

## ORIGINAL

# Consumo de recursos sanitarios y costes asociados al inicio del tratamiento con fármacos inyectables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



Antoni Sicras-Mainar<sup>a</sup>, Ruth Navarro-Artieda<sup>b</sup>, Raúl Morano<sup>c,\*</sup> y Lucía Ruíz<sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Documentación Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline, Madrid, España

Recibido el 15 de febrero de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016

Disponible en Internet el 13 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;  
Consumo de recursos sanitarios;  
Costes sanitarios;  
Adherencia;  
Persistencia;  
Hipoglucemias

### Resumen

**Objetivos:** El objetivo principal fue evaluar el uso de recursos y costes de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que inician tratamiento con insulina o análogos del receptor de GLP-1 (AR GLP-1) inyectables en un ámbito poblacional español. Por otro lado, se determinó la adherencia y persistencia al tratamiento en ambos grupos de tratamiento.

**Pacientes y métodos:** Diseño observacional, no-intervencionista, de carácter retrospectivo. Se incluyeron pacientes  $\geq 20$  años que iniciaron tratamiento con insulina o AR GLP-1 durante 2010-2012. Se determinó el consumo de recursos sanitarios relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días de hospitalización, visitas a urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas, medicación) para evaluar el coste sanitario en estos 2 grupos de pacientes. Se recogió información clínica como índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) control metabólico (HbA1c), adherencia, persistencia y complicaciones (hipoglucemias y eventos cardiovasculares). El seguimiento se realizó durante 12 meses. Solo se tuvo en cuenta los costes sanitarios directos.

**Resultados:** Se reclutaron 1.301 pacientes, con una edad media de 67,6 años, el 51,6% varones. El 71,9% en tratamiento con insulina y el 28,1% con AR GLP-1. Al año de seguimiento los pacientes tratados con AR GLP-1 tuvieron menos consultas a atención primaria (8 vs 11;  $p < 0,001$ ), a especializada (1,0 vs 1,8;  $p < 0,001$ ), hospitalizaciones (0,3 vs 0,7;  $p = 0,030$ ) y visitas a urgencias (0,8 vs 1,6;  $p < 0,001$ ). Los pacientes tratados con GLP-1 mostraron una mayor adherencia (88,1% vs 82,7%;  $p < 0,001$ ), persistencia (62,0% vs 55,9%;  $p = 0,046$ ) y menor proporción de hipoglucemias (13,4% vs 18,7%;  $p = 0,022$ ) con similar control metabólico (HbA1c: 7,2% vs 7,4%;  $p = 0,049$ ), índice de masa corporal (29,1 vs 30,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y tasa de eventos cardiovasculares (9,1% vs 11,5%;  $p = 0,330$ ), respectivamente. El promedio/unitario de los costes sanitarios directos corregidos fue de 1.787 € vs 2.005 €;  $p = 0,046$ .

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raul.l.morano-larragueta@gsk.com (R. Morano).

**Conclusiones:** Los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 ocasionaron menores costes sanitarios directos para el Sistema Nacional de Salud que los pacientes en tratamiento con insulinas. Los resultados obtenidos podrían explicarse por una mayor adherencia al tratamiento y menores tasas de hipoglucemias en los pacientes tratados con AR GLP-1. Se necesitan más estudios para poder confirmar estas posibles razones.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN.

## KEYWORDS

Type 2 diabetes;  
Healthcare resource utilization;  
Healthcare costs;  
Adherence;  
Persistence;  
Hypoglycemia

## Use of healthcare resources and costs associated to the start of treatment with injectable drugs in patients with type 2 diabetes mellitus

### Abstract

**Objectives:** The main objective was to assess resource use and costs of starting treatment with insulin or injectable GLP-1 receptor analogues (GLP-1 RAs) in a Spanish population of patients with type 2 diabetes mellitus. Treatment adherence and persistence were also determined for both treatment groups.

**Patients and methods:** A retrospective, non-interventional, observational study was conducted. Patients aged  $\geq 20$  years who started treatment with insulin or GLP-1 RAs in the 2010-2012 period were recruited. Use of healthcare resources was estimated to evaluate healthcare costs in these two groups of patients (medical visits, hospital stay, emergency visits, diagnostic or treatment requests, medication). Clinical information including body mass index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), metabolic control (HbA1c), adherence, persistence, and complications (hypoglycemia, and cardiovascular events (CVE) was collected. The follow-up period was 12 months. Only direct healthcare costs were considered.

**Results:** A total of 1301 patients with a mean age of 67.6 years (51.6% males) were recruited. Of these, 71.9% and 28.1% were on treatment with insulin and GLP-1 RA respectively. After one year of follow-up, patients treated with GLP-1 RAs were found less visits to primary care (8 vs. 11;  $P < .001$ ) and specialized care (1.0 vs. 1.8;  $P < .001$ ), hospital stays (0.3 vs. 0.7;  $P = .030$ ) and less visits to the emergency room (0.8 vs. 1.6;  $P < .001$ ). Patients treated with GLP-1 showed greater adherence (88.1% vs. 82.7%;  $P < .001$ ) and persistence (62.0% vs. 55.9%;  $P = .046$ ), and had less hypoglycemia episodes (13.4% vs. 18.7%;  $P = .022$ ), with similar metabolic control (HbA1c: 7.2% vs. 7.4%;  $P = .049$ ), BMI (29.1 vs. 30.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), and CVE rate (9.1% vs. 11.5%;  $P = .330$ ) respectively. The mean corrected direct healthcare cost per patient was €1787 vs. €2005 ( $P = .046$ ).

