

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC*

N.01/2013



Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut

AUTORIA I COL-LABORACIONS

Experts clínics

Eugeni Fau, EAP Bufalà-Canyet. ICS. CAMAPC

Manel Mata, ABS La Mina (Sant Adrià de Besòs). ICS

Rosa Morros, IDIAP Jordi Gol. CAMAPC

M. Àngels Pellicer, SAP Girona Nord. ICS. CAMAPC

Wifred Ricart, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona

Joan-Antoni Vallès, Àrea del Medicament. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat

Carles Zafon, Hospital Universitari Vall d'Hebron. ICS

Revisors externs

Conxa Castells, Consell assessor sobre la diabetes a Catalunya.

Mercè Fernández-Balsells, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta. ICS

Dídac Mauricio, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. ICS

Pilar Roura, ABS Badia del Vallès. ICS

Oficina tècnica

Ana M^a de Andrés, Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Núria Paladio, Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Berta Sunyer, Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Direcció

Arantxa Catalán, Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Joan MV Pons, Responsable de l'Àrea d'Avaluació. AQuAS

Declaració Conflicte Interès

Els autors i col·laboradors han realitzat una declaració de conflicte d'interès.

1. Introducció

La millora de la qualitat, accessibilitat i seguretat de les intervencions sanitàries promogudes pel Pla de salut 2011-2015 se sustenta, entre altres línies d'actuació, en la voluntat de reorientar el sistema cap als malalts crònics.

Aquesta estratègia es materialitza en la implantació de processos clínics integrats per tal de millorar l'abordatge de les deu malalties cròniques següents: diabetis *mellitus*, insuficiència cardíaca, nefropatia, malaltia pulmonar obstructiva crònica i asma, depressió, demències, trastorns mentals severos i greus, càncer, malalties del sistema musculoesquelètic i dolor crònic. Amb aquest fi, i en el marc del Programa de prevenció i atenció a la cronicitat (PPAC), es va dur a terme un procés de consens d'experts en què un dels objectius va ser identificar i prioritzar guies de pràctica clínica de qualitat per a cadascuna d'aquestes patologies.

Enfront de la rellevància del maneig farmacològic d'aquestes patologies i la variabilitat existent a les guies prioritzades, es fa necessari harmonitzar les pautes de tractament farmacoterapèutic, projecte que es desenvolupa en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF APC) del CatSalut.

L'objectiu d'aquest document és harmonitzar les pautes del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) en el marc del PHF APC.

2. Metodologia

Les guies de pràctica clínica prioritzades en el marc del PPAC pel maneig de la diabetis *Mellitus* tipus 2, han estat les següents:

- ✓ Guia per al maneig de la diabetis tipus 2 del National Institute of Clinical Excellence (NICE): NICE clinical guideline 87, 2009 (disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/>)
- ✓ Guia de pràctica clínica en la DM2 elaborat per la redGDPS, 2010 (disponible a: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/guias/guia_gedaps_practica-cinica-2010.pdf)
- ✓ Recomanacions per al maneig de la hiperglucèmia en la diabetis tipus 2 elaborades per l'American Diabetes Association (ADA) i l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2012 (disponible a: http://professional.diabetes.org/CPR_search.aspx)
- ✓ Guia de pràctica clínica per a l'abordatge de la diabetis *mellitus* tipus 2 elaborada per l'Institut Català de la Salut (ICS), 2010 (disponible a: www.gencat.cat/ics/professionals/guies/)

Aquestes guies han estat la base del procés d'harmonització farmacoterapèutica i de la publicació del document **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2**. El procés d'elaboració d'aquestes recomanacions inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre guies i la resolució d'aquestes últimes per consens d'un grup d'experts clínics i revisors externs. Inclou, també, l'actualització de l'evidència científica generada des del moment de la publicació de les esmentades guies i la utilització de criteris de cost-efectivitat per realitzar recomanacions de selecció i priorització de medicaments i/o grups terapèutics. Aquesta informació procedeix dels informes d'avaluació de nous medicaments disponibles al PHF APC.

3. Objectius del tractament farmacològic de la DM2

- ✓ Evitar els símptomes de la hiperglucèmia.
- ✓ Millorar la qualitat de vida mitjançant la prevenció de les complicacions microvasculars i macrovasculars.
- ✓ Perllongar la supervivència.

4. Punts clau del maneig farmacològic de la DM2

· INICI DE TRACTAMENT I VALORS OBJECTIU

- ✓ El tractament farmacològic s'ha d'iniciar si al cap de 3-6 mesos després del diagnòstic les mesures dietètiques i els canvis de l'estil de vida no aconseguen una millora en el control glucèmic.
- ✓ En general es recomana disminuir els valors d'HbA1c < 7,0%, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de cada pacient. Es pot considerar un objectiu d' HbA1c < 6,5% si es pot assolir de forma segura o bé un objectiu d'HbA1c de 8,0% en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex.

