



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ORIGINAL

## Consecuencias clínicas y económicas de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en pacientes con diabetes tipo 2

A. Sicras Mainar<sup>a,\*</sup>, C. Roldán Suárez<sup>b</sup>, B. Font Ramos<sup>b</sup>, R. Navarro Artieda<sup>c</sup> y J. Ibáñez Nolla<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Dirección de planificación, Badalona Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Novartis Farmacéutica SA, Barcelona, España

<sup>c</sup> Documentación médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Dirección médica, Badalona Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 18 de marzo de 2013; aceptado el 2 de junio de 2013

Disponible en Internet el 17 de julio de 2013

### PALABRAS CLAVE

IDPP4;  
Diabetes;  
Control metabólico;  
Hipoglucemias;  
Eventos  
cardiovasculares;  
Costes sanitarios

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** Existen diversos tratamientos farmacológicos hipoglucemiantes de segunda línea cuya eficacia, seguridad y perfil económico no se ha precisado en nuestro medio. Hemos analizado las consecuencias clínicas (adherencia al tratamiento antidiabético, control metabólico, hipoglucemias y complicaciones macrovasculares) y económicas (uso de recursos y costes) de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (IDPP4) en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con metformina y otros fármacos hipoglucemiantes.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo. Se incluyeron pacientes de  $\geq 30$  años tratados con metformina que iniciaron un segundo tratamiento antidiabético durante los años 2008-2009. Se establecieron 2 grupos de pacientes: metformina con IDPP4 y metformina con otros fármacos antidiabéticos. Las principales medidas fueron: la comorbilidad, el cumplimiento/persistencia, el control metabólico (hemoglobina glicosilada  $< 7\%$ ), complicaciones (hipoglucemias, macrovasculares) y costes totales. El seguimiento se realizó durante 2 años.

**Resultados:** Se reclutaron 2.067 pacientes (edad media: 66,6 años; 53,1% varones). En el grupo metformina + IDPP4 se analizaron 519 pacientes (25,1%) y en el grupo metformina + otros fármacos antidiabéticos: 1.548 pacientes (74,9%). Los enfermos tratados con IDPP4, en comparación con los que recibieron metformina asociada a otros antidiabéticos, mostraron un mejor cumplimiento (70,3 vs. 59,6%), persistencia (63,4 vs. 51,0%) y control metabólico (64,3 vs. 59,6%) ( $p < 0,001$ ). También presentaron una menor proporción de hipoglucemias (13,9 vs. 44,3%), eventos cardiovasculares (3,7 vs. 7,6%) y costes totales (2.347 vs. 2.682€) ( $p < 0,05$ ) durante los 2 años del estudio.

\* Autor par correspondencia.

Correo electrónico: [asicras@bsa.cat](mailto:asicras@bsa.cat) (A. Sicras Mainar).

**KEYWORDS**

DPPIV;  
Diabetes;  
Metabolic control;  
Hypoglycemia;  
Cardiovascular  
disease;  
Health care costs

**Conclusiones:** A pesar de las limitaciones del estudio, los pacientes en tratamiento con metformina asociada a IDPP4 mostraron un mayor cumplimiento terapéutico, control metabólico y menores tasas de hipoglucemias que los enfermos tratados con metformina asociada a otros antidiabéticos.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Clinical and economical consequences of the combination of metformin with dipeptidyl peptidase inhibitors in type 2 diabetes patients

**Abstract**

**Backgrounds and objective:** There are different second line glucose lowering drugs whose efficacy, safety and economic profile have not been established in our setting. We have analyzed the clinical (diabetic treatment adherence, metabolic control, hypoglycemia and macrovascular complications) and economic (resource use and costs) consequences of the combination of metformin with dipeptidyl peptidase inhibitors (DPPIV) in patients with type 2 diabetes.

**Patients and methods:** We conducted a multicenter, observational and retrospective study. Patients  $\geq 30$  years treated with metformin who initiated a second antidiabetic treatment during 2008-2009 were enrolled in the study. Two groups of patients were established: a) metformin with DPPIV and metformin with other diabetic drugs. The main measurements were comorbidity, compliance/persistence, metabolic control (glycosylated hemoglobin  $< 7\%$ ), complications (hypoglycemia, macrovascular) and total costs. Patients were followed-up for 2 years.

**Results:** A total of 2,067 patients were enrolled (mean age: 66.6 years, 53.1% male). Of these, 519 patients (25.1%) were analyzed in the metformin + DPPIV group and 1,548 patients (74.9%) in the group metformin + other antidiabetic drug. The DPPIV group patients showed better compliance (70.3 vs. 59.6%), persistence (63.4 vs. 51.0%) and metabolic control (64.3 vs. 59.6%), respectively ( $P < .001$ ) compared to the other group. They also showed a lower proportion of hypoglycemia (13.9 vs. 44.3%), cardiovascular events (3.7 vs. 7.6%) and total costs (2,347 vs. € 2,682),  $P < .05$ .