**Conclusions:** Patients treated with GLP-1 RAs caused lower direct healthcare costs for the National Health System than patients treated with insulin. The results may be explained by greater treatment adherence and lower hypoglycemia rates in patients treated with GLP-1 RAs. Additional studies are needed to confirm these possibilities.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los problemas de salud con mayor repercusión socio-sanitaria en España, cuya incidencia se espera que crezca en las próximas décadas, por lo que debería considerarse como un problema de salud pública<sup>1</sup>. La prevalencia poblacional estimada se sitúa alrededor del 13,8% en función de los distintos estudios y métodos utilizados para el diagnóstico, pudiendo llegar al 20% en los mayores de 75 años<sup>2,3</sup>.

En cuanto al tratamiento, si tras un periodo de entre 3 a 6 meses con tratamiento no farmacológico no se consiguen los objetivos metabólicos, se debe iniciar un tratamiento farmacológico<sup>1,4,5</sup>. En la actualidad están disponibles una serie de fármacos para el tratamiento de la DM2. La gran mayoría de guías aconsejan como primer escalón terapéutico la metformina asociada a cambios en los estilos de

vida (dieta, ejercicio). Conforme no se consigue un adecuado control glucémico existen varias alternativas como segundo escalón terapéutico: sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, agonistas del receptor del GLP-1 y finalmente la insulinización. Sobre los fármacos agonistas del receptor GLP-1 las guías recomiendan su uso en pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  debido al beneficio sobre la pérdida de peso que tiene esta clase<sup>5</sup>.

Algunas estimaciones sitúan el coste sanitario anual de la diabetes en España en 2013 en 5.809 millones de euros, lo que representa un 8,2% del gasto sanitario público español<sup>6</sup>. Los estudios que han evaluado los costes sanitarios asociados a la DM2 desde una perspectiva del sistema sanitario español oscilan entre un coste medio anual por paciente de 1.108 y 6.268 €<sup>6-12</sup>.

A pesar de las numerosas publicaciones científicas disponibles sobre la enfermedad, se dispone de pocos datos sobre la utilización de recursos y costes de los pacientes con DM2 que inician tratamiento farmacológico con fármacos inyectables (insulina o AR GLP-1) en la práctica clínica habitual. El objetivo del estudio fue evaluar el uso de recursos y costes sanitarios, así como la adherencia y persistencia al tratamiento de los pacientes con DM2 que inician tratamiento con insulina frente a análogos del receptor de GLP-1 en un ámbito poblacional español.

## Pacientes y métodos

### Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, multicéntrico longitudinal, de carácter retrospectivo, a partir de la revisión de historias clínicas informatizadas de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio estuvo formada por personas pertenecientes a 6 centros de atención primaria gestionados por Badalona Serveis Assistencials S.A. y el Hospital Municipal de Badalona (hospital de 140 camas aproximadamente). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Germans Trias i Pujol.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que demandaron atención y que reunieron las siguientes características: a) edad  $\geq 20$  años; b) iniciar el tratamiento farmacológico con insulina o AR GLP-1 durante los años 2010-2012; c) estar diagnosticados de DM2 un mínimo de 12 meses antes del inicio del estudio; d) seguir de forma regular el protocolo/guía de riesgo cardiovascular establecido en los centros; e) 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); f) que se pudiera garantizar el seguimiento regular de los pacientes. Fueron excluidos los sujetos trasladados a otros centros, los fallecidos y los que fueron pérdidas durante el periodo de seguimiento. También fueron excluidos los pacientes en tratamiento con insulina y AR GLP-1 en combinación (simultáneamente).

### Grupos de estudio y predeterminación del tamaño muestral

El uso de recursos y costes se comparó entre los 2 grupos de pacientes: a) en tratamiento con insulina; y b) en tratamiento con AR GLP-1 (en el momento del estudio solo estaban comercializados exenatida diaria y liraglutida). El seguimiento de los pacientes fue de 12 meses. El cálculo del tamaño muestral fue realizado en función de una prevalencia esperada de DM2 del 8%, asumiendo un error aleatorio del 5% y una precisión inferior al 2%, con lo que se estimó reclutar a un mínimo de 350 pacientes por grupo de estudio. La potencia estadística para el modelo fue del 80%. No

obstante, se incluyeron todos los registros de los pacientes disponibles en las bases de datos.

### Diagnóstico de diabetes tipo 2 y de las complicaciones microvasculares

El diagnóstico de DM2 se obtuvo a partir de la Clasificación internacional de la AP (CIAP-2), en el componente 7 de las enfermedades y problemas de salud<sup>13</sup> (T90), y de la codificación de las altas hospitalarias y urgencias, según la *Clasificación internacional de enfermedades, 9.ª revisión, modificación clínica*; CIE-9-MC. También se obtuvo la información de complicaciones microvasculares y de alteración del filtrado glomerular, a partir de estas clasificaciones diagnósticas o registros internos.

