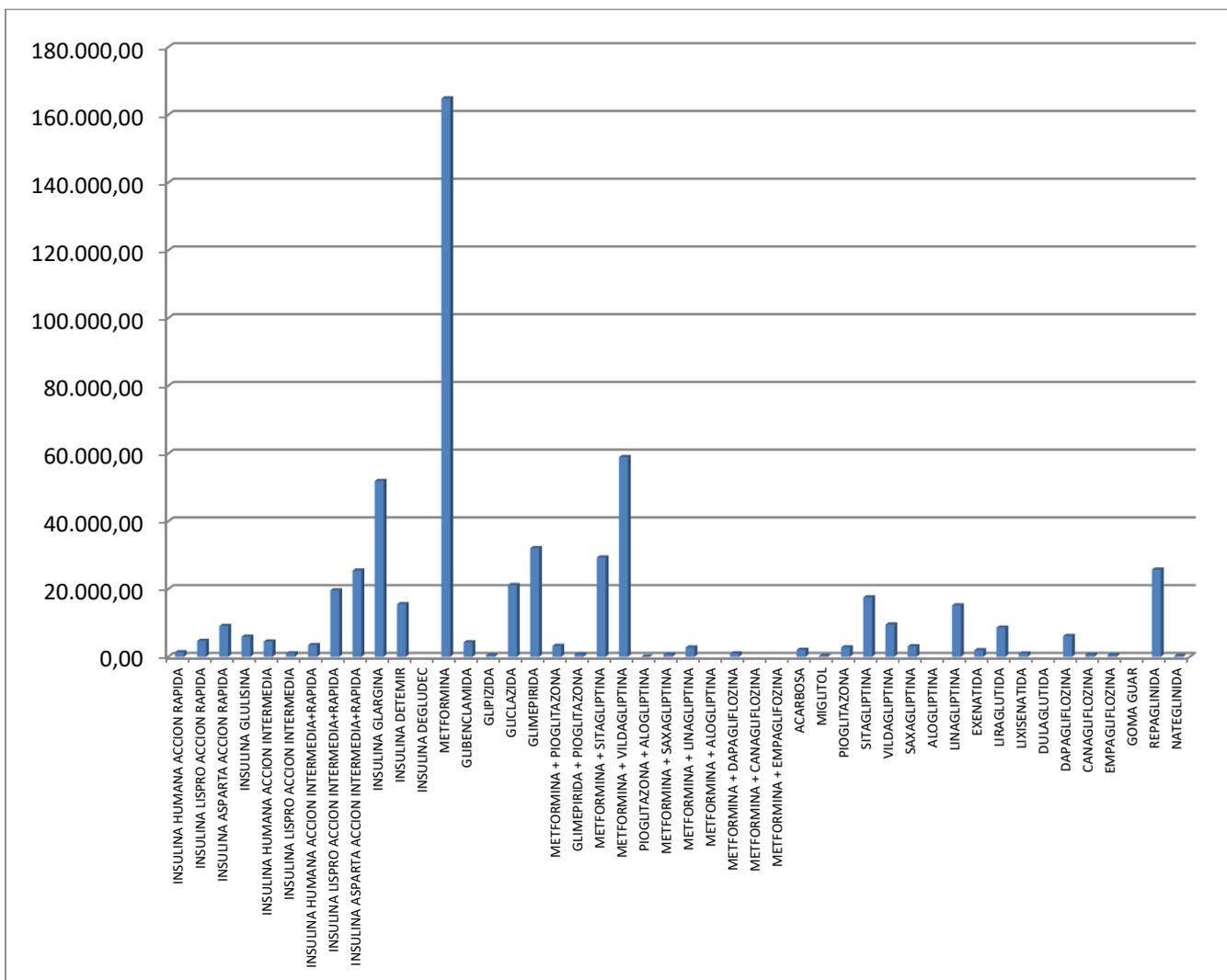


Gráfico 19: Consumo de fármacos hipoglucemiantes en DDD por Principio activo en 2015

En 2016:

Se puede observar cómo el principal principio activo prescrito en el año 2016 fue la Metformina con 169931,65 DDD, en segundo lugar encontramos la asociación entre Metformina y Vildagliptina con 58920 DDD, en tercer lugar se encuentra la Insulina Glargina con 54521,25 DDD. Otros fármacos que también se emplean en este C.S. son por ejemplo la asociación de Metformina + Sitagliptina con 30688, la Glimepirida con 27600 DDD o la Insulina Lispro de acción intermedia + rápida. (Gráfico 20).

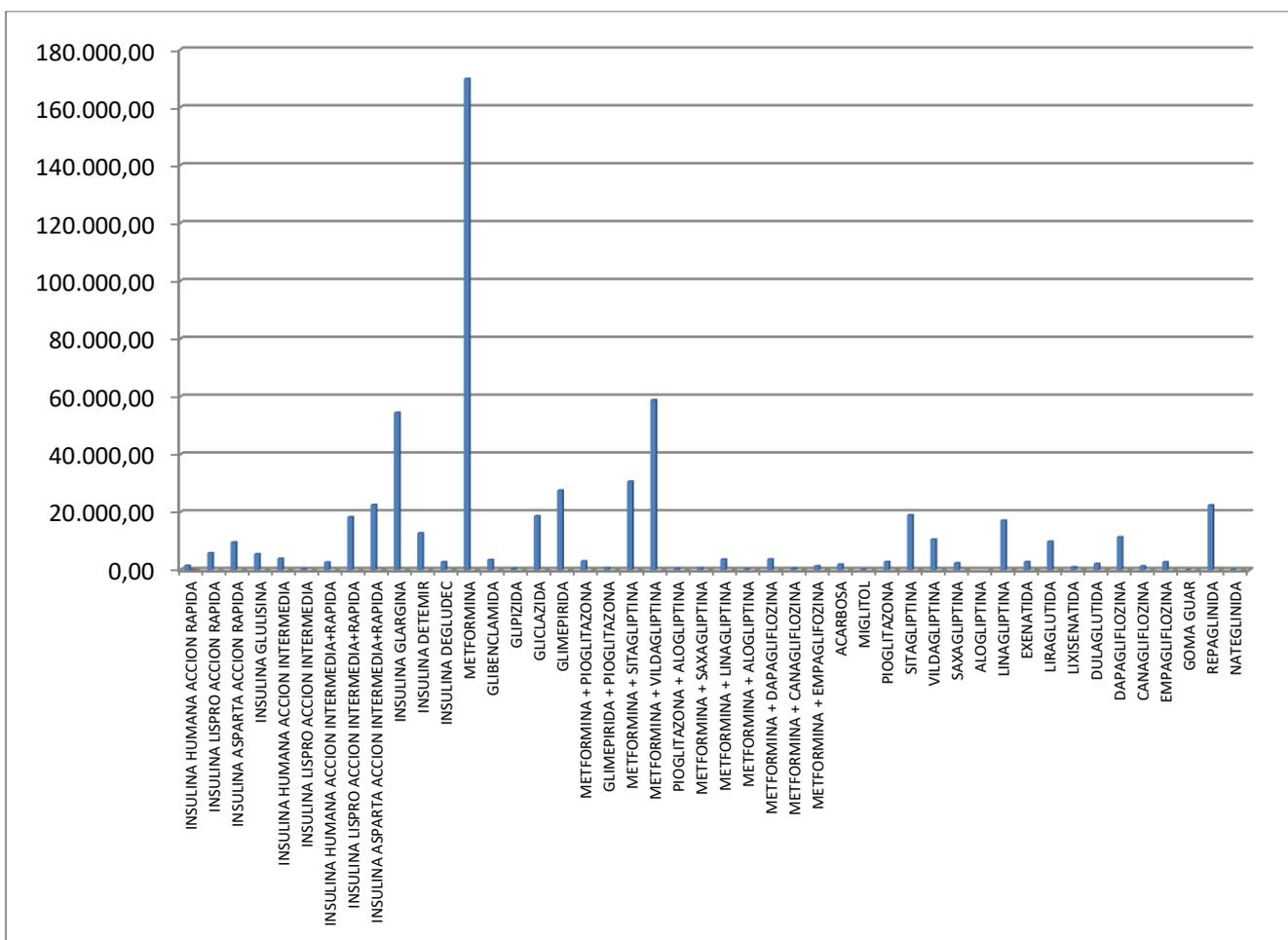


Gráfico 20: Consumo de fármacos hipoglucemiantes en DDD por Principio activo en 2016

En 2017:

El principal principio activo prescrito fue la Metformina con 167680,75 DDD, seguida por la Insulina Glargina con 62625,50 DDD y de la Asociación de Metformina con Vildagliptina con 59010 DDD, otros fármacos que se emplearon con una frecuencia importante en este periodo de tiempo también fueron la Asociación de Metformina + Sitagliptina, la Linagliptina con 22680DDD o la Glimepirida con 21090 DDD. (Gráfico 21).