**Conclusions:** Despite the limitations of the study, patients treated with metformin associated to DPPIV were more likely to show increased adherence, metabolic control and lower rates of hypoglycemia than those treated with metformin associated to other antidiabetics.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La diabetes tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no solo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones agudas y crónicas que produce, por su elevada tasa de morbilidad y sus repercusiones en la calidad de vida, ocasionando un elevado consumo de los recursos sanitarios<sup>1-3</sup>. En España, la prevalencia de la DM2 se sitúa entre un 8% en las mujeres y un 12% en los varones, con oscilaciones entre el 6-12%, pudiendo llegar al 20% en los mayores de 75 años<sup>4,5</sup>.

El objetivo del tratamiento farmacológico en la DM2 es conseguir un adecuado control metabólico con la máxima seguridad. La metformina es el fármaco recomendado como primer escalón terapéutico junto con la adopción de medidas higiénico-dietéticas<sup>6,7</sup>. Cuando el control glucémico no es adecuado con monoterapia se recomienda añadir un segundo fármaco<sup>8,9</sup>. La complicación aguda más frecuente en los diabéticos es la hipoglucemia, especialmente en los tratados con insulina y/o sulfonilureas<sup>6,9-11</sup>. En este sentido la nueva clase terapéutica de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP4) presentan la ventaja, frente a los secretagogos clásicos, de reducir considerablemente las hipoglucemias, dado que su mecanismo estimulador de la secreción de insulina es dependiente de la glucosa<sup>7,12</sup>.

Las consecuencias clínicas y económicas del tratamiento farmacológico con antidiabéticos en doble combinación en un ámbito poblacional son limitadas o inexistentes en España. Describimos las consecuencias clínicas (adherencia al tratamiento, control metabólico, hipoglucemias y complicaciones macrovasculares) y económicas (uso de recursos y sus costes) de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en los pacientes con diabetes tipo 2.

**Pacientes y métodos****Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio observacional, multicéntrico longitudinal, a partir de la revisión de los registros médicos (bases de datos informatizadas) de los pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario tratados con metformina. La población de estudio estuvo formada por personas pertenecientes a 6 centros reformados de AP gestionados por Badalona Serveis Assistencials SA. Se obtuvo información de los recursos consumidos por dicha población de referencia de 2 centros hospitalarios: Hospital Municipal de Badalona y Hospital Germans Trias i Pujol (*ingresos hospitalarios*).

### ¿Qué sabemos?

La eficacia, seguridad y perfil económico de los fármacos hipoglucemiantes asociados a metformina no se ha precisado en nuestro medio.

### ¿Qué aporta este estudio?

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron metformina asociada a IDPP4 mostraron un mayor cumplimiento terapéutico, control metabólico y menores tasas de hipoglucemias que los enfermos tratados con metformina asociada a otros antidiabéticos.

Los Editores

La población asignada a los centros fue en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, con predominio industrial.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron un segundo tratamiento antidiabético entre el 1/01/2008 y el 31/12/2009 y que reunían las siguientes características: a) varones y mujeres con una edad  $\geq 30$  años; b) diagnóstico de DM2 durante un mínimo de 12 meses antes del inicio del estudio; c) seguir de forma regular el protocolo/guía de riesgo cardiovascular establecido en los centros; d) estar en el programa de prescripciones crónicas para la obtención de las recetas médicas (con registro constatado de la dosis diaria, el intervalo de tiempo y la duración de cada tratamiento administrado); e) en tratamiento actual con metformina como primera opción terapéutica (monoterapia), y f) que se pudiera garantizar el seguimiento durante un periodo de 2 años. Fueron excluidos los sujetos trasladados a otros municipios, los desplazados o fuera de la zona y los que solo se visitaron con especialistas.

### Medida de la diabetes tipo 2 y de las complicaciones

El diagnóstico de la DM2 se obtuvo a partir de la clasificación internacional (CIAP-2), componente 7 de las enfermedades y problemas de salud<sup>13</sup>, y de la codificación de las altas hospitalarias y urgencias, según la clasificación internacional de enfermedades, 9.<sup>a</sup> Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC). Se obtuvo información de las complicaciones microvasculares: a) retinopatía diabética; b) nefropatía diabética; c) neuropatía diabética, y d) vasculopatía diabética. También se identificaron todos los casos de hipoglucemia sintomática.