### Variables clínicas y demográficas

Las principales variables demográficas establecidas fueron: edad, sexo y tiempo de evolución de la DM2, así como las principales comorbilidades. Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido se utilizó: a) el índice de comorbilidad de Charlson<sup>14</sup> como una aproximación a la gravedad del paciente que evalúa la esperanza de vida a 10 años; y b) el índice de casuística individual, obtenido a partir de los *Adjusted Clinical Groups* (ACG), un sistema de clasificación de pacientes por isoconsumo de recursos<sup>15</sup>. El aplicativo de los *Adjusted Clinical Groups* proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente en función de su morbilidad general quedó 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).

Como variables clínicas se recogieron la hemoglobina glucosilada (HbA1c), el IMC y las complicaciones derivadas de la enfermedad. Durante el periodo de seguimiento (12 meses) se contabilizaron los casos nuevos de hipoglucemias, enfermedad cardiovascular (ECV) o fallo renal establecido. El registro se obtuvo a partir de los informes de alta procedentes de la atención especializada, y/o a partir de la CIAP-2<sup>13</sup>.

### Uso de recursos y modelo de costes

Se consideraron como costes sanitarios directos los relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días de hospitalización, visitas a urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas, medicación), efectuada por los profesionales. El coste fue expresado en coste medio por paciente (coste/unitario). Las diferentes tarifas se obtuvieron a partir de la contabilidad analítica, excepto la medicación y los días de baja laboral. Las prescripciones se cuantificaron según el precio de venta al público por envase en el momento de la prescripción. Se incluyó el coste de las tiras reactivas para determinar los valores de glucosa capilar. En este estudio no se contempló el cómputo de los costes directos no sanitarios.

## Medicación administrada, adherencia y persistencia al tratamiento

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica clínica habitual (criterio médico). La información de los antidiabéticos administrados a los pacientes en estudio se obtuvo, según las recomendaciones realizadas por el facultativo, de la dispensación farmacéutica (recetas retiradas de la oficina de farmacia). Se obtuvieron los medicamentos prescritos y los intervalos de tiempo de su administración durante el periodo de seguimiento. La adherencia se definió según los criterios de la *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* y se calculó en función de la tasa/ratio de posesión del medicamento (RPM)<sup>16</sup>. Esta tasa se evaluó desde la primera a la última prescripción, y representa el número de días de medicación suministrada entre el número de días en tratamiento (a partir de la fecha índice). La persistencia se definió como el tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial. La tasa de persistencia al tratamiento se obtuvo a los 12 meses del seguimiento. Se cuantificó, asimismo, la persistencia a los 30 días después de la prescripción inicial.

## Análisis estadístico

Para describir las características de la población en estudio se efectuó un análisis estadístico descriptivo univariante con valores de media, desviación típica/estándar e intervalos de confianza (IC) del 95%. La normalidad de la distribución se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; y la mediana de la persistencia al tratamiento con un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. En el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de ANOVA, Chi cuadrado, correlación lineal de Pearson y comparación de medias para grupos apareados para evaluar la relación entre las variables. Se efectuó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para obtener las medianas de persistencia al tratamiento (corregido por covariables: sexo, edad, BUR, índice de Charlson y el tiempo desde el diagnóstico). Las comparaciones de los costes entre los grupos de tratamiento se realizaron según las recomendaciones de Thompson y Barber<sup>17</sup> mediante el análisis de la covarianza (procedimiento: estimación de medias marginales; ajuste de Bonferroni). En el modelo, además de las covariables citadas con anterioridad se incluyeron la persistencia y la RPM. Además, se elaboró un modelo de regresión lineal múltiple para determinar las variables asociadas al coste sanitario (con las mismas covariables descritas anteriormente). Se utilizó el programa SPSSWIN versión 17, estableciéndose una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

De una población inicial de 93.505 habitantes  $\geq 20$  años fueron atendidos 84.155 pacientes durante los años 2010-2012. De estos 6.817 sujetos estaban diagnosticados de DM2 (prevalencia: 8,1%; IC 95%: 7,6-8,5%). Finalmente se analizaron 1.301 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión y pudieron seguirse durante el período de

estudio. En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de la serie estudiada en función del inicio del tratamiento con insulina o AR GLP-1. La edad media fue de 67,6 años, un 51,6% fueron hombres, el grado de comorbilidad de los pacientes fue moderado (BUR=3,2 puntos). En general, la hipertensión arterial (71,3%), la dislipidemia (68,2%) y la obesidad (40,8%) fueron las comorbilidades más frecuentes. De los 1.301 sujetos que iniciaron los tratamientos de estudio 935 (71,9%) fueron tratados con insulina, y 366 (28,1%) con AR GLP-1. De los pacientes que iniciaron tratamiento con insulina el 29,9% fue con NPH, el 61,1% con análogos de acción prolongada (glargina o detemir) y el 9,0% con otros tipos, mientras que con AR GLP-1 el 54,4% fue con exenatida diaria y el 45,6% con liraglutida.