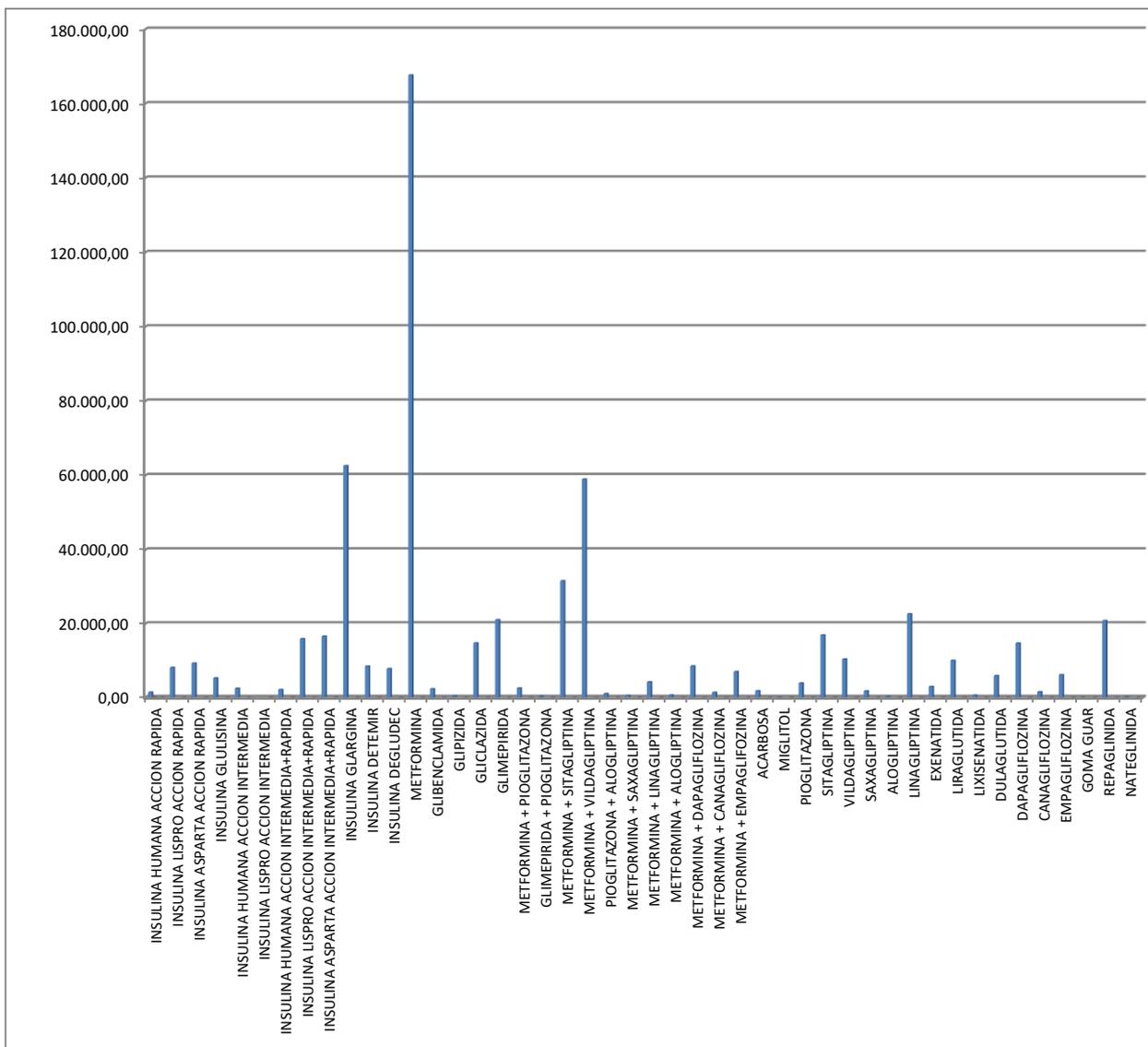


Gráfico 21: Consumo de fármacos hipoglucemiantes en DDD por Principio activo en 2017

Atendiendo al consumo global de fármacos hipoglucemiantes por principio activo durante los años 2015 al 2017 se pudo observar:

El principal principio activo que se prescribió fue la Metformina con 502466,15 DDD, le sigue la asociación de Metformina con Vildagliptina con 176880 DDD, Insulina Glargina con 169023,75 DDD y otros fármacos que se emplearon con una frecuencia importante en este periodo de tiempo fueron la asociación de Metformina con Sitagliptina con 91672 DDD y Glimepirida con 80760 DDD. (Gráfico 22).

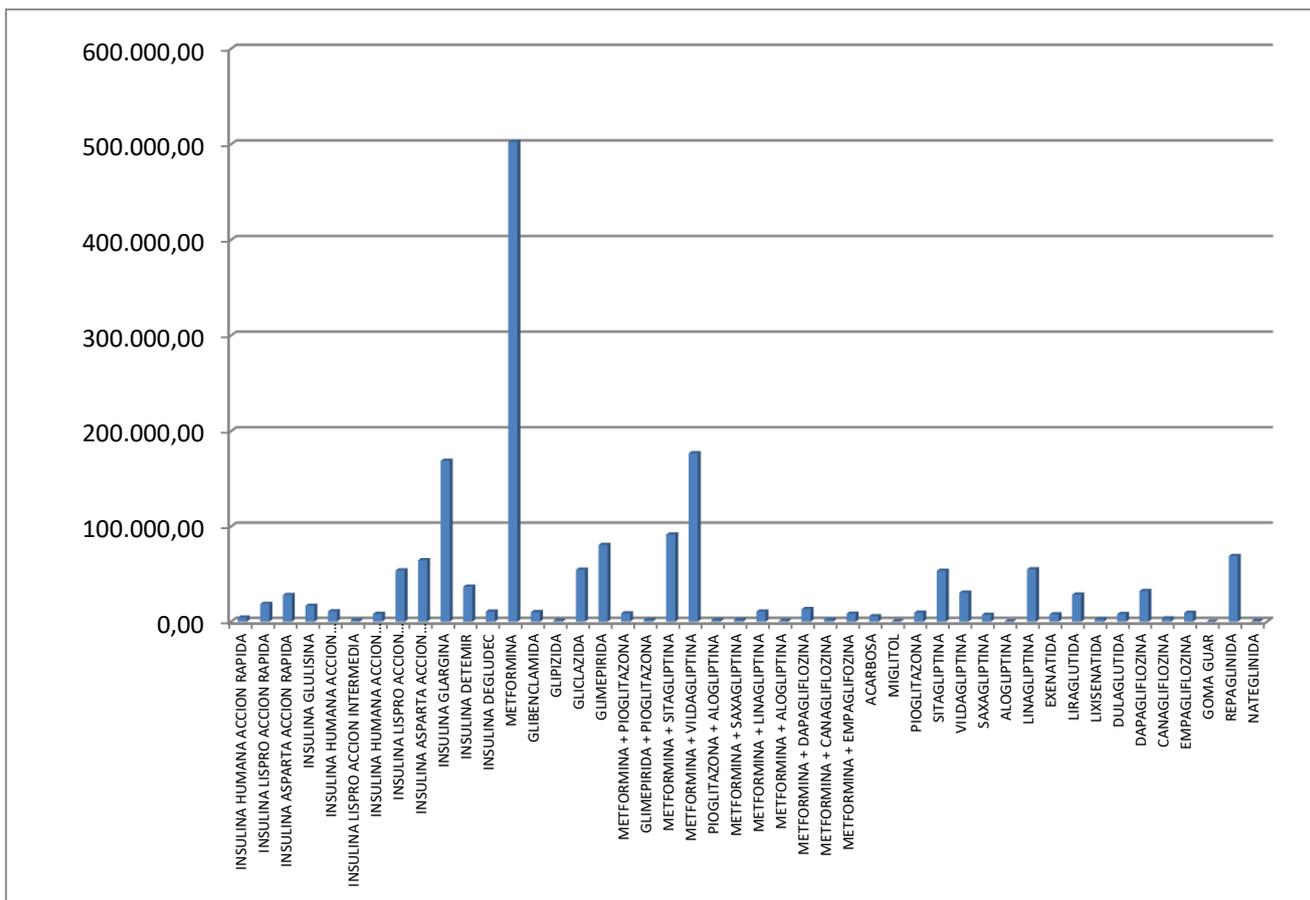


Gráfico 22 Cosumo de fármacos hipoglucemiantes por principio activo en DDD desde 2015 a 2017

8.2 COSTES FARMACOLÓGICOS:

Respecto al coste farmacológico en el tratamiento de esta patología, se pudo observar una tendencia creciente a lo largo del periodo de tiempo, en 2015 se invirtieron 550648,62€, posteriormente en 2016 fueron 603845,28€ y en 2017 finalmente se gastaron 648961,63€. (Gráfico 23).

