Adherencia a medicamentos, polifarmacia y subdosificación

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

Agenda

- Adherencia
  - Impacto en control
  - Impacto en muerte
  - Impacto en hospitalización
- Polifarmacia en DM-2
  - Quién?
  - Por qué es problemático?
  - Es necesario?
- Subdosificación
  - Cuándo podría ser utilizado?
  - Cuándo definitivamente no debe ser utilizado?

EndoDrChen.com

Adherencia a medicamentos

Adherencia

- Engloba 2 conceptos:
  - Cumplimiento: grado en el cual el paciente actúa de conformidad con el intervalo y la dosificación
  - Persistencia: duración del tiempo desde inicio hasta descontinuación de la terapia

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

Introducción

- No adherencia a medicamentos es responsable del 33-69% de los ingresos hospitalarios en Estados Unidos
- Se estima que la no adherencia cuesta al sistema de salud en Estados Unidos entre 100 y 300.000.000.000 USD al año
- Costo médico del paciente con DM:
  - No adherente $21421 por año
  - Pacientes más adherentes $7692 por año

Bibeau WS. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:1338

Introducción

- Adherencia a antidiabéticos podría trataducirse en:
  - 699.000 menos visitas a emergencias
  - 341.000 menos hospitalizaciones por año
- Cada dólar invertido en mejorar la adherencia se podría traducir en un ahorro de $6.7 en pacientes con DM

Bibeau WS. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:1338

Costos

- Pago por medicamentos
  - Paciente es consciente del costo de los fármacos y podría ser más adherente
  - Si el costo es mayor no lo podría pagar
  - En nuestros sistemas, donde la mayoría del costo de estos fármacos lo cubre el paciente, la limitante de acceso es crítico

Bibeau WS. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:1338

Adherencia y desenlaces

- Análisis de base de datos en Suecia
- Adherencia definido como >80% de los días con tratamiento indicado
  - Sólo 42%
  - En un sistema en el mundo desarrollado
  - Adherencia promedio 68%
    - 94% en adherentes
    - 49% en no adherentes

Huber C. Medicine. 2016;95:26

Características adherentes vs no adherentes

Variable	Total n	Total %	Nonadherent patients (PDC < 80) n	Nonadherent patients (PDC < 80) %	Adherent patients (PDC ≥ 80) n	Adherent patients (PDC ≥ 80) %	P
Population	26,713	100.0	15,399	57.6	11,314	42.4	
Gender							≤0.01
Male	14,337	53.7	7985	51.9	6352	56.1	
Female	12,376	46.3	7414	48.1	4962	43.9	
Mean age (years [SD])	69.0 (11.9)		68.8 (12.4)		69.4 (11.0)		0.07
Age in groups							≤0.01
18–44	751	2.8	562	3.6	189	1.7	
45–54	2421	9.1	1470	9.5	951	8.4	
55–64	5633	21.1	3216	20.9	2417	21.4	
65–74	8381	31.4	4602	29.9	3779	33.4	
75–84	7396	27.7	4216	27.4	3180	28.1	
≥85	2131	8.0	1333	8.7	798	7.1	
Insurance plan							
Managed care	8011	30.0	4652	30.2	3359	29.7	0.37
High deductible class (>500 Swiss Francs)	1439	5.4	961	6.2	478	4.2	≤0.01
Preceding hospitalization	2549	9.2	1677	10.9	872	7.7	≤0.01
Diabetes therapy							≤0.01
Metformin only	11,035	41.3	9181	59.6	1854	16.4	
Metformin + another OAD	8551	32.0	2875	18.7	5676	50.2	
Other combinations of OADs	7126	26.7	3343	21.7	3784	33.4	
PDC							≤0.01
Mean PDC (SD)	67.9 (26.9)		49.0 (19.7)		93.5 (6.4)		
Median PDC (IQR)	72.8 (44.5)		50.3 (31.9)		95.1 (11.8)		
Number of comorbidities							≤0.01
0–1	6817	25.5	4097	26.6	2720	24.0	
2–4	15,041	56.3	8438	54.8	6603	58.4	
≥5	4855	18.2	2864	18.6	1991	17.6	