El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 10,4 años en ambos grupos. El 93,8% de los pacientes estaba en tratamiento con antidiabéticos orales, de los cuales metformina fue el más utilizado; el 55,6% estaba en tratamiento con doble terapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables sociodemográficas de los 2 grupos de estudio analizados ([tabla 1](#)).

En la [tabla 2](#) se detalla el uso de recursos y costes sanitarios directos relacionados con la diabetes. En el periodo de seguimiento los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 en comparación con insulina consumieron, en promedio, menos visitas médicas en atención primaria (8,0 frente a 11,0;  $p < 0,001$ ), días de hospitalización (0,3 frente a 0,7;  $p = 0,030$ ), visitas en atención especializada (1,0 frente a 1,8;  $p < 0,001$ ) y urgencias hospitalarias (0,8 frente a 1,6;  $p < 0,001$ ). De los costes sanitarios directos obtenidos el 66,3% correspondieron a costes en atención primaria y el 20,7% en atención especializada. A pesar de que el coste en medicación fue mayor para los AR GLP-1 (1.168 euros frente a 1.011 euros;  $p < 0,001$ ), el promedio/unitario de los costes totales sanitarios de los sujetos en tratamiento con AR GLP-1 en comparación con los de insulina fueron inferiores (1.787 euros frente a 2.005 euros;  $p = 0,021$ ). En el modelo corregido (análisis de la covarianza) se mantuvieron estas diferencias y fueron de 1.785 euros (IC 95%: 1.635 euros-1.934 euros) frente a 2.008 euros; (IC 95%: 1.914 eur-2.101 euros);  $p = 0,013$  (diferencia: -223 euros por paciente), respectivamente.

En el modelo de regresión lineal múltiple para determinar las variables que más afectaban al coste sanitario, se obtuvo que este estaba relacionado principalmente con el número de hipoglucemias ( $\beta = 0,328$ ), la persistencia al tratamiento ( $\beta = 0,275$ ) y la comorbilidad ( $\beta = 0,149$ ). El coeficiente de determinación del modelo fue del 44,5%.

En la [tabla 3](#) se describe la adherencia y persistencia al tratamiento. Los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 mostraron una mayor adherencia terapéutica (88,1% frente al 82,7%;  $p < 0,001$ ), promedio de duración del tratamiento (9,9 frente a 9,5 meses;  $p = 0,046$ ) y persistencia (62,0% frente al 55,9%;  $p = 0,046$ ). Estas diferencias en la persistencia se mantuvieron a los 6 meses de iniciar el tratamiento (86,1% frente al 79,4%;  $p = 0,005$ ). Se verificó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (corregido por covariables) si estas diferencias eran debidas a las diferentes características de los pacientes, y se obtuvo el mismo resultado, manteniéndose las diferencias en la persistencia al tratamiento a los 6 y 12 meses de los AR GLP-1 frente a las insulinas. La comparación de la mediana de persistencia al

**Tabla 1** Características basales de la población estudiada

Grupos de estudio	Insulina	AR GLP-1	Total	p
Número de pacientes, %	N = 935 (71,9%)	N = 366 (28,1%)	N = 1.301 (100%)	
<i>Características sociodemográficas</i>				
Promedio de edad, años	67,6 (15,8)	67,6 (12,3)	67,6 (14,9)	0,952
Sexo (hombres)	51,4%	51,9%	51,6%	0,879
Régimen de pensionista, SS	73,2%	73,0%	73,1%	0,940
<i>Comorbilidad general</i>				
Promedio de diagnósticos	3,7 (2,1)	3,7 (2,0)	3,7 (2,1)	0,850
Índice de Charlson	0,9 (0,8)	1,0 (0,8)	1,0 (0,8)	0,152
Promedio de BUR	3,2 (0,7)	3,1 (0,6)	3,2 (0,7)	0,141
<i>Comorbilidades asociadas</i>				
Hipertensión arterial	71,9%	69,7%	71,3%	0,431
Dislipidemia	68,4%	67,8%	68,3%	0,810
Obesidad	40,7%	41,0%	40,8%	0,938
Fumadores activos	21,4%	22,1%	21,6%	0,770
Alcoholismo	4,8%	4,4%	4,7%	0,735
Cardiopatía isquémica	18,4%	17,5%	18,1%	0,702
Accidente cerebrovascular	24,0%	23,5%	23,8%	0,861
Evento cardiovascular	34,8%	34,7%	34,7%	0,984
Insuficiencias orgánicas	27,7%	27,9%	27,7%	0,951
Asma bronquial	6,2%	7,1%	6,5%	0,552
EPOC	10,1%	11,5%	10,5%	0,451
Neuropatías	4,0%	4,1%	4,0%	0,907
Demencias	6,1%	5,7%	6,0%	0,806
Síndrome depresivo	22,5%	21,6%	22,2%	0,733
Neoplasias malignas	12,6%	12,6%	12,6%	0,980
<i>Complicaciones microvasculares</i>				
Retinopatía diabética	26,0%	25,4%	25,8%	0,830
Neuropatía diabética	3,9%	3,3%	3,7%	0,623
Nefropatía diabética	9,2%	10,0%	9,5%	0,582
Enfermedad renal	29,5%	30,3%	29,7%	0,774

Valores expresados en porcentaje o media. Las comorbilidades, complicaciones y enfermedad renal fueron obtenidos de informes de alta de especialistas y de la CIAP-2.