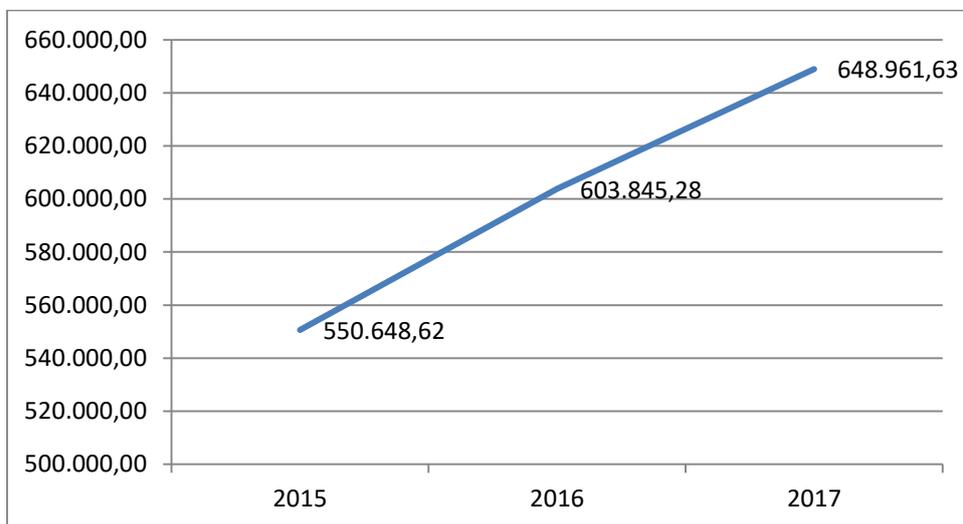


Gráfico 23: Comparación del coste anual de los fármacos hipoglucemiantes desde 2015-2017

En 2015 se pudo observar:

El fármaco que supuso el principal desembolso económico fueron los Antidiabéticos orales en asociación con un 32,98%, seguidos por las Insulinas y Análogos de acción lenta para inyección con un 21,94% y por los IDDP-4 con un 14,18%, sumando entre los 3 casi un 70% (69,1%) del dinero invertido para el control glucémico. (Gráfico 24)

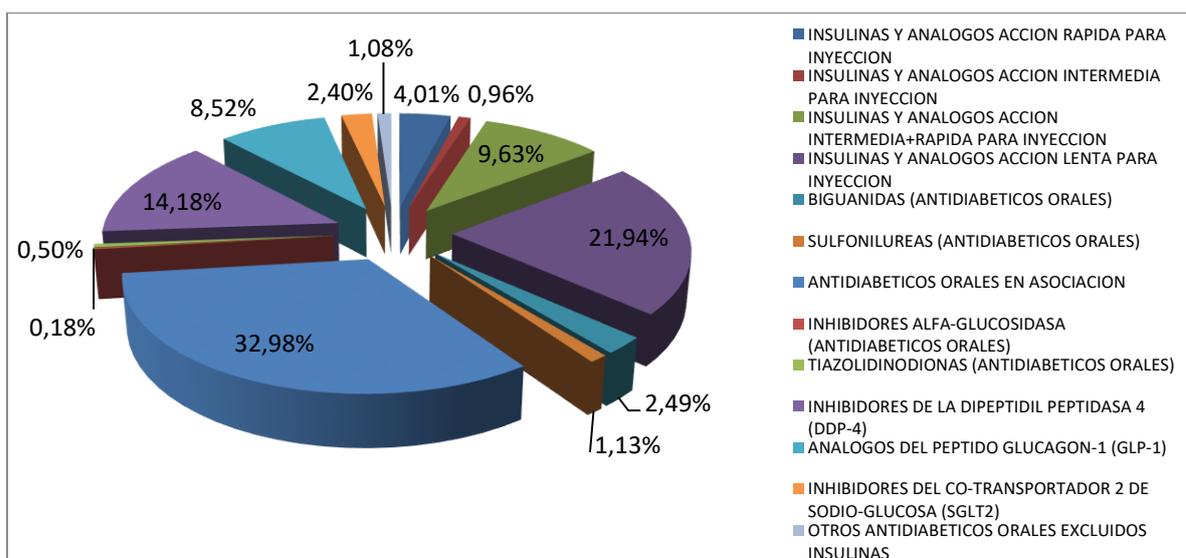


Gráfico 24: Porcentaje del coste de cada subgrupo terapéutico hipoglucemiante en 2015.

En 2016:

El principal subgrupo terapéutico protagonista en el 2016 fueron los Antidiabéticos Orales en asociación con un 32,64%, seguidos de las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección con un 19,93% y de los IDPP-4 con un 14,29%, sumando entre los 3 aproximadamente las dos terceras partes (66,86%) del total del coste de los hipoglucemiantes de 2016. (Gráfico 25)

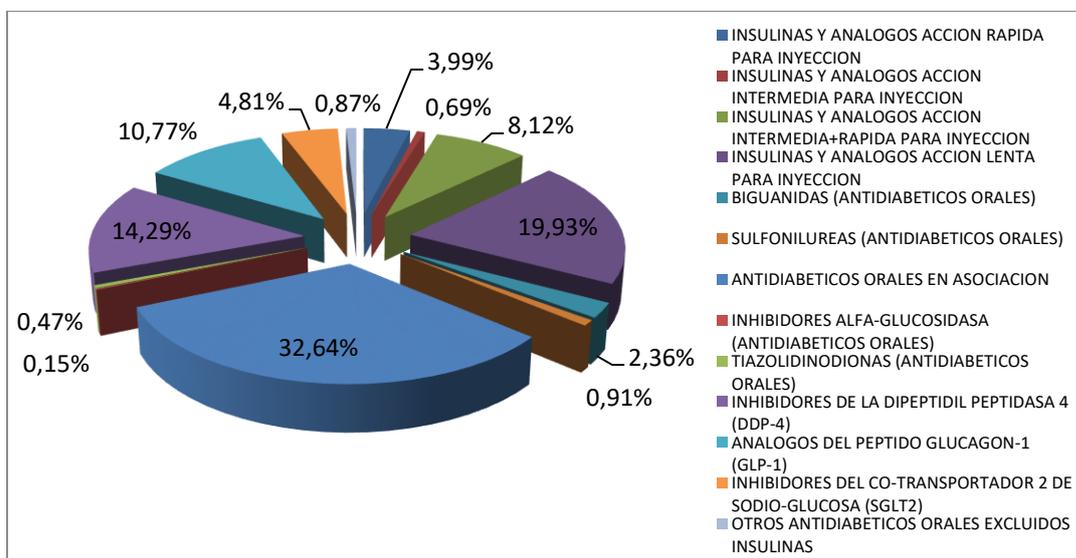


Gráfico 25: Porcentaje del coste de cada subgrupo terapéutico hipoglucemiante en 2016

En 2017:

Se encontró en este año a los Antidiabéticos orales en asociación en el primer puesto respecto al dinero invertido con un 33,77%, seguidos por las Insulinas y análogos de acción lenta para inyección con un 19,01% y por los IDPP 4 con un 14,07% , podemos observar que en este año incrementó el consumo de los GLP-1 hasta el 12,12%, sumando entre los 4 un 78,97% del total del gasto sanitario en este tipo de fármacos y de los ISGLT2 con un 6.34%. (Gráfico26).

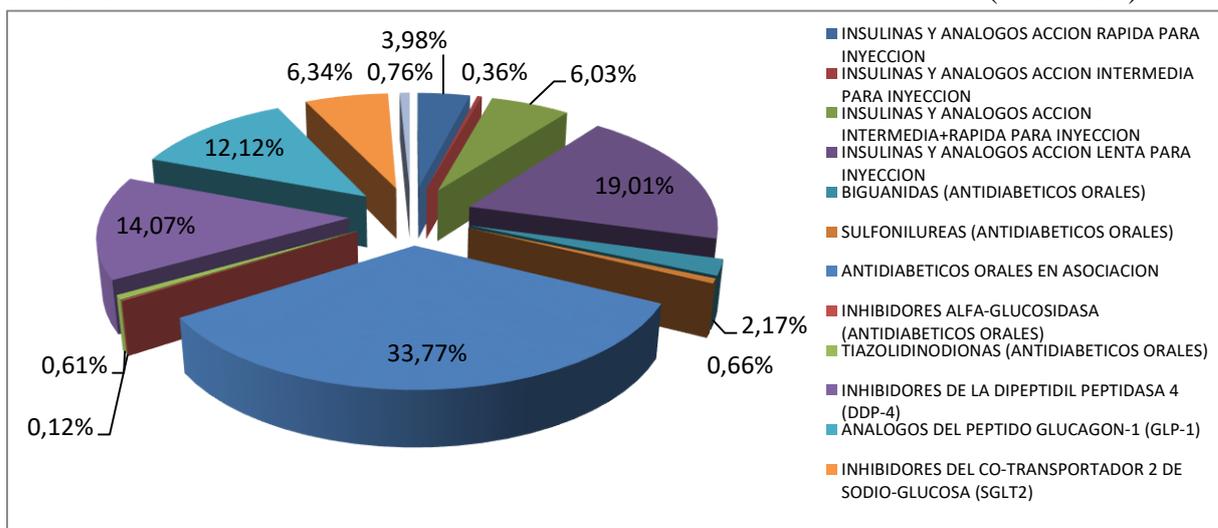


Gráfico 26: Porcentaje del coste de cada subgrupo terapéutico hipoglucemiante en 2017