Huber C. Medicine. 2016;95:26

Adherencia y riesgo de mortalidad

Variable	Mortality risk: Total Hazard ratio (95% CI)	Total P	Nonadherent patients (PDC < 80%) Hazard ratio (95% CI)	Nonadherent patients P	Adherent patients (PDC ≥ 80%) Hazard ratio (95% CI)	Adherent patients P
Gender						
Male	1.00		1.00		1.00	
Female	0.69 (0.63–0.74)	≤0.001	0.76 (0.68–0.85)	≤0.001	0.59 (0.52–0.68)	≤0.01
Age in groups						
18–44	1.00		1.00		1.00	
45–54	3.61 (0.86–15.17)	0.080	5.60 (0.75–42.10)	0.094	1.82 (0.23–14.25)	0.567
55–64	7.73 (1.91–31.24)	≤0.01	9.72 (1.35–70.06)	≤0.05	5.06 (0.70–36.43)	0.108
65–74	16.23 (4.04–65.13)	≤0.001	21.92 (3.07–156.41)	≤0.01	9.85 (1.38–70.31)	≤0.05
75–84	49.06 (12.25–196.55)	≤0.001	72.17 (10.14–513.55)	≤0.001	27.09 (3.81–192.84)	≤0.01
≥85	142.28 (35.50–570.31)	≤0.001	201.09 (28.24–1431.68)	≤0.001	83.09 (11.65–592.37)	≤0.01
Insurance plan						
Managed care	0.86 (0.77–0.94)	≤0.01	0.85 (0.75–0.97)	≤0.05	0.86 (0.74–0.99)	≤0.05
High deductible class (>500 Swiss Francs)	0.86 (0.68–1.07)	0.169	0.83 (0.63–1.10)	0.194	0.92 (0.64–1.33)	0.671
Preceding hospitalization	1.45 (1.29–1.63)	≤0.001	1.42 (1.23–1.65)	≤0.001	1.50 (1.24–1.82)	≤0.01
High adherence (PDC ≥ 80)	0.90 (0.82–0.99)	≤0.05				
Diabetes therapy						
Metformin only	1.00		1.00		1.00	
Metformin and another OAD	1.18 (1.06–1.31)	≤0.01	1.23 (1.06–1.41)	≤0.01	1.05 (0.87–1.27)	0.601
Other combination of OAD	1.18 (1.07–1.31)	≤0.01	1.24 (1.10–1.40)	≤0.001	1.04 (0.85–1.26)	0.736
Number of comorbidities						
0–1	1.00		1.00			
2–4	1.24 (1.10–1.39)	≤0.001	1.25 (1.07–1.45)	≤0.01	1.22 (1.02–1.46)	≤0.05
≥5	1.92 (1.69–2.18)	≤0.001	1.96 (1.66–2.32)	≤0.001	1.83 (1.50–2.24)	≤0.01

95% CI = 95% confidence interval, OAD = oral antihyperglycemic drug, PDC = proportion of days covered.

Huber C. Medicine. 2016;95:26

Revisión sistemática

- Adherencia y control glicémico
  - 13/23 estudios sugieren asociación entre mejor adherencia y buen control glicémico
  - 8/23 no lograron demostrar la asociación
  - Por cada 10% aumento en adherencia, hay una reducción de 0.1-0.0014% de hba1c
- Adherencia y outcomes o muerte
  - No adherencia asociado a 59% mayor riesgo de problemas renales, 43% muerte por cualquier causa, 66% muertes relacionados a diabetes

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

Revisión sistemática

- Uso de recursos de salud
  - Pacientes adherentes utilizan menos recursos de salud
  - 87.5% demostraron menos hospitalizaciones
    - Adherencia <80% se asoció a OR 2.53 (1.38-4.64)
    - Adherencia >80% se asoció a OR 0.71 (0.51-0.98)
    - Por cada 10% mejoría en adherencia el riesgo de hospitalización por cualquier causa disminuye un 6.6%
  - 63% mostraron menos visitas a emergencias
    - Por cada 10% mejoría en adherencia, disminuye 3.6% el número de visitas

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

Revisión sistemática

- Uso de recursos de salud
  - Por cada 10% mejoría en adherencia, los costos anuales en salud disminuyen 8.6%
    - Algunos estudios muestran la relación inversa, especialmente en aquellos pacientes donde de forma basal el costo de atención es menor

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

Por cada 10% mejoría de adherencia

- Mejor 0.1% hba1c
- Disminuye 3.6% el número de visitas a emergencias
- Los costos anuales en salud disminuyen en 8.6%

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

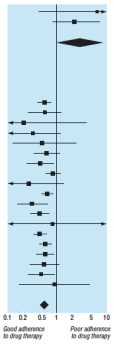
Factores a considerar

- El sesgo de “usuario saludable”
- Por lo general el paciente con mejor adherencia a fármacos también es más saludable y se controla más en otros factores
- Por lo tanto, la adherencia es sólo un marcador sustituto de un hábito del paciente
- Por ejemplo, va a tender a ser más cumplido con las recomendaciones de estilos de vida, va a controlar mejor otras comorbilidades, etc
- Impacta por lo tanto en todas las mediciones como mortalidad, hospitalización, costos, etc.