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; BUR: bandas de utilización de recursos; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; p: significación estadística; SS: seguridad social.

tratamiento con insulina o AR GLP-1 se detalla en la [figura 1](#) (curva de Kaplan-Meier). En el subanálisis de la persistencia efectuado a los 30 días después de la prescripción inicial se mantuvieron estas diferencias, tanto en el promedio de duración del tratamiento (8,6 frente a 8,3 meses;  $p = 0,045$ ) como en la persistencia (57,2% frente al 51,0%;  $p = 0,043$ ).

Al inicio del tratamiento, comparando los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 frente a insulinas, el IMC (29,9 frente a 29,5 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,320$ ) y HbA1c (9,2% frente al 9,3%;  $p = 0,505$ ), no mostraron diferencias destacadas. A los 12 meses de seguimiento (inicio frente a final), en ambos grupos se observó un IMC similar al de la situación de partida (AR GLP-1: 29,9 frente a 29,1 kg/m<sup>2</sup>; insulina: 29,5 frente a 30,9 kg/m<sup>2</sup>; diferencia:  $-0,8$ ;  $p < 0,001$ ) y una reducción de la HbA1c (AR GLP-1: 9,2 frente a 7,2%; insulina: 9,3 frente a 7,4%; diferencia:  $-2,0$ ;  $p = 0,048$ ). El grupo en tratamiento con AR GLP-1 obtuvo mayores reducciones del IMC y menores tasas de hipoglucemias (13,4% frente al 18,7%;  $p = 0,022$ ), mientras que la proporción de eventos cardiovasculares fue similar (9,1% frente al 11,5%;  $p = 0,330$ ), respectivamente. Estos resultados quedan resumidos en la [tabla 4](#).

Según los resultados detallados anteriormente, se observa en este estudio que no existen grandes diferencias en la reducción del IMC ni de la HbA1c, ni en los eventos cardiovasculares a pesar de que son numéricamente inferiores para los pacientes tratados con AR GLP-1. Sin embargo, tanto en la persistencia como en el número de hipoglucemias se observan diferencias significativas, pudiendo ser los principales componentes que afectan al coste sanitario entre los 2 grupos de tratamiento en estudio.

## Discusión

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que los pacientes en tratamiento con AR GLP-1, en comparación con insulina, mostraron una reducción del uso de los recursos en atención primaria y especializada y menos visitas a urgencias debido a hipoglucemias, produciendo un menor coste sanitario para el Sistema Nacional de Salud. Cabe destacar la existencia de pocos estudios observacionales que detallen la utilización de estos fármacos en condiciones reales,



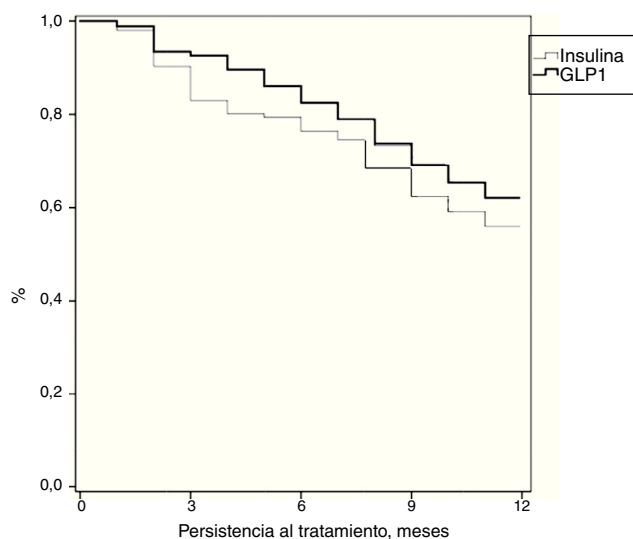
**Tabla 2** Uso de recursos y costes durante el seguimiento