Para facilitar la comparación de forma global durante los tres años del estudio se realizó el cálculo porcentual del coste de cada subgrupo terapéutico hipoglucemiante durante esos tres años. Como se pudo apreciar, el subgrupo mayoritario fueron los Antidiabéticos orales en asociación con un 33,15%, seguidos por las Insulinas y análogos de acción lenta con un 20,21% , en tercer lugar encontramos a los IDPP-4 con un 14,18% y junto con los Análogos del GLP-1, que alcanzan un total del 10,57%, se encuentra que estos 4 subgrupos terapéuticos alcanzan un total del 78,11% del gasto sanitario invertido en fármacos hipoglucemiantes. (Gráfico 27).

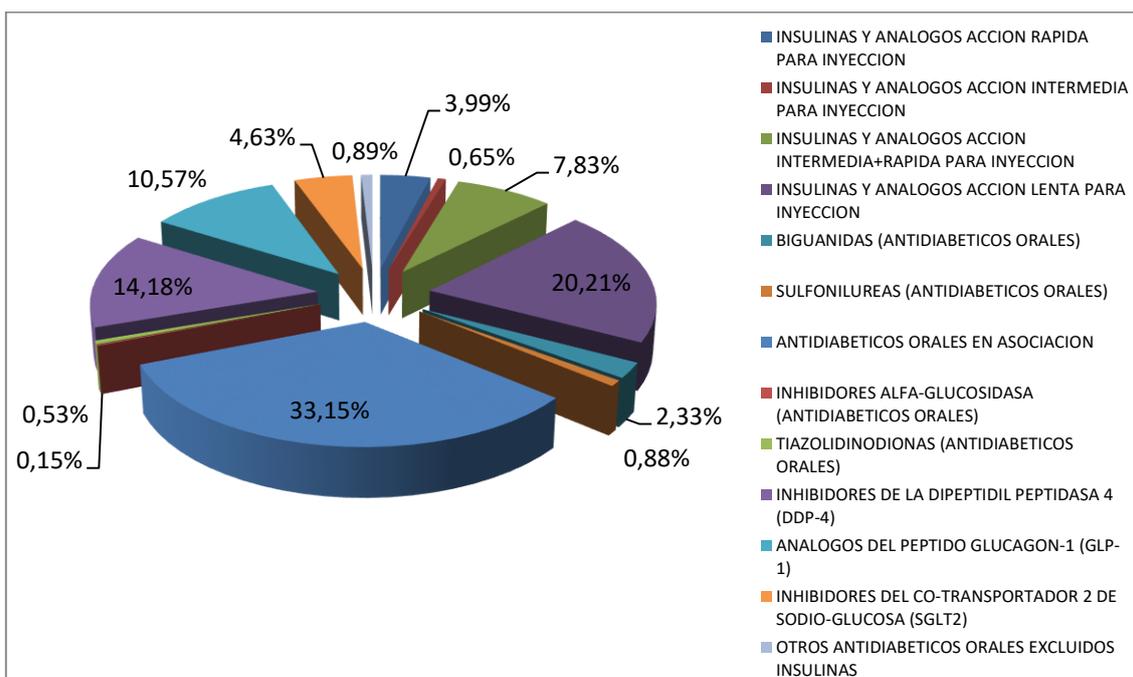


Gráfico 27: Porcentaje del coste de cada subgrupo terapéutico hipoglucemiante durante los 3 años del estudio

El estudio del gasto por principio activo durante los 3 años mostró que la asociación entre Metformina y Vildagliptina con un 18,61% del gasto fue el principal principio terapéutico en el que más cantidad monetaria se, seguida de cerca por la Insulina Detemir (Insulina de acción lenta) con un 15,21% y en tercer lugar se encuentra a la Asociación entre Metformina y Sitagliptina con un 9,62%. Estos tres principios terapéuticos, que se encontraron separados del resto por una notable diferencia, acumularon entre ellos un total del 43,44% del gasto sanitario invertido en hipoglucemiantes. (Gráfico 28).

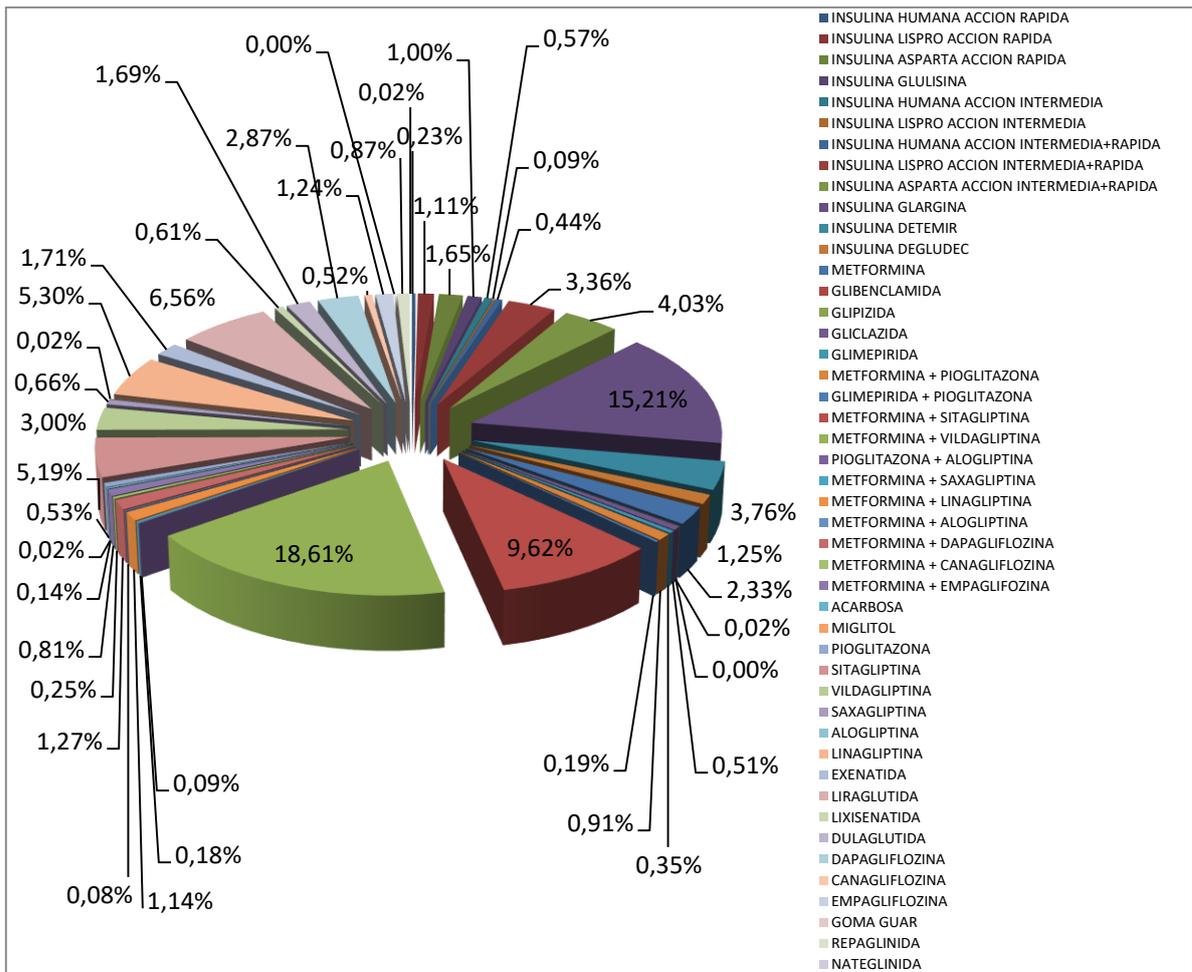


Gráfico 28: Porcentaje del coste por principio activo de fármacos hipoglucemiantes con respecto al global durante los 3 años del estudio

9. DISCUSIÓN:

Con acuerdo al objetivo general de este estudio, se analizaron los datos de prescripción de fármacos hipoglucemiantes en los pacientes del Centro de Salud Almozara entre 2015 y 2017 y del coste económico derivado.