Complicaciones macrovasculares o enfermedades cardiovasculares (ECV). Estas incluyeron: a) cardiopatías, como la isquemia cardíaca, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca, según la definición de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud; b) enfermedad cerebrovascular, como el ictus (isquémico o hemorrágico; según la *American Heart Association*)<sup>7</sup> y el accidente isquémico transitorio; c) la enfermedad arterial

periférica (todos los tipos), y d) la enfermedad renal (nefropatía diabética o deterioro de la función renal [creatinina sérica: varones  $> 133$ ; mujeres  $> 124$  mmol o filtrado glomerular  $< 60$  ml/min). La tasa de incidencia acumulada fue definida como la proporción de individuos sanos que desarrollaron la complicación (número de casos nuevos).

### Cumplimiento, persistencia al tratamiento y control metabólico

Se obtuvo la información de los siguientes antidiabéticos según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC)<sup>14</sup>: a) metformina (A10BA\*); b) estimulantes de la liberación de insulinas: sulfonilureas (A10BB\*) y glinidas (A10BX\*); c) glitazonas (A10BG\*); d) IDPP4 (A10BH\*), y e) insulinas (todos los tipos) en monoterapia o en combinación (A10BD\*). No se incluyeron los pacientes con inhibidores de la alfa-glucosidasa por un insuficiente tamaño muestral. El *cumplimiento* del periodo se calculó mediante el cociente entre el número total de comprimidos dispensados y los recomendados o prescritos. La *persistencia del tratamiento* se definió como el tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 30 días después de la prescripción inicial. El *control metabólico* se estableció a partir de niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $< 7\%$ <sup>6</sup>.

### Variables sociodemográficas y de comorbilidad

Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido, se utilizó: a) el índice de comorbilidad de Charlson<sup>15</sup> como una aproximación a la gravedad del paciente, y b) el índice de casuística individual, obtenido a partir de los *Adjusted Clinical Groups* (ACG) que es un sistema de clasificación de pacientes por iso-consumo de recursos<sup>16</sup>. El aplicativo ACG proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente en función de su morbilidad general queda agrupado en una de las 5 categorías mutuamente excluyentes (1: usuarios sanos o de morbilidad muy baja; 2: morbilidad baja; 3: morbilidad moderada; 4: morbilidad elevada, y 5: morbilidad muy elevada).

### Uso de recursos y modelo de costes

Se consideraron como costes directos sanitarios los relacionados con la actividad asistencial efectuadas por los profesionales; y como costes no sanitarios o indirectos, los relativos a las pérdidas de productividad laboral (número de bajas y días de incapacidad). Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica se detallan en la [tabla 1](#) (correspondientes al año 2011). Las diferentes tarifas se obtuvieron a partir de la contabilidad analítica de los centros, excepto la medicación y los días de baja laboral. Los días de incapacidad laboral o pérdidas de productividad, se consideraron como costes no sanitarios (costes indirectos). El coste se cuantificó según el salario mínimo interprofesional (fuente: INE)<sup>17</sup>.

**Tabla 1** Valoración económica de los costes unitarios y pérdidas de productividad laboral

Recursos sanitarios y no sanitarios	Costes unitarios (€)
<i>Visitas médicas</i>	
Visita médica a Atención Primaria	23,19
Visita médica a Urgencias	117,53
Hospitalización (un día)	320,90
Visita médica a Atención Especializada	104,41
<i>Pruebas complementarias</i>	
Pruebas de laboratorio	22,30
Radiología convencional	18,50
Pruebas diagnósticas	37,12
<i>Prescripción farmacéutica</i>	PVP + IVA
<i>Productividad laboral-costes indirectos</i>	
Coste por día NO trabajado	101,21

PVP + IVA: precio de venta al público con IVA.

Fuente de los recursos sanitarios: contabilidad analítica propia.

Valores expresados en euros (€).

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Costes pertenecientes al año 2011.

## Análisis estadístico

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante con valores de media, desviación típica/estándar (DE) e intervalos de confianza (IC) del 95% y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas. En el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de la ANOVA, Chi-cuadrado, correlación lineal de Pearson y no paramétrica de Mann-Whitney-Wilcoxon. Se efectuó un análisis de regresión logística para determinar las comorbilidades asociadas al grupo de IDPP4, y otro para definir las variables asociadas al ECV (presencia/ausencia), con procedimiento *enter* (estadístico: Wald). La comparación del coste ambulatorio y hospitalario se realizó según las recomendaciones de Thompson y Barber<sup>18</sup> mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), con el sexo, la edad, las BUR, el índice de Charlson y el tiempo de evolución del diagnóstico como covariables.