Grupos de estudio Número de pacientes, %	Insulina N = 935 (71,9%)	AR GLP-1 N = 366 (28,1%)	Total N = 1.301 (100%)	p
<i>Uso de recursos</i>				
Visitas médicas, atención primaria	11,0 (15,3)	8,0 (11,0)	10,2 (14,3)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	6,3 (4,1)	4,8 (4,6)	5,9 (4,3)	< 0,001
Radiología convencional	2,1 (2,3)	2,2 (2,5)	2,1 (2,3)	0,491
Pruebas complementarias	1,2 (1,6)	0,9 (1,3)	1,1 (1,5)	0,001
Días de hospitalización	0,7 (3,2)	0,3 (1,9)	0,6 (2,9)	0,030
Visitas médicas, hospitalarias	1,8 (2,5)	1,0 (3,1)	1,6 (2,7)	< 0,001
Visitas a urgencias, hospitalarias	1,6 (2,2)	0,8 (1,4)	1,4 (2,0)	< 0,001
<i>Costes brutos (euros)</i>				
Costes en atención primaria	1.467 (935)	1.518 (582)	1.481 (850)	0,327
Visitas médicas	256 (355)	187 (256)	236 (332)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	117 (76)	89 (86)	109 (80)	< 0,001
Radiología convencional	39 (42)	40 (47)	39 (43)	0,491
Pruebas complementarias	45 (58)	34 (48)	42 (55)	0,001
Medicamentos	1.011 (837)	1.168 (485)	1.055 (758)	< 0,001
Antidiabéticos orales	362 (254)	306 (297)	354 (265)	0,231
Insulina frente a AR GLP-1	474 (356)	737 (421)	551 (447)	< 0,001
Tiras reactivas, glucosa	175 (100)	125 (110)	150 (100)	0,011
Costes, atención especializada	539 (1169)	269 (748)	463 (1074)	< 0,001
Días de hospitalización	230 (1012)	107 (603)	195 (917)	0,030
Visitas médicas	121 (171)	70 (211)	107 (184)	< 0,001
Visitas a urgencias	188 (260)	92 (160)	161 (240)	< 0,001
Costes sanitarios totales	2.005 (1.649)	1.787 (1.037)	1.944 (1.505)	0,019

Valores expresados en media.

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

lo que dificulta la comparación de los resultados, pero en cambio debe interpretarse como una fortaleza del estudio, puesto que se trata de un estudio no intervencionista, que se basa en los resultados acontecidos en situación de práctica



**Figura 1** Persistencia al tratamiento durante el periodo de estudio (seguimiento de 12 meses).

Curva de Kaplan-Meier: estimación de la mediana de duración del tratamiento inicial con insulina o AR GLP-1. Comparaciones entre grupos: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 9,541; p = 0,003.

clínica y ofrece información relevante respecto a aspectos clínicos y económicos de este tipo de pacientes.

Los resultados de costes obtenidos en este estudio están en consonancia con un estudio publicado recientemente, que mediante una revisión de la literatura española de estudios de costes de la DM2 determinó que los costes totales de esta enfermedad oscilaban entre los 1.108 y 6.268 € y entre 687 € y 3.643 € para los costes sanitarios directos<sup>18</sup>. Además, en un estudio publicado en 2013, realizado por Crespo et al.<sup>6</sup>, se determinó que el coste sanitario directo de la diabetes era de 1.798 €. Este coste está en línea con los resultados obtenidos en este estudio, que oscilan entre 1.785 € y 2.005 € para los pacientes tratados con AR GLP-1 e insulinas, respectivamente. Por otro lado, el estudio INSTIGATE<sup>19</sup>, realizado en España en 188 pacientes, mostró que el coste total directo medio de la atención de los pacientes diabéticos aumentó después de iniciar el tratamiento con insulina. Los resultados del presente trabajo confirman los resultados del estudio INSTIGATE, aunque las comparaciones entre ambos ofrecen una cierta dificultad debido a la diferente metodología empleada.

Teniendo en cuenta las características basales de la población incluida en este estudio, no existen diferencias entre los 2 grupos en cuanto al IMC y los niveles de HbA1c.

En la literatura publicada existen algunos estudios<sup>20,21</sup> que encuentran que los pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 tienen un mayor IMC y un mejor control de la diabetes que los pacientes tratados con insulinas. Las diferencias entre el presente estudio y el estudio INITIATOR<sup>20</sup>

**Tabla 3** Descripción del adherencia y persistencia al tratamiento

Grupos de estudio	Insulina	AR GLP-1	Total	p
Número de pacientes	N = 935 (71,9%)	N = 366 (28,1%)	N = 1.301 (100%)	
<i>Ratio de posesión del medicamento (RPM)</i>				
Promedio	82,7%	88,1%	84,2%	< 0,001
IC 95%	81,6-83,8%	86,5-89,7%	83,3-85,1%	
<i>Duración del tratamiento, meses</i>				
Media (DE)	9,5 (3,8)	9,9 (3,2)	9,6 (3,6)	0,046
Mediana (P25-P75)	11,0 (7,0-12,0)	11,5 (8,0-12,0)	11,0 (8,0-12,0)	
<i>Rangos de adherencia terapéutica</i>				
RPM ≥ 80%, alto	54,7%	63,1%	57,0%	0,020
RPM 50-79%, medio	39,9%	32,0%	37,7%	
RPM < 50%, bajo	5,5%	4,9%	5,3%	
<i>Persistencia al tratamiento, 3 meses<sup>a</sup></i>				
Promedio	90,3%	93,4%	91,2%	0,070
IC 95%	88,4-92,2%	90,9-96,0%	89,6-92,7%	
Odds ratio relativa a insulina	—	1,5 (0,8-2,3) p = 0,073	—	
<i>Persistencia al tratamiento, 6 meses<sup>a</sup></i>				
Promedio	79,4%	86,1%	81,2%	0,005
IC 95%	76,8-82,0%	82,5-89,6%	79,1-83,4%	
Odds ratio relativa a insulina	—	1,6 (1,1 - 2,2) p = 0,022	—	
<i>Persistencia al tratamiento, 12 meses<sup>a</sup></i>				
Promedio	55,9%	62,0%	57,6%	0,046
IC 95%	52,7-59,1%	57,0-67,0%	55,0-60,3%	
Odds ratio relativa a insulina	—	1,2 (1,0-1,6) p = 0,043	—	

Valores expresados en porcentaje o media. La persistencia se definió como el tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial.