Los datos sacaron a la luz una visión concreta del perfil prescriptor de hipoglucemiantes en este Área básica de salud, así como del coste farmacológico. Debiéndose considerar esta información de gran utilidad para la concienciación sobre el adecuado tratamiento y control de la diabetes así como sobre el gasto económico que conlleva la prescripción farmacológica. Así mismo puede resultar relevante para los intereses de la salud pública, dado que la diabetes es un foco importante de atención en el que se destinan una gran cantidad de recursos y esfuerzos, debido al enorme impacto sanitario y socioeconómico que tiene en nuestra sociedad.

Para este estudio se obtuvieron datos sobre el resumen de prescripciones durante 3 años consecutivos.

Respecto al consumo de Antidiabéticos, se debe remarcar que dentro de los dos grandes grupos terapéuticos el más prescrito durante los años 2015, 2016 y 2017 fue el de los Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos con un porcentaje que va en aumento desde 2015 con un 74,42%, en 2016 fue del 75,47% y finalmente en 2017 terminó siendo del 76%, lo que implicó una reducción en el consumo de Insulinas, que se redujo a un 24%. Pudiendo concluir que la razón entre el consumo de Fármacos hipoglucemiantes no insulínicos respecto al de insulinas es de aproximadamente un 3:1 en este Centro de Salud, relación que se presenta también si se estudia el consumo de medicamentos antidiabéticos en España en los últimos años (35).

Atendiendo al consumo de antidiabéticos por Subgrupos terapéuticos, respecto a las insulinas: Se evidencia que estos fármacos son necesarios en prácticamente una quinta parte de los pacientes con DM2. Utilizándose cuando el control metabólico se encuentra alterado por procesos intercurrentes, procedimientos diagnósticos o terapéuticos o cuando es preciso intensificar el tratamiento en combinación con otros Antidiabéticos en la evolución avanzada de la enfermedad. En la DM1 se puede emplear en monoterapia. Por otra parte, existen múltiples barreras para el inicio de la insulinización como el riesgo hipoglucémico, incremento del peso, la necesidad de administración parenteral o la necesidad de un intenso programa educativo entre otras. (30) En el estudio, las insulinas que mayor consumo presentaron fueron las Insulinas y Análogos de acción lenta para inyección, las cuales en 2015 representaron un 47,30% con una DDD de 67425, prosiguiendo en 2016 con un incremento de su % de prescripción hasta un 49,79% con una DDD de 70121,25 y finalmente alcanzando un 56,25% y una DDD de 78952,50, pudiéndose con estos datos afirmar que fue el subgrupo terapéutico de mayor peso dentro de las insulinas, con una razón de prescripción de un 2:1 con respecto al resto de insulinas, debido a que la utilización inicial de un análogo basal parece ser más recomendable por su menor riesgo de hipoglucemias ya que buscan simular el patrón basal cubriendo los requerimientos continuos de insulina entre las comidas. Respecto al resto de insulinas, la que mayor fuerza perdió fueron las insulinas y análogos de acción intermedia+ rápida, con una proporción que disminuyó aproximadamente un 10% (desde un 34,05% en 2015, hasta un 24,72% en 2017), también fue perdiendo peso la insulina que clásicamente fue siempre la menos consumida, las insulinas y análogos de acción intermedia para

inyección, con un consumo decreciente desde 2015 con un 3,78% hasta un 1,78% en 2017. Por último se considera reseñable el hecho de comentar que también fueron ganando poder en esta lucha por la mayor prescripción las Insulinas y análogos de acción rápida, cuyo consumo se incrementó desde un 14,78% en 2015 hasta un 17,26% en 2017. Estos datos son coincidentes con las recomendaciones de la AACE/ACE 2018 (13), ADA 2018 (30) sobre el manejo de la diabetes, que sugiere el inicio del tratamiento con insulinas de acción lenta y en el caso de ser necesario su asociación con dosis de insulina bolo basal, refutadas por el “Documento de consenso para la insulinización en Diabetes Mellitus tipo 2 de la redGDPS 2017” (31).

En cuanto al consumo de Hipoglucemiantes no insulínicos, se pudo observar que el subgrupo terapéutico más empleado fueron las Biguanidas, con un consumo en 2015 del 39,76% y una DDD de 164853,75 ,cuya DDD incrementó levemente su nivel en 2016 con 169931,65DDD, aunque respecto al peso comparado con respecto al resto, observándose una leve caída con un porcentaje del 39,22%, para finalmente acabar descendiendo algo más en 2017, con un porcentaje de consumo del 37,71% y 167680,75DDD. Señalar que las Biguanidas se consideran el fármaco de primera elección ante un paciente diabético tipo 2, solas o en combinación con otros fármacos antidiabéticos, atendiendo a las características de la enfermedad, al diagnóstico y su evolución. Lo que pudo influir en la discreta disminución de su uso en favor de la utilización de los Antidiabéticos Orales en asociación al ser necesario añadir otro fármaco para aumentar la potencia terapéutica y conseguir cumplir los objetivos que marcan las guías de práctica clínica de la ADA (30).

El segundo paso en el escalón terapéutico, si las biguanidas no son suficientemente efectivas, son los Antidiabéticos orales en asociación, en consecuencia, han surgido fármacos que en una sola presentación nos aportan las biguanidas asociadas a otros fármacos antidiabéticos, lo que facilita la adherencia terapéutica , la disminución del número de errores en la toma del fármaco y la efectividad del tratamiento. Según la OMS, las intervenciones dirigidas a aumentar la adherencia terapéutica pueden tener un mayor impacto sobre la salud de la población que el desarrollo de nuevas terapias (36). Es por ello que fueron el segundo subgrupo terapéutico más empleado, con una prescripción creciente desde 2015 que se encontraba en un 23,32% con 96682 DDD, hasta un 26,35% y 117140 DDD en 2017, datos comparables con el Análisis del uso de antidiabéticos que se realizó en el estudio: “Variabilidad en el manejo de la Diabetes en Aragón”(6).

Destacar la pérdida de peso de las sulfonilureas, fármacos que en 2015 y 2016 se encontraban en el tercer puesto respecto al número de prescripciones, comenzando a perder peso por esas fechas y que en 2017 descendieron al cuarto puesto, aunque parece que la tendencia de estos fármacos implicará que sigan descendiendo puestos en esta clasificación debido a las novedades farmacológicas que están cobrando fuerza en estos últimos años y se implementarán más en el futuro y cuyos efectos adversos son menos frecuentes, de entre ellos, el más destacable y peligroso que se podría evitar son las hipoglucemias producidas por las sulfonilureas. En 2015 presentaron un 13,97% con 57915 DDD, en 2016 un 11,61% con 50320 DDD y por último su mayor descenso fue en 2017 donde encontramos una disminución hasta el 8,70% con 38680 DDD, datos que

concuerdan con la tendencia histórica de prescripciones de las Sulfonilureas presentada por el Informe de “Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014 del Ministerio de Sanidad” (35). Asimismo concuerdan con los datos encontrado con el estudio VPM en Aragón (6).

Tres subgrupos terapéuticos que fueron incrementando su poder en esta clasificación con el paso del tiempo, debido a su mayor conocimiento y manejo, ya que estos fármacos salieron posteriormente al mercado con respecto a las sulfonilureas, fueron los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), los análogos del péptido glucagón (arGLP-1) y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2).

Dentro de estos 3 fármacos, el IDPP-4 ha sido desde 2015 el que mayor relevancia ha tenido, debido a que era el 4º más prescrito con un 10,94% y 45378 DDD, cuya importancia fue en aumento, en 2016 con un 11,38% y 49334 DDD, hasta 2017 donde finalmente superó en número de prescripciones a las sulfonilureas con un 11,73% y 52136 DDD debido a su mejor control hipoglucemiante, evitando las temidas hipoglucemias y con ello el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, la posibilidad de traumatismos secundarios a la disminución del nivel de conciencia y a su efecto neutro sobre el peso (las sulfonilureas lo incrementan), a lo que se añade una mejor adherencia terapéutica, disminuyendo los costes sanitarios como expone la evidencia científica disponible (37) . Existen estudios sobre la seguridad cardiovascular de estos fármacos, como el "estudio TECOS" (Sitagliptina) , el "estudio CAROLINA" (Linagliptina) entre otros(38).

Posteriormente encontramos a los Análogos del receptor GLP-1 que ocuparon en 2015 y 2016 el 6º puesto, con una frecuencia en 2015 del 2,79% y 11552,52DDD y en el 2016 de 3,7% y 16048,44DDD, finalmente en 2017 fueron superados por los Inhibidores SGLT2, siendo relegados al 7º puesto, con un 4,41% y 19588,72 DDD . Los ISGLT2 salieron al mercado con posterioridad a estos y han demostrado por sus características y resultados que van a seguir sufriendo una progresión ascendente mayor que los arGLP-1, y ocupando finalmente en 2017 el 5º puesto, aunque por las tendencias actuales de prescripción, ambos fármacos seguirán cobrando importancia y aumentando sus tasas de prescripción. Coincidiendo con los resultados obtenidos sobre el análisis de los antidiabéticos en el estudio realizado en Aragón en 2017(6). Los arGLP-1 favorecen la pérdida de peso, la mejora del control glucémico, descenso de la presión arterial y algunos tienen una administración semanal, cuando se asocian a la insulina, disminuyen las hipoglucemias, el aumento del peso y reduce las dosis de insulina necesarias. (39) Se aconseja como segundo escalón en la obesidad grado 2 y la enfermedad cardiovascular establecida. Entre los estudios sobre seguridad cardiovascular encontramos el “Estudio LEADER” sobre la Liraglutida. (38).