· TRACTAMENT INICIAL

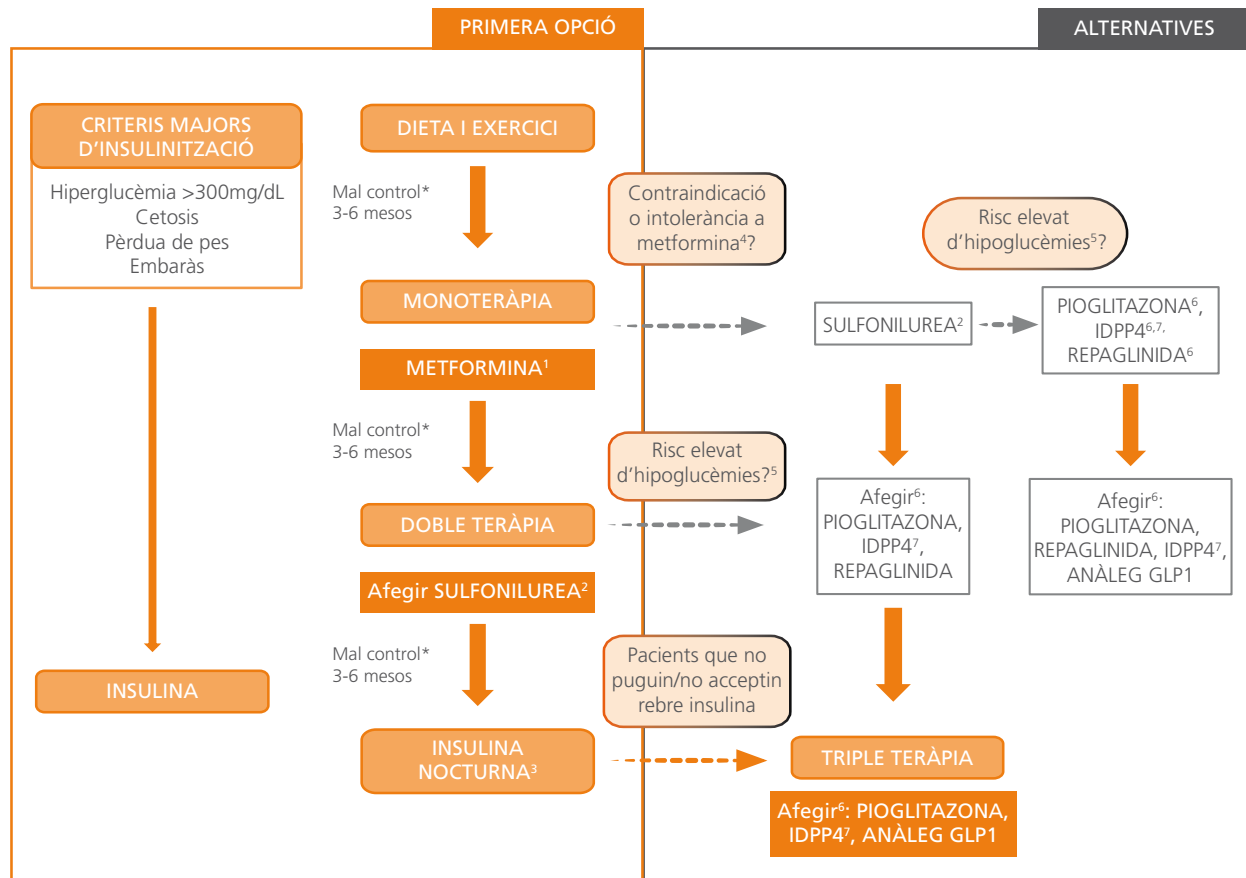
- ✓ Metformina és el fàrmac d'elecció per a l'inici de tractament.
- ✓ En cas d'intolerància o contraindicació a metformina pot considerar-se una sulfonilurea com a tractament d'inici (excepte glibenclàmida).
- ✓ En pacients amb insuficiència renal greu (FGe<30mL/min) valorar l'ús de repaglinida, pioglitazona, inhibidors de la dipeptidil peptidasa (IDPP4) o insulina com a teràpia d'inici.

· TRACTAMENT COMBINAT

- ✓ En pacients diabètics amb **mal control glucèmic amb metformina en monoteràpia es recomana afegir una sulfonilurea. Es tracta de la combinació amb major experiència** d'ús i més cost-efectiva.
- ✓ Si el pacient presenta insuficiència renal greu (FGe<30mL/min) valorar l'ús de repaglinida, pioglitazona, IDPP4 o insulina.
- ✓ Per a pacients en tractament amb sulfonilurees en monoteràpia, amb contraindicacions a metformina, i mal control glucèmic cal considerar afegir pioglitazona o un IDPP4 en funció de la comorbiditat del pacient.
- ✓ En pacients que no assolixen un bon control glucèmic tot i la doble teràpia, iniciar **insulinització basal nocturna fins a assolir els valors objectiu. En pacients amb hiperglucèmia greu (>300mg/dL) iniciar insulina > 1 dosi/dia.**
- ✓ Iniciar **triple teràpia** amb antidiabètics no insulínics (ADNI) en pacients que no puguin o no acceptin rebre insulinització.
- ✓ En cas de triple teràpia valorar pioglitazona o un IDPP4 i reservar els anàlegs del GLP-1 per a pacients amb un índex de massa corporal >35.
- ✓ **Reavaluar l'eficàcia del tractament escollit als 6 mesos** i suspendre si no s'assoleix el benefici esperat (reducció de l'HbA1c del 0,5% per a fàrmacs orals i de l'1% per a anàlegs del GLP-1).

Nota: Segons el Consens Català sobre atenció a la malaltia renal crònica la fórmula recomanada per estimar el filtratge glomerular (FGe) és actualment la MDRD.

5. Algorisme de tractament de la DM2



* En general es recomana disminuir els valors d'HbA1c < 7,0%, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de cada pacient. Es pot considerar un objectiu d'HbA1c < 6,5% si es pot assolir de forma segura o bé un objectiu d'HbA1c de 8,0% en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex.

1. Augment gradual de la dosi de metformina per evitar efectes adversos gastrointestinals. Monitorar la funció renal.
2. Triar la sulfonilurea de manera individualitzada per a cada pacient. Advertir al pacient del risc d'hipoglucèmia. En cas d'hipoglucèmia i si el pacient està conscient, administrar hidrats de carboni d'absorció ràpida. Si el pacient està inconscient cal administrar glucagó intramuscular o subcutani o glucosmon endovenós. Si no hi ha millora, repetir als 5 minuts. Si el pacient està en tractament amb sulfonilurea, se l'ha de derivar a urgències.
3. Iniciar insulinització amb insulina NPH nocturna (veure apartat 10).
4. Metformina està contraindicada en insuficiència renal greu (FGe<30mL/min) o en situacions clíniques que predisposin a l'acidosi.
5. Factors de risc d'hipoglucèmia: edat avançada, insuficiència renal/hepàtica, deteriorament cognitiu/demència, antecedents recents d'hipoglucèmia, consum d'alcohol (consum habitual excessiu o ingestes ocasionals en pacients abstemis).
6. Escollir el tractament en funció de les característiques del pacient, comorbiditats i perfil d'efectes adversos del fàrmac.
7. Considerar les diferents indicacions segons fitxa tècnica de cadascun dels IDPP4.

6. Característiques dels antidiabètics

	MET	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4	ANÀLEG GLP1	INHIBIDORS αGLUCOSIDASA	INSULINA
EFICÀCIA (reducció HbA1c)	1,5-2%	1,5-2%	1,5-2%	1-1,5%	0,5-1%	1%	0,5-1%	2-2,5%
↓ comp. microvascular	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-
↓ comp. macrovasculars	Sí	-	-	-	-	-	-	-
↓ mortalitat	Sí	-	-	-	-	-	-	-
Risc d'HIPOGLUCÈMIA	Nul	Moderat	Moderat/ baix	Baix	Baix	Baix	Nul	Alt
Efecte sobre el PES	=/↓	↑	↑ (lleu)	↑	=	↓	=	↑
EFFECTES ADVERSOS	GI (diarrea), acidosi làctica (rara), dèficit de vitamina B12	Hipoglucèmia	Hipoglucèmia	Retenció de líquids (edema, anèmia, IC), risc de fractura òssia, càncer de bufeta	GI, processos infecciosos respiratoris, pancreatitis aguda, infeccions urinàries, cefalea	GI (nàusees, vòmits), pancreatitis	GI (flatulència i diarrea)	Hipoglucèmia, reaccions locals i lipodistròfia al lloc d'injecció
CONTRAINDICACIONS	IR greu (FGe<30mL/min), hepàtica, cardíaca o respiratòria	IR greu (FGe<30mL/min)	Insuficiència hepàtica greu	Hepatopatia, insuficiència cardíaca, risc de fractura, càncer de bufeta	Insuficiència hepàtica	Precaució en IR	Malaltia inflamatòria intestinal, antecedents de cirurgia abdominal i hèrnies	Hipo glucèmia
UTILITZACIÓ DURANT L'EMBARÀS	No	No	No	No	No	No	No	Sí
COST (respecte a MET)	Referència	X 1- 2 MET	x 2 MET	x 9 MET	x 17 MET	x 37-57 MET	x 4-5 MET	X 5-18 MET