## Resultados

De una selección de 62.370 sujetos, 6.620 pacientes estaban diagnosticados de DM2 (prevalencia: 10,6%; IC 95%: 10,4-10,8%). Fueron excluidos del estudio 4.553 pacientes: 978 no recibían tratamiento farmacológico, 464 recibieron otras terapias farmacológicas, 241 suspendieron el tratamiento, 1.887 modificaron la terapia durante el seguimiento, 655 se consideraron pérdidas durante el seguimiento y 328 por causas no conocidas y/o otras causas. La distribución porcentual de los pacientes excluidos en los 2 grupos del estudio fue similar.

Se seleccionaron 2.067 pacientes en tratamiento con antidiabéticos (doble terapia). La media de edad fue de 66,6 (DE: 10,9) años y el 53,1% fueron varones. Un 25,1% (n = 519) estaban siendo tratados con metformina y un IDPP4, y un 74,9% (n = 1.548) con metformina y otros fármacos hipoglucemiantes no IDPP4. La distribución de los fármacos de segunda línea en este grupo fue la siguiente: un 42,9% (n = 886) recibía sulfonilureas, un 14,0% (n = 290) glitazonas y un 18,0% (n = 372) insulinas (tabla 2). Los sujetos en tratamiento con IDPP4 mostraron una media de edad inferior al grupo de referencia (65,8 vs. 67,3 años; p = 0,007) y una comorbilidad general semejante (5,3 vs. 5,5 diagnósticos, respectivamente). Mientras que los pacientes del grupo de referencia presentaron una mayor proporción de accidentes cerebrovasculares (18,7 vs. 13,1%; p = 0,004) y retinopatía (23,8 vs. 17,0%; p = 0,001).

Los pacientes tratados con IDPP4, en comparación con los que recibieron otros hipoglucemiantes, mostraron un mejor cumplimiento terapéutico (70,3 vs. 59,6%; p < 0,001), y persistencia del tratamiento (63,4 vs. 51,0%; p < 0,001), respectivamente. Se obtuvo una aceptable correlación entre el grado de cumplimiento y el tiempo de tratamiento (r = 0,481; p < 0,001). El control metabólico (HbA1c < 7%) en el grupo de IDPP4 al finalizar el seguimiento de 2 años fue superior (64,3 vs. 59,6%, respectivamente; p < 0,001) que en los tratados con otros hipoglucemiantes. El tratamiento con IDPP4 se asoció a un mayor cumplimiento terapéutico OR = 1,3 (IC 95%: 1,1-1,5; p = 0,001), duración del tratamiento OR = 1,2 (IC 95%: 1,1-1,3; p = 0,032) y mejor control metabólico OR = 1,4 (IC 95%: 1,2-1,6; p = 0,015).

Los sujetos tratados con IDPP4, en comparación con los que recibieron otros hipoglucemiantes, acudieron a menos visitas médicas en Atención Primaria (21,6 vs. 29,4; p < 0,001), menos días de hospitalización (0,1 vs. 0,2; p = 0,039) y visitas en Atención Especializada (1,8 vs. 2,6; p < 0,001).

El coste total de la atención de los pacientes con DM2 ascendió a 5,3 millones de euros, de los cuales el 96,6% correspondieron a costes sanitarios directos y el 3,4% a costes no sanitarios indirectos (tabla 3). El promedio/unitario de los costes totales (sanitarios y no sanitarios) de los sujetos tratados con IDPP4 fue inferior al estimado para los pacientes que recibieron otros hipoglucemiantes (2.242 vs. 2.666€; p < 0,001). En el modelo corregido (ANCOVA) fue de 2.347€ (IC 95%: 2.150-2.633€) vs. 2.682€ (IC 95%: 2.573-2.793€); p < 0,001. Todos los componentes del coste sanitario mostraron estas diferencias (Atención Primaria y Especializada). Los costes no sanitarios no fueron concluyentes. El coste sanitario mostró una moderada correlación con la edad (r = 0,335) y la comorbilidad general (BUR; r = 0,348), p < 0,001.