Respecto a la frecuencia de prescripción de los iSGLT2, se encontró un incremento progresivo en 3 años, en 2015 un 1,75% y 7261,20 DDD, en 2016 un 3,6% y 15595,96 DDD y finalmente en 2017, superó a los Análogos del GLP-1 5,05% y 22448,34 DDD. Entre los beneficios que aportan los iSGLT2 encontramos un efecto reductor de la glucemia independiente de la insulina, de la resistencia a esta o del nivel de la función de

las Células beta pancreáticas, siendo eficaces en cualquier etapa de la DM2, sin embargo, esta eficacia depende de la función renal, pudiéndose utilizar con un filtrado glomerular renal superior a 60 ml/min/1,73m². Asimismo desciende el peso al eliminar glucosa por la vía urinaria y reduce las cifras de tensión arterial. En base a ello, se recomienda su uso como segundo escalón terapéutico en pacientes grado 2 de obesidad (35%-39,9%) o con inadecuado control glucémico (<8% y 8-10% HbA1C) según la redGDPS (38) priorizando su uso según su eficacia y seguridad (40). En publicaciones recientes (ADA 2018) aconseja en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, tras el inicio de cambios en el estilo de vida y tratamiento con metformina, añadir fármacos que reduzcan los eventos adversos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular (empaglifocina (iSGLT2), liraglutida (arGLP-1) (26,30). Asimismo la SEEN en su algoritmo terapéutico de la Diabetes Mellitus centrado en las complicaciones realiza unas recomendaciones similares (11).

Comparando con el estudio realizado en Aragón sobre el consumo de antidiabéticos en 2017, se puede encontrar una similar tendencia de prescripción con este estudio (6).

Observando el comportamiento de prescripción respecto a los principales Principios activos, el fármaco más pautado en el C.S. Almozara durante 2015, 2016 y 2017 fue la Metformina, perteneciente al subgrupo terapéutico de las Biguanidas, coincidiendo con los consejos de las guías de práctica clínica, en los que aparece como fármaco de primera elección en el inicio del tratamiento de la DM2 (11,13,30). Se considera importante remarcar la enorme diferencia en DDD que se encuentra respecto al resto de grupos terapéuticos, con unos valores de 164853,75 DDD en 2015, 169931,65 DDD en 2016 y 167680,75 DDD en 2017, lo que muestra que se prescribe con una proporción de casi (3:1) con respecto al siguiente principio activo, que fue la Asociación entre Metformina + Vildagliptina, sería deseable suponer que la mayoría de los pacientes diabéticos del C.S. Almozara pudiesen estar controlados con un único fármaco sin necesidad de asociaciones, añadiendo unos hábitos de vida saludables adecuados. Por ello, es fundamental un diagnóstico precoz, un seguimiento periódico del paciente para comprobar su correcto control metabólico y una adecuada educación diabetológica. Todo ello implicaría que si se consigue mantener a estos pacientes bien controlados, probablemente en el futuro se podría disminuir la gran cantidad de complicaciones y comorbilidades que esta enfermedad puede provocar en los pacientes. Añadir que la alta frecuencia de prescripciones de este fármaco nos muestra que es el fármaco considerado como el más coste-efectivo que se puede encontrar como primera medida terapéutica farmacológica.

La asociación de Metformina con Vildagliptina (de la familia de los IDPP-4) es la segunda más empleada respecto a la clasificación por principios terapéuticos, lo que implica la importante sinergia que encontramos al unir un facilitador de la acción de la insulina con un IDPP-4. Los IDPP-4 per se, producen un efecto neutro sobre el riesgo cardiovascular, pero asociados a la Metformina se ha demostrado una disminución de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio no fatal, enfermedad vascular cerebral no fatal, y hospitalización por angina inestable (41). El estudio de esta

asociación durante este periodo de tiempo muestra que no ha modificado su tendencia de prescripción, dado que durante todo este periodo siempre ha rondado las 59000 DDD.

En tercer lugar se encuentra una insulina de acción lenta, la Insulina Glargina que sí ha modificado su tendencia de prescripción, con un aumento progresivo desde 2015, donde se encontraba con unas cifras de 51900DDD hasta encontrarse en 2017 con unas cifras de 62602,50DDD. Probablemente por sus características, siendo su perfil de acción más suave y sin picos, una acción prolongada de hasta 18-24, baja variabilidad en su absorción por lo que reproduce mejor la secreción basal de insulina, administrándose una vez al día a cualquier hora, pero siempre a la misma. (31) Estos datos podrían sugerir el incremento del número de Diabéticos tipo 1 durante este período de tiempo, un peor control de los niveles glucémicos de los pacientes diabéticos tipo 2 o un diagnóstico tardío en fases avanzadas de la enfermedad, que impliquen la necesidad de incrementar el uso de insulinas, pero solo se debe considerar esto como meras especulaciones, dado que en el cuadro de mando no es posible diferenciar si la diabetes es tipo 1 o tipo 2.

Continuando con los objetivos de este estudio, se valoraron los datos del coste económico invertido en el tratamiento farmacológico anteriormente citado.

Si se compara el coste anual de los fármacos hipoglucemiantes puede apreciarse una clara tendencia ascendente, dado que se ha incrementado en casi 100000 € el dinero invertido en estos 3 últimos años.

Durante 2015 el mayor coste económico lo supusieron los antidiabéticos orales en asociación con un 32,98% del gasto, en segundo lugar se encontraron las Insulinas y Análogos de insulina de acción lenta para inyección con un 21,94% y en tercer puesto los IDDP-4 con un 14,18%, sumando entre los 3 un total de casi un 70%, es decir más de las dos terceras partes del gasto en antidiabéticos lo acumularon estos 3 subgrupos terapéuticos. La tendencia de prescripción en 2016 fue bastante similar a la del 2015 salvo ligeros cambios. Fue en 2017 cuando se produjo un incremento importante del dinero invertido en los arGLP-1 que pasaron de un 8,52% en 2015 hasta un 12,12%, entrando así a formar parte del grupo de los fármacos con mayor gasto sanitario, mencionados previamente. Cabe destacar como se ha expuesto anteriormente, que en 2017 los iSGLT-2 sobrepasaron a los arGLP-1 en número de prescripciones, sin embargo, en cuanto al coste económico, supusieron aproximadamente la mitad, un 6,34%.

En el estudio del gasto total durante los 3 años por subgrupo terapéutico pudo observarse, como era esperable, que los Antidiabéticos orales en asociación fueron los fármacos con más gasto sanitario acumulado, debido a su alta eficacia al buscar un efecto sinérgico entre las acciones de la Metformina como facilitador de la acción de la insulina (además del resto de mecanismos de acción que se han desarrollado anteriormente) y las de otros fármacos hipoglucemiantes no insulínicos, dentro de los cuales, los que más se asociaron fueron los IDDP-4 , con un gasto total del 33,25%, posteriormente en la clasificación expuesta, se encontraron las Insulinas y análogos de acción lenta con un 20,21%, los IDPP-4 con un 14,18% y los Análogos del GLP-1 con un 10,57%. Estos 4, fueron los

fármacos que mayor cantidad de recursos acumularon, sumando un total del 78,11% del gasto farmacológico en antidiabéticos. Puede observarse según lo expuesto en las tablas anteriormente desarrolladas, que los arGLP-1 con unas DDD de 47189,68, similares a las de los iSGLT-2 (45305,50 DDD), acumularon un gasto superior al doble, aproximadamente un 10,57% de los arGLP-1 respecto a un 4,63% por parte de los iSGLT2, es decir, el coste percibido actualmente es más del doble a favor de los arGLP-1, aunque como se ha observado en el 2017, los Inhibidores de iSGLT-2 comenzaron a incrementar su tendencia de prescripción respecto a los arGLP-1. Lo que podría ser en un futuro un foco de estudio de coste-efectividad, donde se incluyan los años de vida ganados, los costes directos de los fármacos, ingresos hospitalarios, los indirectos derivados de complicaciones cardiovasculares entre otros, para poder valorar eficacia, efectividad, atendiendo a las recomendaciones de la AACE/ACE 2018 en los que la seguridad y la eficacia deben de priorizarse sobre el coste del fármaco (13). La ADA también ha incorporado este año los criterios de coste-efectividad en sus recomendaciones (30).