CV: cardiovascular; FGe: filtrat glomerular estimat; GI: gastrointestinals; HbA1c: hemoglobina glicosilada; GLP-1: glucagon like peptide 1; IC: insuficiència cardíaca; IR: Insuficiència renal; IDPP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; MET: metformina; SU: sulfonilurees; - : informació no disponible.

Per al càlcul del cost de cada principi actiu s'ha considerat la dosi diària definida (DDD) i el preu de referència de la presentació que tenia el menor cost unitari en cada cas (Font: Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut; euros 2013).

7. Selecció i maneig de fàrmacs per grup terapèutic

Biguanides

Redueixen la producció hepàtica de glucosa i augmenten la sensibilitat a la insulina endògena

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris
METFORMINA (850mg)	DI: 850mg/d (1 comp. c/24h o 0,5 comp. dos cops al dia). Augmentar dosi cada 2 setmanes.	2.550mg/dia.	Durant o després dels àpats per minimitzar els efectes gastrointestinals.	Contraindicació total per risc d'acidosi làctica*.	Es recomana precaució i valorar retirada del tractament.	Monitorar funció renal, especialment en pacients d'edat avançada. Gran experiència d'ús.

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat IR: insuficiència renal

* Segons fitxa tècnica, està contraindicada amb FGe<60mL/min/1,73, però estudis observacionals suggereixen que es pot prescriure amb precaució entre 30-60mL/min.

Sulfonilurees

Actuen estimulant l'alliberament d'insulina endògena

Fàrmac*	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris**
GLICLAZIDA RETARD (30mg)	DI:30-60mg 1 cop al dia. Incrementar en intervals mensuals.	120mg al dia.	Administrar un cop al dia amb l'esmorzar. Es recomana tragar el comprimit sencer.	Ús no recomanat.	No requereix ajust en cas d'IR lleu-moderada.	Administració única diària. Considerar si l'adherència és un problema.
GLIMEPIRIDA (1mg, 2mg, 4mg)	DI:1 mg. Incrementar en intervals d'1-2 setmanes.	4-6mg al dia.	Administrar abans o durant un esmorzar abundant. No mastegar.	Ús no recomanat.	Es pot utilitzar en IR lleu-moderada.	Administració única diària, considerar si l'adherència és un problema.
GLIPIZIDA (5mg)	DI: 5mg. Incrementar setmanalment.	40mg al dia.	Administrar sencers un cop al dia 30 min abans de l'esmorzar. Si D>15mg fraccionar en 2 preses.	Ús no recomanat.	En cas d'IR lleu-moderada, dosi inicial: 2,5mg.	

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat; IR: insuficiència renal

* S'inclouen les sulfonilurees més recomanades. S'exclou glibenclàmida, ja que està desaconsellada en molts pacients a causa de la seva semivida llarga i risc d'hipoglucèmies. S'exclouen gliquidona i glisentida per l'evidència limitada sobre el seu ús.

** Advertir al pacient del risc d'hipoglucèmies (sobretot en cas d'IR) i d'increment de pes.

Glinides

Augmenten la secreció d'insulina postpandrial

Fàrmac*	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris
REPAGLINIDA (0,5mg, 1mg i 2mg)	DI: 0,5mg (1mg si ja ha rebut ADNI). Ajustar dosi c/1-2 setmanes.	4mg amb els àpats principals. DM/dia:16mg.	Prendre sempre amb menjar (abans dels àpats principals).	No requereix ajust (excreció biliar).	No requereix ajust (excreció biliar).	Advertir al pacient del risc d'hipoglucèmia (menor que amb SU). Contraindicat amb gemfibrozil.

ADNI: antidiabètics no insulínics; DI: dosi inicial; DM: dosi màxima; FGe: filtrat glomerular estimat; SU: sulfonilurees.

* S'inclou repaglinida com a glinida recomanada. S'exclou nateglinida, ja que presenta menor eficàcia quant a reducció de l'HbA1c, només està autoritzada en combinació i presenta més potencial d'interaccions.

Inhibidors de la DPP4

Incrementen el nivell d'hormones incretines (GLP-1 i GIP)

Fàrmac*	Pauta	Dosi màxima**	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris
IDPP4 AMB MAJOR EXPERIÈNCIA D'ÚS I PERFIL DE SEGURETAT						
SITAGLIPTINA (25mg, 50mg, 100mg)	100mg/dia.	100mg/d.	Pot administrarse amb o sense aliments.	Ajustar dosi a 25mg/dia. Hemodiàlisi: 25mg/dia.	En IR moderada (FGe 30-50mL/min): 50mg/dia. Per IR lleu (FGe>50mL/min): no cal ajustar la dosi.	Explicar al pacient signes de pancreatitis. Precaució en ≥ 75 anys.
Monoteràpia; Doble teràpia amb: MET, SU, PIO; Triple teràpia: MET+SU; MET+PIO; i amb insulina.						
Altres IDPP4						
VILDAGLIPTINA (50mg)	Monoteràpia, +MET o + glitazona: 50mg dos cops al dia. +SU: 50mg 1 cop al dia.	100mg/d.	Pot administrarse amb o sense aliments. S'ha de prescriure en dos dosis de 50mg (matí i nit).	Ajustar dosi a: 50mg/dia.	Ajustar dosi a 50mg/dia. En cas d'IR lleu FGe>50mL/min no és necessari ajust de dosis.	Explicar al pacient signes de pancreatitis. Fer una determinació prèvia de proves hepàtiques i repetir-les durant el primer any c/3 mesos i després de forma periòdica.
Monoteràpia; Doble teràpia amb: MET, SU, PIO.						
SAXAGLIPTINA (2,5mg, 5mg)	5mg 1 cop al dia (en combinació amb: MET, SU, pioglitazona o insulina).	5mg/d.	Pot administrarse amb o sense aliments.	Ajustar dosi a 2,5mg/24h (precaució, experiència d'ús limitada). Hemodiàlisi: Ús no recomanat.	Ajustar dosi a 2,5 mg /dia.	Explicar al pacient signes de pancreatitis. Es metabolitza pel citocrom P450 (potencials interaccions). Precaució en >75anys.
Doble teràpia amb: MET, SU, PIO; i amb insulina.						
LINAGLIPTINA (5mg)	5mg 1 cop al dia.	5mg/d.	Pot administrarse amb o sense aliments.	No requereix ajust de dosis.	No requereix ajust de dosis.	Explicar al pacient signes de pancreatitis. Precaució en > 80anys.
Monoteràpia; Doble teràpia amb: MET; Triple teràpia:MET+SU; i amb insulina.						