Un total de 136 pacientes tenían alguna ECV (tasa: 6,6%; IC 95%: 5,5-7,7%). La tasa de ECV en el grupo tratado con IDPP4, en comparación con el que recibió otros hipoglucemiantes fue inferior (3,7 vs. 7,6%; p = 0,002). El grupo tratado con IDPP4 presentó una menor proporción de nuevos casos de cardiopatía isquémica (1,0 vs. 2,1%; p = 0,036), accidentes vasculares cerebrales (1,9 vs. 3,7%; p = 0,042) e insuficiencia renal (0,8 vs. 2,2%; p = 0,045) (fig. 1). En el modelo de regresión logística, la presencia de ECV se asoció al incumplimiento terapéutico (OR = 1,1; IC 95%: 1,0-1,8), al bajo control de la DM2 (OR = 1,2; IC 95%: 1,1-1,7), a la



**Tabla 2** Características de los pacientes estudiados

Grupos de estudio	Total	Metformina + otros hipoglucemiantes	Metformina + IDPP4	p
Número de pacientes, %	N = 2.067	N = 1.548	N = 519	
<b>Características sociodemográficas</b>				
Promedio de edad, años	66,6 (10,9)	67,3 (11,0)	65,8 (10,4)	0,007
Sexo (varones)	53,1%	52,8%	53,9%	NS
Régimen de pensionista, SS	77,8%	80,7%	69,4%	< 0,001
<b>Comorbilidad general</b>				
Promedio de diagnósticos	5,5 (2,4)	5,5 (2,5)	5,3 (2,3)	NS
Promedio índice de Charlson	1,0 (0,4)	1,0 (0,4)	1,0 (0,5)	NS
Promedio de BUR	3,0 (0,6)	3,0 (0,6)	2,9 (0,5)	0,047
BUR-1	1,5%	1,5%	1,6%	
BUR-2	13,7%	13,7%	13,5%	
BUR-3	73,5%	72,2%	77,5%	
BUR-4	10,2%	11,4%	6,6%	
BUR-5	1,1%	1,2%	0,8%	0,035
<b>Comorbilidades asociadas</b>				
Hipertensión arterial	68,3%	69,1%	65,9%	NS
Dislipemia	63,8%	63,7%	64,0%	NS
Obesidad	25,2%	24,8%	26,2%	NS
Fumadores activos	22,1%	21,6%	23,5%	NS
Alcoholismo	3,6%	3,9%	2,7%	NS
Cardiopatía isquémica	15,2%	16,0%	12,9%	NS
Accidente vasculocerebral	17,3%	18,7%	13,1%	0,004
Insuficiencias orgánicas	18,7%	19,5%	16,4%	NS
Asma bronquial	5,2%	5,4%	4,4%	NS
EPOC	6,9%	6,8%	6,9%	NS
Neuropatías	1,0%	1,0%	0,8%	NS
Demencias (todos los tipos)	3,4%	3,6%	2,7%	NS
Síndrome depresivo	20,6%	19,6%	23,7%	0,044
Neoplasias malignas	10,3%	10,7%	8,9%	NS
<b>Relación con la diabetes</b>				
Tiempo desde el diagnóstico, años	5,2 (3,5)	5,4 (3,5)	4,6 (3,2)	0,001
Retinopatía diabética	22,1%	23,8%	17,0%	0,001
Neuropatía diabética	3,4%	3,6%	3,1%	NS
Nefropatía diabética	2,2%	2,3%	1,7%	NS
Microalbuminuria	15,7%	16,9%	12,1%	0,010

BUR: bandas de utilización de recursos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IDPP4: inhibidores de la dipeptilpeptidasa 4; NS: no significativo; otros hipoglucemiantes: incluye sulfonilureas, glitazonas e insulinas; p: significación estadística; SS: seguridad social.

Valores expresados en porcentaje o media (desviación estándar).

comorbilidad general (OR=2,1; IC 95%: 1,6-2,9), al sexo masculino (OR=1,5; IC 95%: 1,1-2,2) y a la edad (OR=1,1; IC 95%: 1,0-1,2)  $p < 0,05$ . El porcentaje de pacientes con hipoglucemias fue del 36,7%. Los pacientes del grupo de IDPP4 presentaron una menor proporción de hipoglucemias que los que recibieron otros hipoglucemiantes (13,9 vs. 44,3%;  $p < 0,001$ ). El 0,5% de los pacientes requirieron un ingreso hospitalario; el 1,1% se atendieron en urgencias hospitalarias y el 35,7% en Atención Primaria.

La posible heterogeneidad del grupo tratado con metformina más otros hipoglucemiantes motivó un subanálisis de todos los grupos farmacológicos (IDPP4 vs. sulfonilureas, glitazonas e insulinas). A los 2 años del seguimiento los pacientes tratados con IDPP4 mostraron un mayor cumplimiento terapéutico 70,3 vs. 59,9%, 60,3 y 58,4%; mejor

control de la DM2 64,3 vs. 62,6%, 62,8 y 50,5%, y menor proporción de hipoglucemias 13,9 vs. 40,4%, 37,6 y 58,9%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). El promedio/unitario de los costes totales fue de 2.242 vs. 2.475€, 2.724, y 3.164€, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Las tasas de ECV fueron del 3,7 vs. 6,4%, 7,6 y 10,2%, respectivamente.

## Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto que los pacientes tratados con (doble terapia) metformina más IDPP4, en comparación con los que recibieron metformina y otros fármacos hipoglucemiantes incluida la insulina, tienen una menor probabilidad de sufrir hipoglucemias, y en conjunto

**Tabla 3** Modelo de costes brutos y corregidos según los grupos de estudio (promedio/unitario en euros) durante los 2 años de seguimiento

Grupos de estudio	Total	Metformina + otros hipoglucemiantes	Metformina + IDPP4	p
<b>Modelo de costes sin corregir</b>				
<i>Costes sanitarios</i>	2.472 (1.414)	2.549 (1.481)	2.241 (1.162)	<0,001
Costes en Atención Primaria	2.165 (1.210)	2.215 (1.250)	2.017 (1.072)	<0,001
Visitas médicas	637 (368)	681 (366)	502 (343)	<0,001
Pruebas de laboratorio	64 (43)	69 (45)	50 (33)	<0,001
Radiología convencional	19 (23)	18 (23)	20 (23)	NS
Pruebas complementarias	18 (28)	18 (29)	17 (25)	NS
Medicamentos	1.429 (1.645)	1.428 (1.558)	1.429 (1.742)	NS
Costes en Atención Especializada	306 (487)	334 (537)	225 (275)	<0,001
Días de hospitalización	28 (283)	36 (325)	6 (52)	0,039
Visitas médicas	248 (363)	267 (392)	191 (252)	<0,001
Urgencias	30 (64)	31 (64)	28 (63)	0,311
<i>Costes no sanitarios (productividad)</i>	87 (1.648)	117 (1.904)	1 (0,1)	NS
<i>Costes totales</i>	2.560 (2.202)	2.666 (2.445)	2.242 (1162)	<0,001
<b>Modelo de costes corregidos<sup>a</sup></b>				
	<i>Diferencia</i>			
<i>Costes sanitarios</i>	-216	2.560	2.344	<0,001
IC 95%		2.495-2.626	2.229-2.458	
<i>Costes en Atención Primaria</i>	-119	2.225	2.106	0,038
IC 95%		2.169-2.280	2.009-2.203	
<i>Costes en Atención Especializada</i>	-97	335	238	0,003
IC 95%		311-360	194-281	
<i>Costes no sanitarios (productividad)</i>	-119	122	3	NS
IC 95%		36-209	2-148	
<i>Costes totales</i>	-335	2.682	2.347	<0,001
IC 95%		2.573-2.793	2.150-2.633	

IC: intervalo de confianza; IDPP4: inhibidores de la dipeptilpeptidasa 4; NS: no significativo; Otros hipoglucemiantes: incluye sulfonilureas, glitazonas e insulinas; p: significación estadística.

Valores expresados en media (desviación estándar).

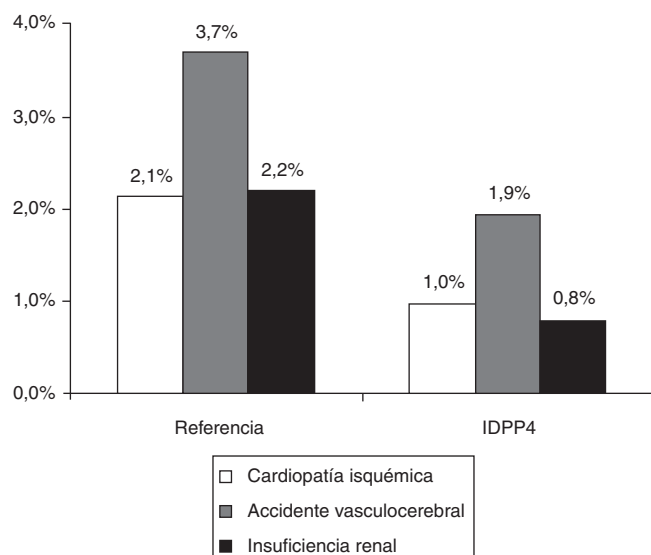
<sup>a</sup> Modelo corregido de ANCOVA: los contrastes se basan en las comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas.

se asocia a un menor coste sanitario. Es posible que los pacientes insulinizados puedan interferir en cierta medida la comparabilidad del grupo tratado con metformina y otros agentes hipoglucemiantes (limitación del estudio), puesto que pueden ser pacientes con más complicaciones micro-macrovasculares y/o con un peor control metabólico, seguramente por presentar una DM2 más evolucionada o por ser pacientes con una mayor susceptibilidad genética. No obstante, su contribución al grupo total de metformina más otros fármacos hipoglucemiantes es limitada (18% del total) y está en consonancia con la práctica clínica habitual, siendo estos datos concordantes con los obtenidos de otros estudios<sup>19,20</sup>.