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; P: percentil; p: significación estadística; RPM: ratio de posesión del medicamento.

<sup>a</sup> Regresión de riesgos proporcionales de Cox (corregido por edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico y comorbilidad). Medicamento de referencia: insulina.

se podrían explicar porque los pacientes que se incluyeron en ese estudio eran originarios de EE. UU., mientras que en este estudio se trata de pacientes españoles. Otra razón que podría explicar estas diferencias podría ser la edad de los pacientes. Los pacientes incluidos en el presente estudio son más mayores; este hecho explicaría las diferencias en el IMC y en el peor control glucémico al inicio, ya que posiblemente estos pacientes tengan una duración de la enfermedad mayor y el daño pancreático sea más pronunciado.

Los resultados obtenidos en el presente estudio revelan que al año de seguimiento los pacientes tratados con AR GLP-1 mostraron una mayor adherencia y persistencia al tratamiento, con una ligera mejora en el control glucémico, en el control del peso y menor proporción de hipoglucemias, en comparación con los tratados con insulina. Los estudios publicados revisados sugieren que la adherencia al tratamiento con insulina es baja<sup>22-24</sup>. En general, oscila entre el 45-77%, y está condicionada a muchos factores: efectos secundarios, riesgo de aumento de peso, riesgo de hipoglucemia, coste de la medicación, tratamientos complejos

(en pautas, dosis o polimedición), niveles altos de HbA1c, pacientes jóvenes o incluso asociada a determinadas enfermedades, por citar algunos ejemplos<sup>16,24</sup>. La falta de adherencia al tratamiento repercute en una menor efectividad clínica, con mayores ingresos hospitalarios y complicaciones (uso de los recursos y costes sanitarios). Algunos estudios han asociado un aumento de un 10% en la RPM con una reducción del coste sanitario del 8,6%<sup>25</sup>. Nuestros resultados están en consonancia con la literatura revisada<sup>1,4,5</sup>. Los datos de este estudio también revelan que los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 frente a insulina presentan similares tasas de eventos cardiovasculares e insuficiencia renal. En este aspecto, diversos autores han demostrado que un buen control glucémico, representado por valores bajos de HbA1c, produce una mejoría significativa en la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares, beneficio que persiste durante años aunque empeore el control glucémico<sup>8</sup>. Corresponde a los profesionales sanitarios, conjuntamente con los pacientes, desarrollar un plan terapéutico personalizado para lograr una adherencia y unos resultados terapéuticos óptimos<sup>4</sup>.

**Tabla 4** Variables clínicas durante el seguimiento (12 meses)

Grupos de estudio	Insulina	AR GLP-1	Total	p
Número de pacientes	N = 935 (71,9%)	N = 366 (28,1%)	N = 1.301 (100%)	
<b>Evolución durante el seguimiento</b>				
<i>Índice de masa corporal, kg/m<sup>2</sup></i>				
Situación basal, inicio del estudio	29,5 (5,5)	29,9 (4,9)	29,6 (5,3)	0,320
A los 6 meses de seguimiento	30,3 (5,4)	29,7 (6,1)	30,0 (5,7)	0,073
A los 12 meses de seguimiento	30,9 (5,7)	29,1 (5,9)	30,4 (5,8)	< 0,001
<i>HbA1c, %</i>				
Situación basal, inicio del estudio	9,3 (1,8)	9,2 (1,5)	9,2 (1,7)	0,505
A los 6 meses de seguimiento	7,6 (1,7)	7,6 (1,7)	7,6 (1,7)	0,737
A los 12 meses de seguimiento	7,4 (1,7)	7,2 (1,5)	7,3 (1,7)	0,049
<i>Hipoglucemias (seguimiento)</i>				
Con ingreso hospitalario, %	2,4	1,9	2,2	0,629
IC 95%	1,4-3,3%	0,5-3,3%	1,4-3,0%	
En urgencias hospitalarias, %	7,6	3,8	6,5	
IC 95%	5,9-9,3%	1,8-5,8%	5,2-7,8%	
En atención primaria, %	13,7	10,9	12,9	0,055
IC 95%	11,5-15,9%	7,7-14,1%	11,1-14,7%	
En total, % (pacientes)	18,7	13,4	17,2	0,022
IC 95%	16,2-21,2%	9,9-16,9%	15,2-19,3%	
<i>Eventos cardiovasculares (seguimiento)</i>				
Cardiopatía isquémica	3,1%	2,7%	3,0%	0,725
Accidente vasculocerebral	2,4%	2,6%	2,5%	0,909
Insuficiencia cardíaca	2,9%	1,4%	2,5%	0,111
Insuficiencia renal	2,1%	1,5%	1,9%	0,536
Total de eventos	11,5%	9,1%	10,8%	0,330

Valores expresados en porcentaje o media. Insuficiencia renal expresada como creatinina sérica: en hombres > 133; mujeres > 124 mmol/l y proteinuria [ $> 300$  mg/24 h].