FGe: filtrat glomerular estimat; IR: insuficiència renal; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurees

* Les indicacions difereixen sensiblement entre el grup d'IDPP4, consultar la fitxa tècnica individual de cada producte

** Reavaluar l'eficàcia als 6 mesos. Si no s'aconsegueix una reducció HbA1c >0,5% discontinuar el tractament

Glitazones

Disminueixen la resistència a la insulina i incrementen la captació de glucosa al múscul

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris
PIOGLITAZONA (15mg, 30mg)	DI:15-30mg/dia.	Augmentar a 45mg si la resposta és insuficient.	Administrar un cop al dia amb o sense menjar. Empassar amb un got d'aigua.	No és necessari ajustar dosi FGe>4mL/min. No hi ha dades en diàlisi (es recomana no administrar).	No és necessari ajustar dosi.	Monitorar signes de retenció de líquid (IC, edemes). Monitorar enzims hepàtics. L'efecte triga a observar-se 6-8 setmanes. Reavaluar l'eficàcia als 6 mesos. Visat d'inspecció.

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat; IC: insuficiència cardíaca; IR: insuficiència renal.

Anàlegs GLP-1

Augmenten la secreció d'insulina postpandrial i redueixen la secreció de glucagó

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<30mL/min)	IR moderada (FGe 30-60mL/min)	Comentaris
EXENATIDA (5 i 10mcg; ploma 0,25mg/mL)	DI: 5mcg dos cops al dia subcutani. En cas d'oblit continuar amb la següent dosi pautaada.	10mcg dos cops al dia.	Administrar 60 min abans de l'esmorzar i el sopar (separar com a mínim 6h). No administrar després dels àpats.		Precaució.	Requereix formació per a la seva administració. Informar al pacient dels símptomes de pancreatitis. Pot alentir el buidat gàstric i afectar a la velocitat i grau d'absorció d'altres medicaments. Precaució en > 70 anys. Visat d'inspecció.
LIRAGLUTIDA (6mg/mL; ploma amb 3mL)	DI: 0,6mg un cop al dia subcutani. A la setmana, augmentar a 1,2mg.	1,8mg un cop al dia.	Administrar un cop al dia a qualsevol hora amb o sense aliments.	No hi ha experiència d'ús. No es recomana.	Experiència d'ús molt limitada. No es recomana.	Requereix formació per a la seva administració. Informar al pacient dels símptomes de pancreatitis. Visat d'inspecció.

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat;

Inhibidors alfa-glucosidases

Retarden l'absorció d'hidrats de carboni complexos

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe<25mL/min)	IR moderada (FGe 25-60mL/min)	Comentaris
ACARBOSA (50mg, 100mg)	DI: 50mg tres cops al dia.	200mg tres cops al dia.	Es recomana administrar sencer amb una mica d'aigua a l'inici de l'àpat.	Contraindicat.	No requereix ajust de dosi.	Si es produeixen hipoglucèmies s'ha de tractar amb glucosa pura (retarden l'absorció de sacarosa).
MIGLITOL (50mg, 100mg)	DI: 50mg tres cops al dia.	Dosis manteniment recomanada: 100mg tres cops al dia.	Es recomana administrar sencer amb una mica d'aigua a l'inici de l'àpat.	Contraindicat.	No requereix ajust de dosi.	Si es produeixen hipoglucèmies s'ha de tractar amb glucosa pura (retarden l'absorció de sacarosa).

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat;

Nota: Les reduccions d'HbA1c aconseguides amb aquest grup de fàrmacs són menors que amb metformina i sulfonilurees. Per tant, s'aconsella reservar-los per teràpia combinada o bé si existeix contraindicació a altres fàrmacs. Podrien ser útils en pacients on predominen les hiperglucèmies postpandrials i les basals són moderades.

8. Àrea econòmica: Antidiabètics no insulínics

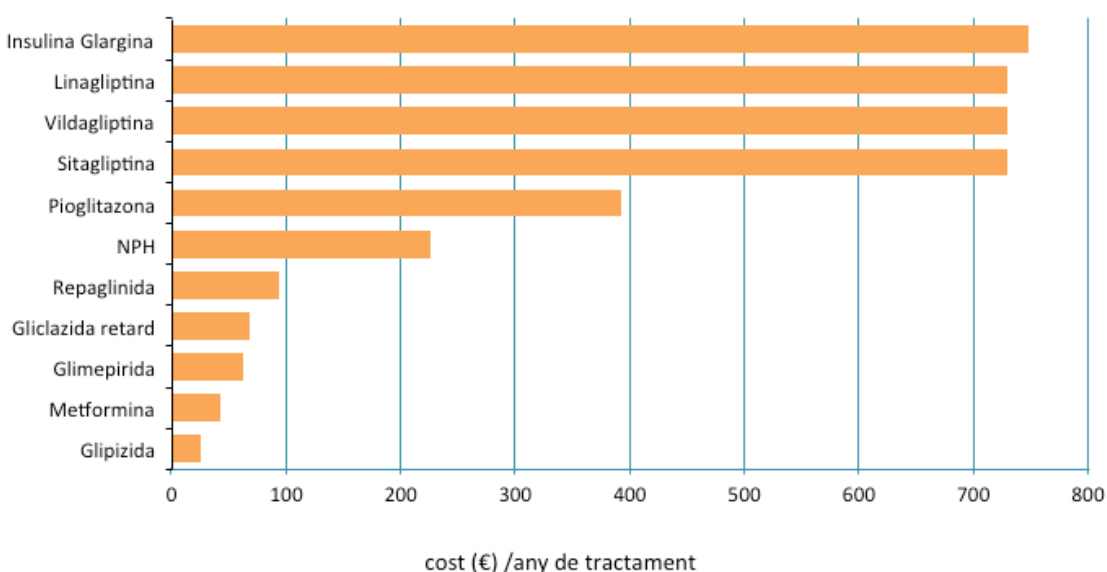
La DM2 és una malaltia crònica amb una incidència i prevalença creixents, que s'associa a un increment en el consum de recursos sanitaris en els països occidentals. Estudis internacionals estimen que el maneig de la diabetis genera al voltant del 5% del cost sanitari global. Un 20% d'aquest cost és atribuïble al tractament de les descompensacions agudes i la resta al maneig de les complicacions cròniques.