Los IDPP4 fueron la segunda opción terapéutica en este estudio poblacional (25,1% del total). Nuestros resultados revelan que a los 2 años de seguimiento los pacientes tratados con IDPP4 mostraron un mayor cumplimiento/persistencia al tratamiento, y un mejor control metabólico. Los estudios de cumplimiento y persistencia con antidiabéticos orales e insulina son escasos y difíciles de comparar entre ellos, por la diferente metodología utilizada. Estos estudios muestran un cumplimiento entre el 40-80%. En este aspecto, Márquez Contreras et al.<sup>21</sup> en un reciente estudio destacan que una cuarta parte de los

pacientes diabéticos no cumplió con el tratamiento de insulina. Cramer et al.<sup>22</sup> en una revisión efectuada a partir de 139 estudios, describen que a los 12 meses la tasa de persistencia fue del 63% y el cumplimiento con antidiabéticos orales del 58%; similar en todas las clases terapéuticas analizadas. Jermendy et al.<sup>23</sup>, en una serie de pacientes en tratamiento combinado con metformina y sulfonilureas observan persistencia al año del 56%. Si bien, estos resultados son concordantes con los hallados en nuestro trabajo, existe una ligera superioridad de estas variables en los enfermos tratados con metformina más IDPP4. Esta circunstancia podría ser debida a un acontecimiento aleatorizado (variabilidad individual) o a la presencia de algunas variables de confusión no identificadas. No obstante, una explicación plausible podría encontrarse en la presencia de un mejor perfil de tolerancia y seguridad, en especial por una tasa de hipoglucemias sensiblemente inferior<sup>6,8</sup>. Parece claro que el papel de los IDPP4 en el arsenal terapéutico de la DM2 está evolucionando rápidamente, aunque nos faltan datos a largo plazo que evalúen su efecto sobre el control metabólico. Las evidencias disponibles acerca de la asociación directa entre cumplimiento y control metabólico parecen fuera de toda duda<sup>6,21,23</sup>.

El segundo hallazgo más relevante de este estudio es que los pacientes tratados con metformina e IDPP4 mostraron



**Figura 1** Distribución de los eventos cardiovasculares según los grupos de estudio durante los 2 años del seguimiento. Grupo de referencia: pacientes tratados con metformina y otro fármaco hipoglucemiante (sulfonilurea, glitazona o insulina). Grupo IDPP4: pacientes tratados con metformina e inhibidores de la dipeptilpeptidasa 4. Relación de eventos: cardiopatía isquémica (n=38), accidente vasculocerebral (n=67) e insuficiencia renal (n=38). El total de eventos por grupo fue de n=107 y n=19;  $p<0,001$  (respectivamente). Un paciente pudo tener más de un evento. Insuficiencia renal: corresponde a un filtrado glomerular  $<60$  mL/min. Diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones por pares ( $p<0,05$ ).

un menor coste sanitario, con una reducción del uso de los recursos en Atención Especializada, y que ocasionaron menos ingresos hospitalarios. Los limitados estudios existentes muestran que cuanto mayor sea el cumplimiento y el control metabólico de estos pacientes, menor es el riesgo de hospitalización. A modo de ejemplo, Breitscheidel et al.<sup>24</sup> en una revisión efectuada concluyen que la mejora del cumplimiento puede dar lugar a una reducción de los costes sanitarios totales en DM2. En 7 estudios, el cumplimiento se asoció inversamente a los costes sanitarios totales, mientras que se destaca un menor coste debido a una menor proporción de días de hospitalización. No obstante, la variabilidad de estos estudios es elevada. En general, nuestros resultados son consistentes con estos estudios<sup>25</sup>, destacando sobre todo la relación directa entre los episodios de hipoglucemias y el menor consumo de recursos sanitarios<sup>26</sup>. A pesar de que el coste de los IDPP4 es superior al de otras alternativas, parece que queda compensado con unos menores costes de seguimiento.

Nuestros datos reflejan unas menores tasas de ECV e insuficiencia renal en los pacientes tratados con IDPP4. En este aspecto, diversas evidencias<sup>6-8,19,20</sup>, tanto en diabetes mellitus tipo 1 como en pacientes con DM2, han demostrado que un buen control metabólico produce una mejoría significativa en la incidencia y evolución de las complicaciones microangiopáticas, beneficio que persiste durante años aunque empeore el control metabólico. En relación con la evolución de las complicaciones macrovasculares, sin embargo, no parece depender tanto de alcanzar un

aceptable nivel de HbA1c, sino del tipo de tratamiento empleado y de la aparición o no de episodios hipoglucémicos. Dada la estrecha relación existente entre algunas microangiopatías (fundamentalmente la nefropatía) y la ECV, es lógico considerar que un buen control metabólico influiría positivamente en la misma, pero con una intensidad menor que el control de otros factores de riesgo, como la dislipemia y la hipertensión arterial<sup>6,8,26</sup>. En la actualidad los IDPP4 podrían tener un beneficio cardiovascular, pero deberemos esperar los resultados de diversos ensayos clínicos en curso.