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

En este trabajo se muestran las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, como por ejemplo el infrarregistro de la enfermedad o la posible variabilidad de los profesionales y pacientes. Cabe destacar que este tipo de diseños no está exento de sesgos (factores no tenidos en cuenta, como el nivel socioeconómico, cultural o de escolarización, las dosis farmacológicas consumidas, la adecuación terapéutica, no tener diferenciados los diferentes subgrupos de antidiabéticos orales asociados a AR GLP-1 o insulina, o los posibles efectos secundarios, por citar algunos ejemplos) que se deberían de minimizar. La principal limitación al estudio es el sesgo de selección por parte del médico responsable a la hora de administrar unos u otros fármacos, por lo que la interpretación de los resultados debe realizarse con prudencia, sin embargo esta limitación siempre existirá en los estudios de práctica clínica real. Tampoco se tuvo en cuenta la duración del tratamiento con los diferentes tipos de antidiabéticos orales, debido a la dificultad que representa su cuantificación durante el seguimiento. Por otro lado, no se tuvo en cuenta un periodo de lavado antes de iniciar el tratamiento inyectable para poder relacionar directamente el consumo de recursos sanitarios y los costes al tratamiento, pero esta situación es frecuente en estudios retrospectivos. Otra limitación 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 registro de estos casos inferior al real.

Se deberían realizar más investigaciones en este sentido para confirmar los resultados de este estudio. Además, el éxito de la atención a los pacientes con enfermedades crónicas, como la DM2, debería basarse en intervenciones de equipos multidisciplinares que promovieran intervenciones efectivas en las que los pacientes estuvieran altamente comprometidos en su autocuidado. En conclusión, a pesar de las limitaciones del estudio, los pacientes en tratamiento con AR GLP-1 en comparación con insulina se asociaron a un menor consumo de recursos sanitarios repercutiendo en menores costes sanitarios para el Sistema Nacional de Salud. Además, se observó una mayor adherencia y persistencia al tratamiento con menores tasas de hipoglucemias en los pacientes tratados con AR GLP-1, circunstancia que podría relacionarse con los menores costes incurridos por estos pacientes.

## Financiación

Este estudio (código HO-14-15005) ha sido financiado por GlaxoSmithKline (GSK).



## Autoría

Todos los autores cumplen con los criterios de autoría especificados en los *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: escribir y editar para publicaciones biomédicas*, por lo que han contribuido de forma sustancial al desarrollo del trabajo: Ruth Navarro y Antoni Sicras han participado en la recopilación de datos, análisis e interpretación de los datos y elaboración del artículo final. Raúl Morano y Lucía Ruiz han participado en el análisis e interpretación de los datos y elaboración del artículo final.

## Conflicto de intereses

Lucía Ruiz y Raúl Morano son empleados de GSK España. Antoni Sicras recibió honorarios por ser el investigador principal del estudio y clínico experto en la materia. Ruth Navarro declaró no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos la financiación del estudio a GlaxoSmithKline (GSK).

## Bibliografía

- 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.
- 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*. 2012;55:88–93.
- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin*. 2007;129:352–5.
- American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes. *Nutr Clin Care*. 2003;6:115–9.
- 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.
- Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Albad A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimerin Diabetes). *Av Diabetol*. 2013;29:182–9.
- Lopez Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque Gonzalez B. [The social and economic cost of diabetes mellitus]. *Atencion primaria/Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2002;29:145–50.
- Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27:2616–21.
- Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. [The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study]. *Gacet Sanit*. 2002;16:511–20.
- Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9:17.
- Mata M. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostes DM2. Suplemento extraordinario *Diabetes Práctica*. Jornadas de actualización terapéutica. *Diabetes tipo 2*. 2013;6.
- Ballesta M, Carral F, Oliveira G, Giron JA, Aguilar M. Economic cost associated with type II diabetes in Spanish patients. *Eur J Health Econ*. 2006;7:270–5.
- 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.
- 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.
- 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.
- Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:105–16.
- Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ*. 2000;320:1197–200.
- Zozoya N, Villoro R, Hidálgo A, Oliva J, Rubio M, García S. Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. En: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad; 2015.
- Costi M, Smith H, Reviriego J, Castell C, Goday A, Dilla T. Costes directos sanitarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los seis meses de inicio del tratamiento con insulina en España: estudio INSTIGATE. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:274–82.
- Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M. The INITIATOR Study: Pilot data on real-world clinical and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther*. 2013;30:1128–40.
- Ortega R, Mauricio D, Detournay B, Gasalla T, Conget I. Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el momento de iniciar el tratamiento con agonistas de los receptores de GLP-1 en España. XXXVI congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2015.
- Barag SH. Insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: Strategies for initiation and long-term patient adherence. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111 7 Suppl 5:S13–9.
- Nau DP. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy-focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *Am J Manag Care*. 2012;18 3 Suppl:S49–54.
- Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabet Med*. 2013;30:512–24.
- Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2003;25:2958–71.