Al nostre àmbit, es disposa de dades procedents de l'estudi CODE-2 on es va estimar el cost mitjà anual per pacient en 1.304 euros. El 42,4% d'aquesta despesa és atribuïble al tractament farmacològic, incloent antidiabètics orals (4,6% del total), insulina (4,7% del total) i altres fàrmacs (principalment, teràpia cardiovascular, 14% del total).

Monoteràpia:

COMPARATIVA DEL COST ANUAL DE LES OPCIONS DE TRACTAMENT EN MONOTERÀPIA

A continuació es presenta el cost anual dels principis actius que tenen autoritzada la indicació en monoteràpia. Per al càlcul del cost s'ha considerat la dosi diària definida (DDD) i el preu de referència (euros 2013) obtingut a partir del Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut. La DDD és una unitat internacional de mesura, definida per la OMS^a, emprada per realitzar una aproximació al grau d'exposició poblacional d'un fàrmac. Es calcula com la dosi mitjana diària d'un fàrmac quan s'utilitza en la seva indicació principal.



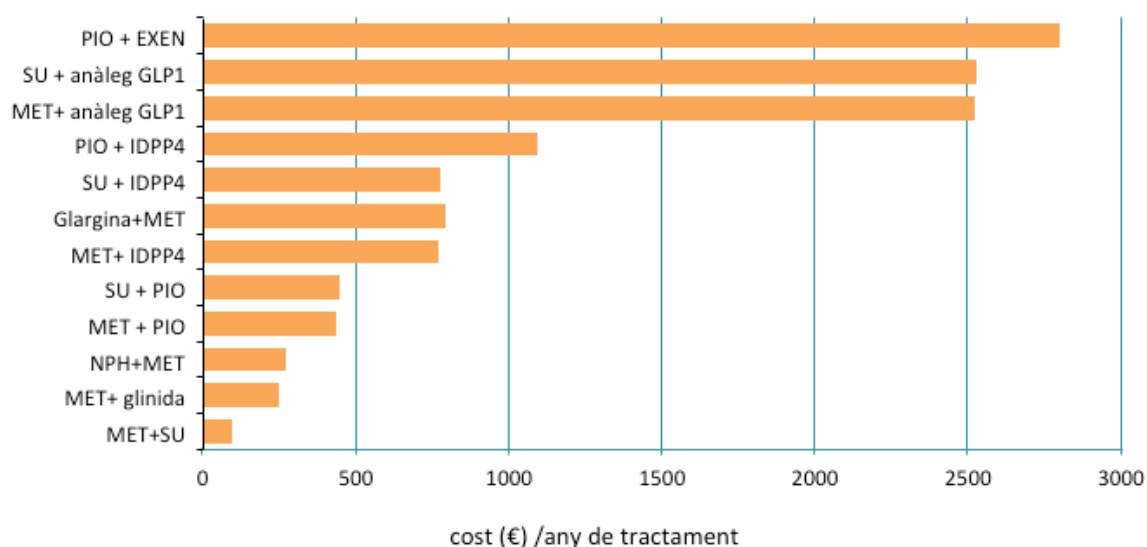
S'inclou el cost del tractament anual amb insulina glargina i NPH com a referència del cost de la teràpia insulínica.

^a http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Teràpia combinada:

COMPARATIVA DEL COST ANUAL DE LES OPCIONS DE TRACTAMENT EN DOBLE TERÀPIA

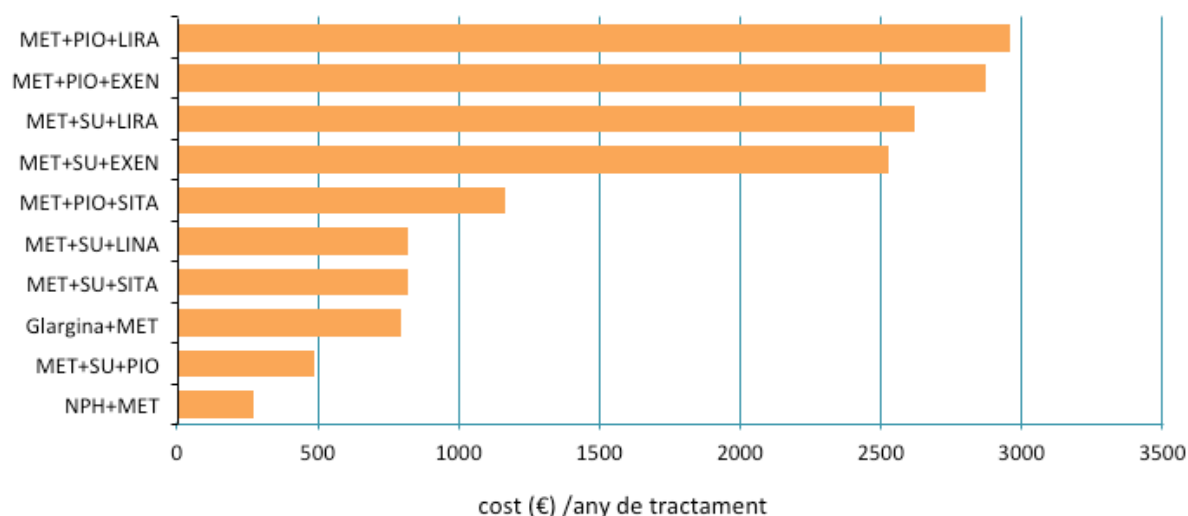
Per al càlcul del cost anual de la doble teràpia s'han considerat les diferents combinacions autoritzades. S'ha emprat la DDD de cadascun dels principis actius per separat i el preu de referència (euros 2013) obtingut a partir del Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut. Els resultats es presenten agrupats per grups farmacològics (mitjana dels diferents principis actius considerats).



EXEN: exenatida; GLP1: glucagon like peptide 1; IDPP4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea. S'inclou el cost del tractament anual amb insulina glargina + MET i NPH+MET com a referència del cost de la teràpia insulínica.

COMPARATIVA DEL COST ANUAL DE LES OPCIONS DE TRACTAMENT EN TRIPLE TERÀPIA

Per al càlcul del cost anual de la triple teràpia s'han considerat les diferents combinacions autoritzades. S'ha emprat la DDD de cadascun dels principis actius per separat i el preu de referència (euros 2013) obtingut a partir del Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut.