Mediante la valoración del coste económico por principio activo durante los 3 años, se pudo encontrar que la asociación entre Metformina y Vildagliptina acumularon el mayor porcentaje de gasto económico con un 18,61%, seguida por la insulina Detemir, una insulina basal de acción lenta con un 15,21% del gasto total y en tercer lugar encontramos a la asociación entre Metformina y Sitagliptina con un 9,62%. Con respecto a las asociaciones, podemos recalcar, como ya se ha dejado entrever previamente, que la Metformina al ser el principio activo de elección en el inicio del tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2, es el fármaco al que siempre se asocian el resto de fármacos, donde encontramos que mayoritariamente se emplea como asociación un IDDP-4 por los excelentes resultados que ha demostrado esta sinergia, dentro de estos, la Vildagliptina ofrece menor riesgo de interacción, debido a que emplean una vía metabólica diferente (vía de las hidrolasas), pudiéndose utilizar en pacientes ancianos y en polimedcados con mayor seguridad (42). La suma de estos 3 principios activos (incluyendo 2 asociaciones), alcanzó un total del 43,44% del coste económico invertido en el tratamiento antidiabético farmacológico.

En el estudio SECCAID de costes directos de la DM y sus complicaciones en España, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, los fármacos antidiabéticos ocuparon el 15% del gasto total anual con respecto al gasto en DM., el 48,48% fue generado por las Insulinas humanas y sus análogos y el 30% los IDPP-4 (32).

La mayoría de los estudios encontrados aportan datos sobre los costes sanitarios directos sin llegar a desglosar el coste farmacológico por principio activo, grupo y subgrupo lo que dificulta su comparación con los datos de estudio (33,43,44,45).

10. CONCLUSIONES:

1. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto, en cuanto al perfil prescriptor de fármacos hipoglucemiantes en el Centro de Salud Almozara, que existe un incremento en el número de prescripciones durante el periodo de estudio, con una proporción de 3:1 de fármacos no insulínicos respecto a los fármacos insulínicos.
2. Las Biguanidas son el subgrupo terapéutico más empleado, seguido de los antidiabéticos orales en asociación (la asociación a dosis fijas de Metformina con Vildagliptina) y de las Insulinas y análogos de acción lenta (Insulina Glargina).
3. Los análogos del GLP1 y los Inhibidores del SGLT2 han mostrado un importante incremento de su uso en este trienio de estudio con respecto a la tendencia histórica prescriptora en España.
4. Estos datos hacen pensar que los profesionales sanitarios del C.S. integran su maestría clínica individual con las recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible según los principios de la medicina basada en la evidencia.
5. El coste económico del tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus en el C.S. Almozara fue de 550648,62€ en 2015, de 603845,28€ en 2016 y de 648961,63€ en 2017, lo que muestra un incremento anual progresivo de dicho coste.
6. Los Antidiabéticos orales en asociación fueron el subgrupo terapéutico en el que se invirtió la mayor cantidad de recursos económicos, seguidos por las Insulinas y análogos de acción lenta y los IDPP-4.
7. El coste farmacológico de la prescripción de los arGLP-1 ascendió a más del doble que el apreciado con las prescripciones de los iSGLT2 siendo la frecuencia prescriptora similar en ambos grupos.
8. Dada la cronicidad de la Diabetes Mellitus, es muy relevante el empleo racional de los fármacos para evitar dañar la salud del paciente y un gasto económico innecesario. Con los datos obtenidos en este estudio, conocemos una pequeña proporción del coste socioeconómico, lo que podría ser objeto de un futuro estudio en el que se averigüe la verdadera magnitud del impacto de esta patología en Aragón mediante el abordaje de los costes sanitarios directos e indirectos (ingresos hospitalarios, consultas a especialistas, tratamiento de las secuelas y de las diferentes comorbilidades entre otros) y así favorecer el diseño de estrategias más eficientes en la prevención y manejo de esta enfermedad y de sus complicaciones.
9. La complejidad de la Diabetes implica la necesidad de un abordaje terapéutico teniendo en cuenta además del tratamiento farmacológico, las características de la enfermedad, las necesidades individualizadas del paciente y sus preferencias, las comorbilidades y los recursos sanitarios disponibles para ser capaces de conseguir el mejor control de la enfermedad y poder disminuir el coste económico derivado.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud [internet]. Genova. Informe mundial sobre la diabetes.; 2016 [consultado 12 feb 2018];ISBN 978 92 4 356525(1):20. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. [internet]. 2012 [consultado 12 feb 2018];55(1):88-93. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228950/>
3. Federación de diabéticos españoles. [internet]. Infografía La diabetes en España. 2014 [consultado 12 feb 2018]. Disponible en: https://www.fedesp.es/bddocumentos/1/La-diabetes-en-espa%C3%B1a-infografia_def.pdf
4. Gobierno de Aragón [internet]. Aragón. Boletín estado de salud de Aragón. Departamento de Sanidad Bienestar social y Familia; 2015. [consultado 12 feb 2018]. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/17_Informacion_sobre_enfermedades/BESA_3_marzo2015.pdf
5. Pueyo E, Seral-Rodríguez M, Bernal-Delgado E, por el grupo Atlas VPM. [internet]. Atlas para la monitorización de los cuidados en diabetes; noviembre 2017; [consultado 12 feb 2018]. Disponible en: www.atlasvpm.org/diabetes
6. Librero J, Ibañez B, Martínez-Lizaga N, Peiró S, Bernal-Delgado E. Spanish Atlas of Medical Practice Variation Research Group. Applying spatio-temporal models to assess variations across health care areas and regions: Lessons from the decentralized Spanish National Health System. *PLoS One*. 2017 feb 6;12(2):e0170480. PMID: 28166233.
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [internet]. Madrid. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012. NIPO: 680-12-047-5. [consultado 12 feb 2018]. Disponible en: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
8. Departamento de Sanidad, Bienestar y Familia. Gobierno de Aragón [internet]. Programa de atención integral a la diabetes mellitus. Mayo 2014.. [consultado 12 feb 2018]. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/06_Planes_Estrategia/Programa%20Atencion%20Integral%20Diabetes%20Mellitus%20Aragon.pdf
9. Bayley T. Option for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm. *Am J Med*. 2013;126(9 Suppl 1):10-20

10. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018 jan ;41 (1) :1-159
11. Sociedad Española de Endocrinología y nutrición [internet]. 2018.Documento de abordaje integral de la diabetes mellitus tipo 2. Grupo de trabajo de diabetes mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. SEEN. [consultado 19 may 2018]. Disponible en: <http://www.saedyn.es/diabetes/documento-de-abordaje-integral-de-la-diabetes-mellitus-tipo-2/>
12. Seguí M, Ruiz M, Orozco D, Barrot de la Puente, García J. Equipo RedGDPS. Los standards of Medical care in Diabetes 2017. *Diabetes Práctica* 2017; 08(01): 24-36.
13. Garber A.J, Abrahamson M.J, Barzilay J.I, Blonde L, Bloomgarden Z.T, Bush M.A et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm- 2018 executive summary. *Endocrine Practice* 2018 jan; 24 (1)
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):140-149.
15. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013;47:1488–1497.
16. Vademecum.es [internet].Madrid, España. 2016. [consultado 13 feb 2018]. Disponible en : <https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>
17. Zhang Y1, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line Agents for Glycemic Control for Type 2 Diabetes: Are Newer Agents Better?. *Diabetes Care*. 2014 may; 37(5):1338-45.
18. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. (review) *Cochrane Database Syst Rev.*. 2013 abr. 30;4:CD009008. doi: 10.1002/14651858.CD009008.pub2.
19. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1160-71.doi:10.1111/dme.12232.
20. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 oct; 15(10):938-53. doi: 10.1111/dom.12116.
21. Vademecum.es [internet].Madrid, España. 2016. [consultado 13 feb 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-inhibidores+de+la+alfa+glucosidasa-a10bf>

22. Vademecum.es [internet].Madrid, España. 2016. [consultado 13 feb 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-pioglitazona-a10bg03>
23. Morgan CL1, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulfonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab.* 2014 oct;16(10): 977-83. doi: 10.1111/dom.12306.
24. Hall GC, McMahon AD, Dain MP, Wang E, Home PD. Primary-care observational database study of the efficacy of GLP-1 receptor agonists and insulin in the UK. *Diabet Med.* 2013 Jun;30(6):681-6. doi: 10.1111/dme.12137.
25. Bentley-Lewis R., Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015 May;169(5):631-638.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.002. Epub 2015 Feb 12.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin J.M., Fitchett D, Bluhmk E, Hantel S. et al: EMPA-REG OUTCOME. Investigators. Empaglifozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(22):2117-28.
27. Raccach D, Huet D, Dib A, Joseph F, Landers B, Escalada J, Schmith H. Review od basal-plus insulin regimen options for simples insulin intensification in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2017 sept; 43(9):1193-1204.doi.org/10.1111/dme.13390
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. [internet]. Madrid. Uso de insulina y antidiabéticos orales en España; 1992-2006. [consultado 15 feb 2018]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos.Pdf>
29. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014 dec 384(9961): 2228-34. pii: S0140-6736(14)61335-0. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0.
30. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical care in Diabetes – 2018. *Diabetes Car.* 2018; Jan (41)1. [Consultado 15 feb 2018]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/41/Supplement_1/S73.full.pdf
31. Artola S et col. Documento de consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2017; 08(4):1-24.
32. Crespo C, Brosa M., Soira-Juan A., López-Alba A., López-Martínez N., Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost CIberdem-Cabimer in diabetes). *Avances en Diabetología* 2013;29(6):182-9.

33. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ* 2016; 17(8): 1001-10.
34. Oliva J, Zozaya N. Los costes de atender a una persona con diabetes. *Diabetes práctica*. 2017;8(01):4-9.
35. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [internet]. Madrid. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el período 2000-2014.[consultado 17 marzo 2018]. Disponible en: www.aemps.gob.es
36. World Health Organization.[internet]. Geneva: WHO; 2003.Adherence to long-terms therapies. Evidence for action. [consultado 6 Mar 2018]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
37. Sicars-Mainar A, Navarro-Artieda R. Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 Diabetes in the elderly. *Drug Design Develop Ther*. 2014;8:811-8.
38. Artola S . Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. *Diabetes Práctica*. 2017; 08(02):49-96
39. Triplitt C, Solis-Herrera C. GLP-1 Receptor Agonists: Practical Considerations for Clinical Practice. *Diabetes Educ* 2015 dec; 41(1):32-46. Doi/10.1177/0145721715607981.
40. Esteban- Jiménez O., Navarro-Pemán C., Urieta- Gonzalez L. Seguridad de los iSGLT2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Semergen*. 2018; 44(1): 23-29.
41. Gotés-Palazuelos J. Revisión de artículos: Metformina y DPP4, diabetes y cáncer, función tiroidea y esperanza de vida - *Medscape* - 5 de dic de 2017 [internet]. [Consultado 20 Mar 2018]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902145>
42. Scheen Aj. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactons. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49;573-88.
43. Zozoya N, Villoro R, Hidalgo A, Oliva J, Rubio M, Garcia O. Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. Madrid: Monografía del Instituto de Salud Carlos III; 2015.
44. Zozoya N, Villoro R, Hidalgo A: Grupo de Expertos GECOD. Guía metodológica para estimar los costes asociados a la diabetes. Majadahonda: Fundación Max Weber; 2015.
45. Nuño-Solinis R, Alonso-Morán E, Arteagoitia J.M, Ezkurra Loiola P, Orueta J.F, Gaztambide S. Costes sanitarios de la población con diabetes mellitus tipo 2 en el País Vasco (España). *Endocrinol Nutr*. 2016;63(10):543-50.

12. ANEXOS:

Anexo 1. Grupo A10, fármacos usados en diabetes, de la Clasificación ATC. (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*).

A10 FÁRMACOS USADOS EN DIABETES

Subgrupo ATC	Terapéutico	Nombre Terapéutico	Subgrupo ATC	Código Activo	Principio Activo	Nombre Principio Activo
A10AB		INSULINAS ANALOGOS RAPIDA INYECCION	Y ACCION PARA	A10AB01	INSULINA HUMANA ACCION RAPIDA	INSULINA HUMANA ACCION RAPIDA
				A10AB02	INSULINA LISPRO	INSULINA LISPRO
				A10AB05	INSULINA ASPARTA ACCION RAPIDA	INSULINA ASPARTA ACCION RAPIDA
				A10AB06	INSULINA GLULISINA	INSULINA GLULISINA
A10AC		INSULINAS ANALOGOS INTERMEDIA INYECCION	Y ACCION PARA	A10AC01	INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA
A10AD		INSULINAS ANALOGOS INTERMEDIA+RAPIDA PARA INYECCION	Y ACCION PARA	A10AD01	INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA
				A10AD04	INSULINA LISPRO ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	INSULINA LISPRO ACCION INTERMEDIA+RAPIDA
				A10AD05	INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA	INSULINA ASPARTA ACCION INTERMEDIA+RAPIDA
A10AE		INSULINAS ANALOGOS LENTA INYECCION	Y ACCION PARA	A10AE04	INSULINA GLARGINA	INSULINA GLARGINA
				A10AE05	INSULINA DETEMIR	INSULINA DETEMIR
				A10AE06	INSULINA DEGLUDEC	INSULINA DEGLUDEC
A10BA		BIGUANIDAS (ANTIDIABETICOS ORALES)		A10BA02	METFORMINA	METFORMINA
A10BB		SULFONILUREAS (ANTIDIABETICOS ORALES)		A10BB01	GLIBENCLAMIDA	GLIBENCLAMIDA
				A10BB07	GLIPIZIDA	GLIPIZIDA
				A10BB09	GLICLAZIDA	GLICLAZIDA
				A10BB12	GLIMEPIRIDA	GLIMEPIRIDA
				A10BB91	GLISENTIDA	GLISENTIDA

A10BD	ANTIDIABETICOS ORALES EN ASOCIACION	A10BD05	METFORMINA + PIOGLITAZONA
		A10BD06	GLIMEPIRIDA + PIOGLITAZONA
		A10BD07	METFORMINA + SITAGLIPTINA
		A10BD08	METFORMINA + VILDAGLIPTINA
		A10BD09	PIOGLITAZONA + ALOGLIPTINA
		A10BD10	METFORMINA + SAXAGLIPTINA
		A10BD11	METFORMINA + LINAGLIPTINA
		A10BD13	METFORMINA + ALOGLIPTINA
		A10BD15	METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA
		A10BD16	METFORMINA + CANAGLIFLOZINA
		A10BD20	METFORMINA + EMPAGLIFOZINA
A10BF	INHIBIDORES ALFA- GLUCOSIDASA (ANTIDIABETICOS ORALES)	A10BF01	ACARBOSA
		A10BF02	MIGLITOL
A10BG	THIAZOLIDINODIONAS (ANTIDIABETICOS ORALES)	A10BG03	PIOGLITAZONA
A10BH	INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DDP-4)	A10BH01	SITAGLIPTINA
		A10BH02	VILDAGLIPTINA
		A10BH03	SAXAGLIPTINA
		A10BH04	ALOGLIPTINA
		A10BH05	LINAGLIPTINA
A10BJ	ANALOGOS DEL PEPTIDO GLUCAGON-1 (GLP-1)	A10BJ01	EXENATIDA
		A10BJ02	LIRAGLUTIDA
		A10BJ03	LIXISENATIDA
		A10BJ04	ALBIGLUTIDA
		A10BJ05	DULAGLUTIDA

A10BK	INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA (SGLT2)	A10BK01	DAPAGLIFLOZINA
A10BK02		CANAGLIFLOZINA	
A10BK03		EMPAGLIFLOZINA	
A10BX	OTROS ANTIDIABETICOS ORALES EXCLUIDOS INSULINAS	A10BX01	GOMA GUAR
A10BX02		REPAGLINIDA	
A10BX03		NATEGLINIDA	

Anexo 2. Perfiles de los fármacos Antidiabéticos.

Profiles of Antidiabetic Medications



	MET	GLP-1 RA	SGLT-2i	DPP-4i	AGi	TZD (moderate dose)	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULIN	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe Mild	Neutral	Neutral	Moderate to Severe	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Loss	Loss	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Neutral	Neutral	Gain	Loss
RENAL / GU	Contra-indicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide Not Indicated CrCl < 30 Possible Benefit of Liraglutide	Not Indicated for eGFR < 45 mL/min/1.73 m ² Genital Mycotic Infections Possible Benefit of Empagliflozin	Dose Adjustment Necessary (Except Linagliptin) Effective in Reducing Albuminuria	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	Neutral
GI Sx	Moderate	Moderate	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Mild	Moderate	Neutral	Moderate
CHF						Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	CHF Risk	
CARDIAC ASCVD	Neutral	See #1	See #2	See #3	Neutral	May Reduce Stroke Risk	Possible ASCVD Risk	Benefit	Safe	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Mild Fracture Risk	Neutral	Neutral	Moderate Fracture Risk	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
KETOACIDOSIS	Neutral	Neutral	DKA Can Occur in Various Stress Settings	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral

- Few adverse events or possible benefits
- Likelihood of adverse effects
- Use with caution

1. Liraglutide—FDA approved for prevention of MACE events.
2. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin shown to reduce MACE events.
3. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.

COPYRIGHT © 2018 AAACE. MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AAACE. DOI 10.4158/CS-2017-0153