La principal limitación de este estudio es el posible sesgo de selección por parte del médico responsable a la hora de administrar uno u otro fármaco hipoglucemiante, por lo que la interpretación de los resultados debe realizarse con prudencia. De igual forma, es posible que los pacientes que progresan de metformina a insulina presenten mayores complicaciones. Esta circunstancia, no medida con exactitud en nuestro estudio, podría deberse a formas más rápidamente evolutivas de la enfermedad y/o a que los pacientes tratados con insulina presenten un mayor grado de complejidad. Otra limitación del estudio se refiere a la medida de la hipoglucemia, puesto que solo se identificaron los episodios en los que el paciente requirió asistencia sanitaria y esta quedó documentada, por lo que podría haber un infradiagnóstico de los episodios de hipoglucemia. Además, las ligeras diferencias observadas de mayor edad y tiempo de evolución de la diabetes en el grupo tratado con metformina y otros hipoglucemiantes podrían explicar en parte una mayor comorbilidad y consumo de recursos sanitarios. Serán necesarias futuras investigaciones para disponer de estudios de coste/efectividad y de demora diagnóstica y de tratamiento, y recabar datos en otras organizaciones sanitarias. A pesar de las limitaciones del estudio, los pacientes en tratamiento con IDPP4 (doble terapia) mostraron una mayor probabilidad de tener un mayor cumplimiento, control metabólico y menores tasas de hipoglucemias, repercutiendo en unos menores costes sanitarios.

## Contribución de los autores

Concepción y diseño del manuscrito: A. Sicras, C. Roldán y B. Font. Recogida de los datos: A. Sicras y R. Navarro. Interpretación de los datos, redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido, por todos los autores: A. Sicras, C. Roldán, B. Font, R. Navarro y J. Ibáñez.

## Financiación

Trabajo financiado por Novartis Farmacéutica SA, sin interferir en los resultados finales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit.* 2002;16:511-20.

2. Ray JA, Valentine WJ, Secnik K, Oglesby AK, Cordony A, Gordoís A, et al. Review of the cost of diabetes complications in Australia, Canada, France, Germany, Italy and Spain. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1617–29.
3. González P, Faure E, del Castillo A, Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. Cost of diabetes mellitus in Spain. *Med Clin (Barc).* 2006;127:776–84.
4. Rosado Martín J, Martínez López MÁ, Mantilla Morató T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jiménez R, et al., MAPA. Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain). The Madrid Cardiovascular Risk study. *Gac Sanit.* 2012;26:243–50.
5. 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@betes Study. *Diabetologia.* 2012;55:88–93.
6. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al., Sociedad Española de Diabetes. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Rev Clin Esp.* 2011;211:147–55.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al., American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364–79.
8. Puigdevall Gallego V, Laudo Pardos C, del Río Mayor MJ, Velasco Martín A. New drugs for the treatment of type-2 diabetes. *Rev Clin Esp.* 2000;200:151–6.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193–203.
11. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA.* 1999;281:2005–12.
12. Wiedeman PE. DPP-IV inhibition: Promising therapy for the treatment of type 2 diabetes. *Prog Med Chem.* 2007;45:63–109.
13. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes ÍM, editores. The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer. Oxford: Oxford University Press; 1993.
14. WHO; 1991. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
16. Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, Mumford LM. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care.* 1991;29:452–72.
17. Instituto Nacional de Estadística 2010. Encuesta de costes laborales del año 2010 [consultado Sep 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/infoine>
18. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ.* 2000;320:1197–200.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837–53.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality and in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.
21. Márquez Contreras E, Martell Claros N, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Ferraro García J, et al., Grupo de Trabajo sobre Cumplimiento de la Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Therapeutic non-compliance with insulin in the treatment of diabetes mellitus 2. *Aten Primaria.* 2012;44:74–81.
22. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: A review. *Int J Clin Pract.* 2008;62:76–87.
23. Jermendy G, Wittmann I, Nagy L, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, et al. Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR72–7.
24. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schöffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: A review paper. *J Med Econ.* 2010;13:8–15.
25. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2012;18 Suppl 3:S43–8.
26. Liu S, Zhao Y, Hempe JM, Fonseca V, Shi L. Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12:47–51.