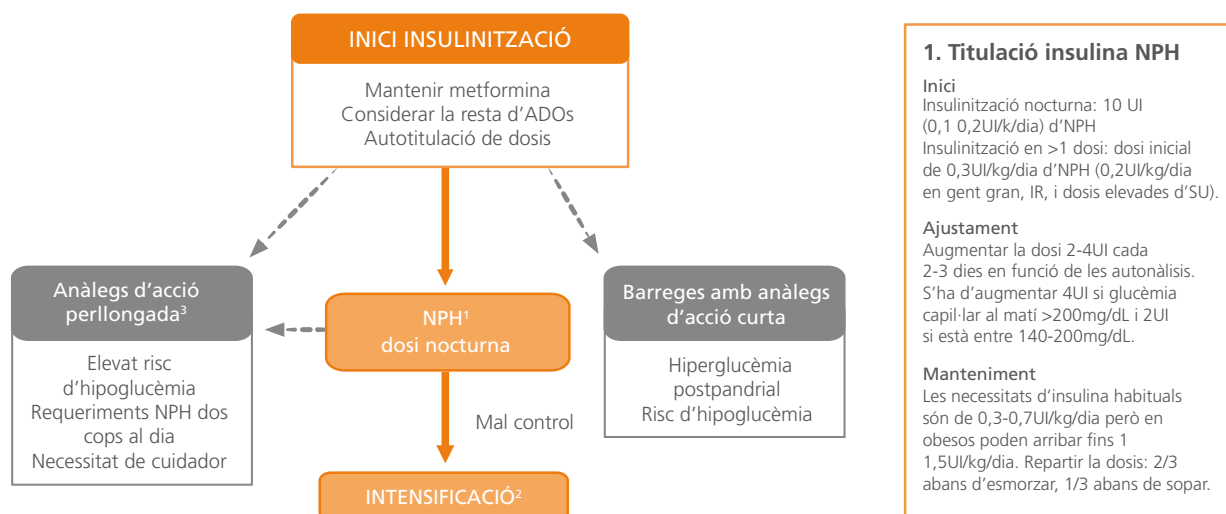


EXEN: exenatida; GLP1: glucagon like peptide 1; IDPP4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; LINA: linagliptina; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea. S'inclou el cost del tractament anual amb insulina glargina + MET i NPH+MET com a referència del cost de la teràpia insulínica.

9. Punts clau del maneig farmacològic amb insulina

- ✓ Iniciar insulinització directa si: hi ha hiperglucèmia greu ($\geq 300\text{mg/dL}$), cetosi, pèrdua de pes o embaràs. En aquests casos utilitzar: insulina (>1 dosi/dia si hiperglucèmia greu) o insulina basal nocturna més metformina.
- ✓ Quan s'inicia insulinització en pacients ja tractats amb ADNI, es recomana:
 - ✓ Metformina: mantenir-la.
 - ✓ Sulfonilurees: reduir la dosi i posteriorment valorar la seva suspensió en funció de l'evolució clínica i el risc d'hipoglucèmia.
 - ✓ Glitazona: mantenir, si hi va haver una bona resposta prèvia, però amb un estret monitoratge dels símptomes d'insuficiència cardíaca.
 - ✓ IDPP4 i anàlegs del GLP-1: suspendre.
- ✓ La insulinització associada a antidiabètics orals ha d'iniciar-se amb insulina NPH nocturna.
- ✓ Es pot considerar l'ús d'anàlegs d'acció perllongada si el pacient presenta episodis recorrents d'hipoglucèmia, requereix un cuidador extern o existeix la necessitat de simplificar la pauta.
- ✓ Es pot considerar l'ús de barreges amb anàlegs d'acció curta si la hipoglucèmia és un problema.
- ✓ Es pot considerar afegir insulina ràpida o anàlegs si hi ha marcada hiperglucèmia després dels àpats.
- ✓ En cas de no aconseguir els valors d'HbA1c objectiu amb insulina basal (NPH) més antidiabètics orals cal considerar intensificar el tractament amb insulina. Estratègies:
 - ✓ Barreges d'insulines bifàsiques: combinació d'insulina NPH amb distintes proporcions d'insulina humana regular (o combinació d'insulina NPH/NPL amb diferents proporcions d'anàlegs d'acció ràpida).
 - ✓ Basal-plus: administració d'insulina basal associada a una dosi d'anàleg d'acció ràpida a l'àpat que provoca una major excursió glucèmica.
 - ✓ Basal-bolo: administració d'insulina basal complementada amb dosis d'acció ràpida (lispro, aspart, glulisina).
- ✓ La utilització d'insulina NPH i insulina humana regular presenten una millor relació cost-efectivitat en comparació amb els anàlegs d'acció perllongada i curta, respectivament.

10. Algorisme d'insulinització en la DM2



1. Seguir instruccions de titulació de dosis.

2. La pauta d'intensificació s'haurà de triar en funció de les característiques i preferències del pacient. La intensificació ha de ser dinàmica i adaptar-se a les necessitats del pacient.

3. Per canviar la insulina NPH en pauta nocturna per insulina glargina (anàleg d'acció perllongada), s'aconsella mantenir la mateixa dosi i hora d'injecció. Si el pacient rebia dues dosis, reduir la dosi total en un 20% (o en un 30% si el pacient rebia una barreja d'insulina ràpida mixta i NPH).

11. Característiques de les insulines

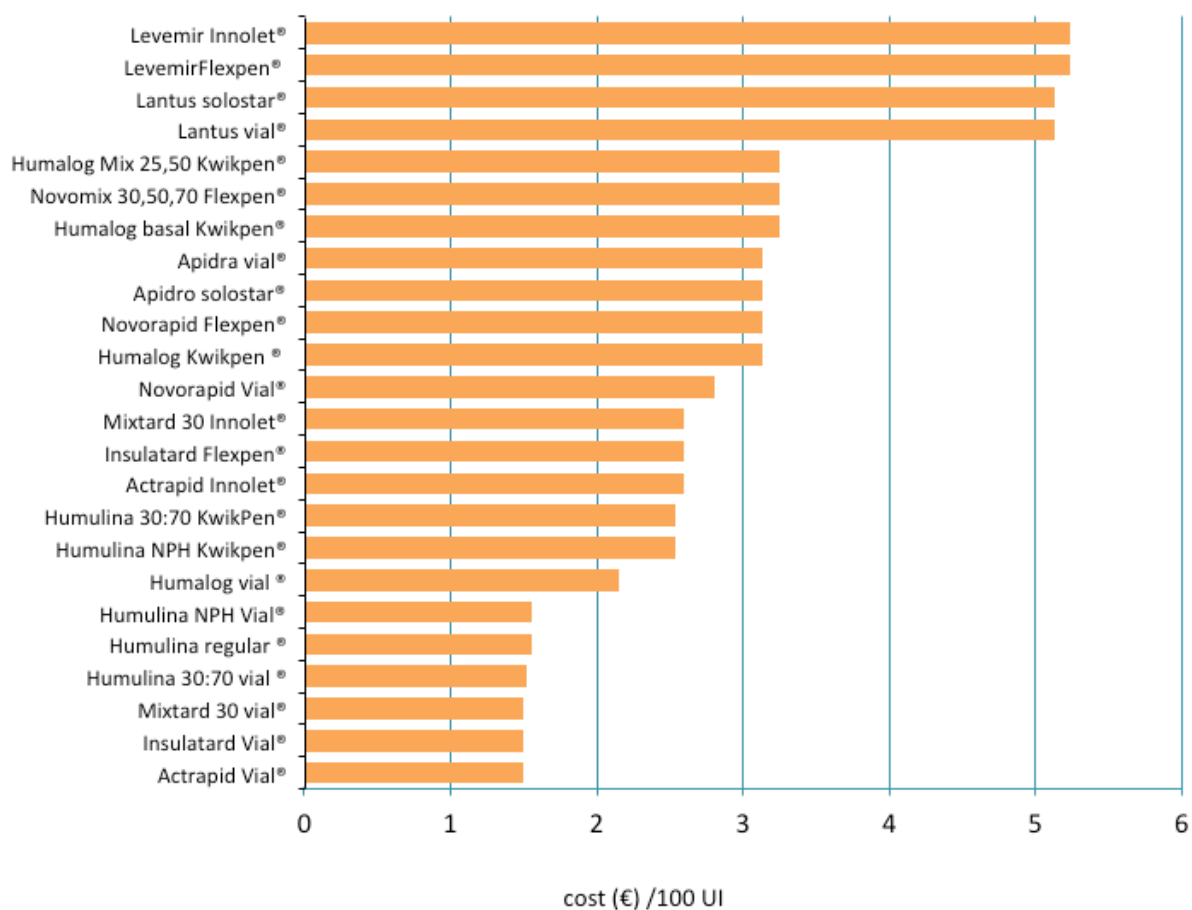
TIPUS D'INSULINA	PERFIL D'ACCIÓ (HORES)			INTERVAL D'INJECCIÓ
	Inici	Pic	Duració	
INSULINES RÀPIDES				
Regular	30-60 minuts	2-3 hores	6-8 hores	15-30 minuts abans de la ingesta
ANÀLEGS RÀPIDS D'INSULINA				
Aspart, glulisina i lispro	5-15 minuts	30-90 minuts	4 hores	Immediatament abans de l'àpat
INSULINES D'ACCIÓ INTERMÈDIA				
NPH,NPL	2-4 hores	4-8 hores	12 hores	30-60 minuts abans de l'àpat. En pautes nocturnes: abans d'anar a dormir
BARREGES				
Regular+NPH 30/70	30-60 minuts	Bifàsic	12 hores	
Lispro+NPL 25/75 i 50/50	5-15 minuts	Bifàsic	12 hores	
Aspart+NPA 30/70, 50/50 i 70/30	5-15 minuts	Bifàsic	12 hores	
ANÀLEGS LENTS D'INSULINA				
Glargina	1-2 hores		18-24 hores	No cal que guardin relació amb la ingesta
Detemir	1-2 hores		10-18 hores	

12. Àrea econòmica: Insulines

El cost del tractament amb insulina ha estat avaluat a l'estudi INSTIGATE on es quantificava el cost directe sanitari per pacient 6 mesos abans i després d'iniciar insulinització. La mitjana del cost total per pacient després d'iniciar insulinització es va estimar en 1.110€. En aquests pacients, la despesa atribuïble al tractament amb insulina va suposar el 16,2% del cost total mentre que el cost dels antidiabètics orals va representar un 7,8% del total.

Per al càlcul del cost de la insulina s'han considerat les presentacions comercialitzades. S'ha emprat el preu de referència (euros 2013) obtingut a partir del Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut i el preu s'expressa per 100 UI d'insulina.

COMPARATIVA DEL COST DE LES DIFERENTS INSULINES



13. Presentacions insulines comercialitzades

INSULINES HUMANES					ANÀLEGS D'INSULINA					
TIPUS D'INSULINA	VIALS	PLOMES PRECARREGADES			TIPUS D'INSULINA	VIALS	PLOMES PRECARREGADES			
		LILLY	NOVO NORDISK				LILLY	NOVO NORDISK		SANOFI AVENTIS
		SISTEMA KWIKPEN®	SISTEMA INNOLET®	SISTEMA FLEXPEN®			SISTEMA KWIKPEN®	SISTEMA FLEXPEN®	SISTEMA INNOLET®	SISTEMA SOLOSTAR®
INSULINA REGULAR HUMANA	HUMULINA REGULAR®				LISPRO	HUMALOG VIAL®	HUMALOG KWIKPEN™			
	ACTRAPID VIAL®		ACTRAPOID INNOLET®		ASPART	NOVORAPID VIAL®		NOVORAPID FLEXPEN®		
INSULINA NPH	HUMULINA NPH VIAL®	HUMULINA NPH KWIKPEN®			GLULISINA	APIDRA VIAL®				APIDRA SOLOSTAR®
	INSULATARD VIAL®			INSULATARD FLEXPEN®	INSULINA NPL		HUMALOG BASAL KWIKPEN™			
REGULAR 30%/NPH 70%	HUMULINA 30:70 VIAL®	HUMULINA 30:70 KWIKPEN®			ASPART/NPA			NOVOMIX 30,50,70 FLEXPEN®		
	MIXTARD 30 VIAL®			MIXTARD 30 INNOLET®	LISPRO /NPL		HUMALOG MIX 25 ,50 KWIKPEN™			
					DETERMIR			LEVEMIR FLEXPEN®	LEVEMIR INNOLET®	
					GLARGINA	LANTUS VIAL®				LANTUS SOLOSTAR®

14. Informació per a pacients

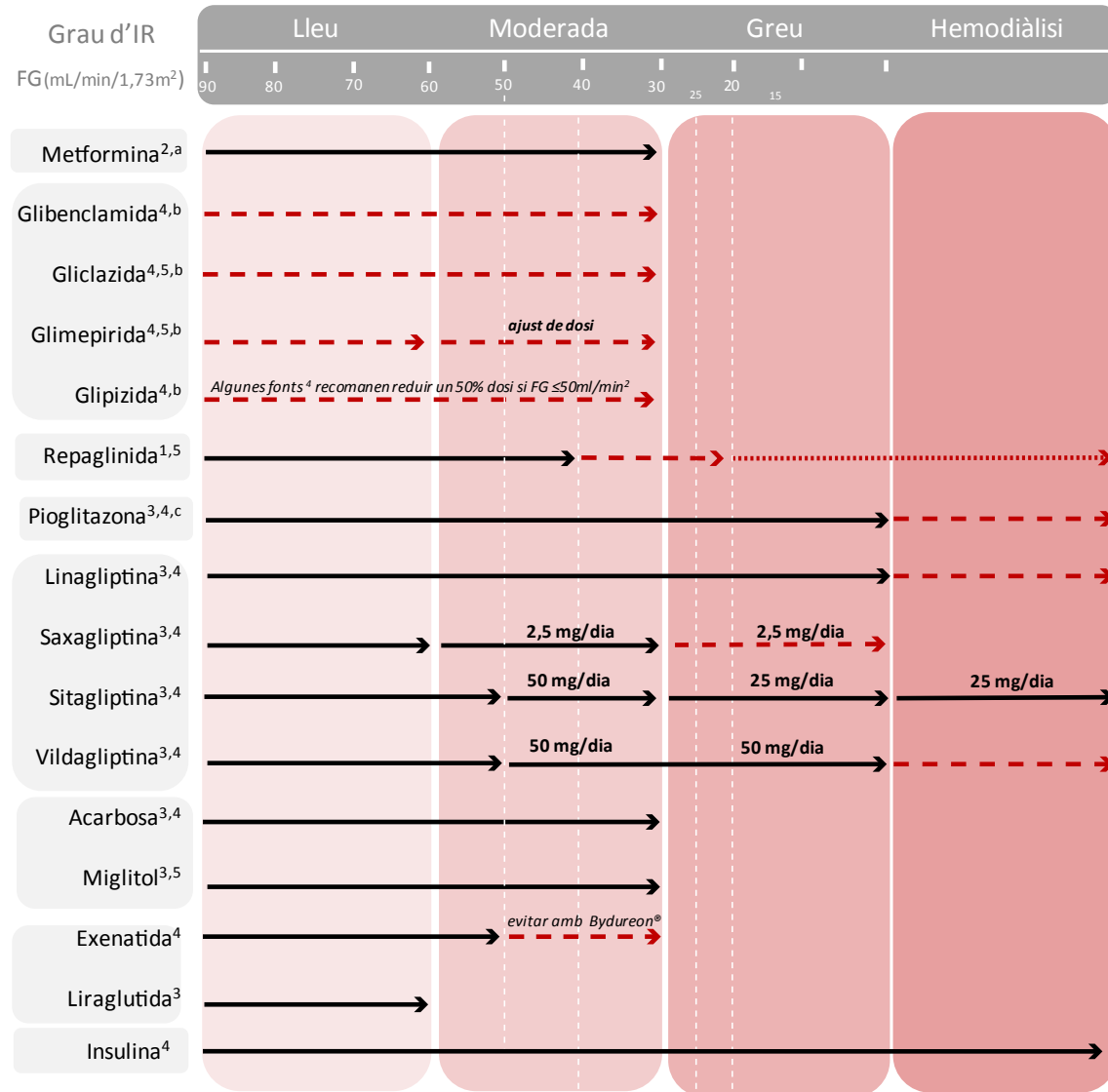
GRUP	INFORMACIÓ PER AL PACIENT
METFORMINA (Biguanides)	Recomanar la seva administració amb els àpats per minimitzar els efectes gastrointestinals. Si apareixen símptomes com diarrea i vòmits, deixar de prendre el tractament i consultar al metge.
SULFONIUREES	Recordar al pacient que ha de prendre la glipizida mitja hora abans del menjar. Advertir al pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació. Advertir al pacient de l'increment del risc d'hipoglucèmia associat al consum d'alcohol.
GLINIDES	Recordar al pacient que ha de prendre la medicació abans dels àpats principals. Advertir al pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació.
PIOGLITAZONA (Glitazones)	Explicar al pacient els símptomes de retenció de líquid (com edemes).
INHIBIDORS DPP4	Explicar al pacient els símptomes de pancreatitis* i com actuar si els presenta.
ANÀLEGS GLP-1	Explicar al pacient els símptomes de pancreatitis* i com actuar si els presenta. Assegurar-se que el pacient rep formació en la tècnica d'administració.
INSULINA	Advertir al pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació.

* Dolor abdominal persistent i, en alguns casos, dolor d'esquena.

15. Que no s'ha de fer...

- Iniciar tractament amb sulfonilurees de llarga durada com glibenclàmida en pacients d'edat avançada, ja que presenten major risc de patir hipoglucèmies. S'hauria de valorar suspendre els tractaments ja iniciats i substituir glibenclàmida per una de les altres sulfonilurees recomanades.
- Mantenir el tractament amb pioglitazona més enllà de 6 mesos si no s'observa resposta adequada en els valors d'HbA1c (reducció d' almenys 0,5% en sis mesos).
- Mantenir el tractament amb inhibidors del DPP4 més enllà de 6 mesos si no s'observa resposta adequada en els valors d'HbA1c (reducció d' almenys el 0,5% en sis mesos).
- Mantenir el tractament amb anàlegs del GLP1 si el pacient no assoleix una resposta metabòlica adequada (una reducció d' almenys un 1% en els valors d'HbA1c i una pèrdua de pes d' almenys el 3% respecte al pes inicial al cap de 6 mesos).

ANNEX 1: Ajust de dosi dels antidiabètics en insuficiència renal (recomanacions CedimCat)



Ajust de Dosi dels Antidiabètics en Insuficiència Renal.

Taula adaptada de Zanchi et al.¹

- Administració recomanada
- - - → Administració amb precaució
- → Experiència limitada

Insuficiència Renal (IR)

Classificació segons el Document de Consens de la Sociedad Española de Nefrologia i la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria:

- FG > 60 mL/min/1,73m²: IR lleu
- FG 60-30 mL/min/1,73m²: IR moderada
- FG < 30 mL/min/1,73m²: IR greu

Referències

1. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease—recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. Swiss Med. Wkly. 2012; 142:w13629.
2. Mata M, Cos FX, Morros M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 [En línia]. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2010. Guies de pràctica clínica, núm. 15. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>
3. Fitxa tècnica del producte. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios
4. British National Formulary. 65 Edition
5. Lexi-Comp.

Recomanacions

- a. Evitar en condicions que incrementin el risc d'acidosi làctica.
- b. Dosi conservadora per evitar hipoglucèmia.
- c. Risc de retenció d'aigua i sodi.

Disponible en medicaments.gencat.cat CedimCat
Maig de 2013

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Cita d'aquest document:

Sugerim que aquest document es citi de la manera següent:

Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2.
Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013).

www.gencat.cat/catsalut