Asche C. Clin Ther. 2011;33:74

Fig 2 Association between adherence to placebo and mortality

Study	Good adherence to drug therapy	Poor adherence to drug therapy	Odds ratio (random) (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio (random) (95% CI)
Harmful drug therapy					
Cardiac arrhythmia suppression trial 1990[w4]	23/505	0/69		13.34	6.77 (0.41 to 112.72)
University Group Diabetes Project 1970[w5] 1971[w13]	26/151	4/53		86.66	2.55 (0.85 to 7.68)
Total (95% CI)	656	122		100.00	2.90 (1.04 to 8.11)
Total events: 49 (good adherence), 4 (poor adherence)					
Test for heterogeneity: χ^2=0.43, df=1, P=0.51, I^2=0%					
Test for overall effect: z=2.03, P=0.04					
Beneficial drug therapy					
Coronary Drug Project Research Group 1980[w6]	106/708	88/357		12.11	0.54 (0.39 to 0.74)
Wei et al 2002[w8]	14/272	14/155		2.06	0.55 (0.25 to 1.18)
Cotter et al 2004[w9]	1/52	1/12		0.15	0.22 (0.01 to 3.72)
β blocker heart attack trial (men) 1990[w2]	14/1009	3/72		0.75	0.32 (0.09 to 1.15)
β blocker heart attack trial (women) 1992[w3]	11/242	2/23		0.49	0.50 (0.10 to 2.41)
Wei et al 2004[w7]	24/226	26/160		3.43	0.61 (0.34 to 1.11)
Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial 1999[w8]	33/445	19/128		3.35	0.46 (0.25 to 0.84)
San Andres Rebollo et al 2004[w9]	69/197	300/753		11.39	0.81 (0.59 to 1.13)
Cohn et al 2002[w10]	8/585	2/41		0.49	0.27 (0.06 to 1.32)
García de Olalla et al 2002[w11]	156/831	105/388		15.13	0.62 (0.47 to 0.83)
Grimwade et al 2005[w12]	12/743	27/545		2.56	0.31 (0.16 to 0.63)
Hogg et al 2002[w13]	62/955	44/327		7.29	0.45 (0.30 to 0.67)
Paterson et al 2000[w14]	0/23	1/58		0.12	0.82 (0.03 to 20.75)
Wood et al 2003[w15]	117/1067	76/355		12.04	0.45 (0.33 to 0.62)
Physicians health study 1994[w16]	89/6608	102/4396		14.80	0.57 (0.43 to 0.77)
West of Scotland prevention study 1997[w17]	66/2435	40/867		7.59	0.58 (0.39 to 0.86)
Howell et al 2004[w18]	24/654	14/215		2.65	0.55 (0.28 to 1.08)
Miura et al 2001[w19]	17/218	32/213		3.15	0.48 (0.26 to 0.89)
Dobbels et al 2004[w20]	9/84	2/17		0.46	0.90 (0.18 to 4.59)
Total (95% CI)	17 354	9082		100.00	0.55 (0.49 to 0.62)
Total events: 832 (good adherence), 898 (poor adherence)					
Test for heterogeneity: χ^2=14.34, df=18, P=0.71, I^2=0%					
Test for overall effect: z=10.54, P<0.0001					



Simpson SH. BMJ. 2006

Adherencia según tipo de medición

Adherence measure tools	Prevalence of adherence, % (no. of studies)
OADs	38.5–93.1 (10)
Objective measures	
MPR	46.0–89.8 (4)
Others	75.3–93.1 (2)
Subjective measures	38.5–83.6 (4)
Either OAD alone or a combination of OAD and insulin	39.0–92.3 (17)
Objective measures: MPR	53.8–69.0 (3)
Subjective measures	
MMAS-4	40.0–76.2 (7)
Others	39.0–92.3 (7)

Krass I. Diab Med. 2015;32:725

Factors	Studies with positive association with adherence	Studies with negative association with adherence	Studies with no significant association with adherence
Patient-related factors			
Mental status	Schizophrenia (1) [25]	Depression (4) [19,24,42,44]	–
Medical and treatment-related factors			
Lower number of comorbidities	3 [21,35,36]	3 [23,25,30]	–
Lower number of complications	1 [33]	1 [43]	2 [40,45]
Healthcare-related factors			
Low healthcare cost	5 [21,25,33,37,41]	–	1 [28]

Krass I. Diab Med. 2015;32:725

Áreas de oportunidad

- Depresión
  - Demostrado en diferentes patologías que está asociado a menor adhencia
  - Asociado a menos adherencia no sólo a fármacos sino a cambios en estilos de vida que son esenciales en el manejo del paciente con DM
  - Asociado a RR 1.76 de tener menos adherencia a medicamentos crónicos (no sólo antidiabéticos)
  - Personal de salud debe reconocer la depresión y tratarlo adecuadamente

Krass I. Diab Med. 2015;32:725

Áreas de oportunidad

- Costos en atención de salud
  - A mayor el costo que tenga que pagar el paciente por los fármacos, menor la adherencia
  - Cuando se enfrentan a situaciones económicas difíciles, van a alterar su conducta en ingesta de fármacos
- Algunos estudios muestran que aquellos pacientes que participan en la toma de decisión usualmente son más adherentes

Krass I. Diab Med. 2015;32:725

Persistencia por clase terapéutica

Droga	HR persistencia (vs no tx)	IC 95%
Metformin monoterapia	0.855	0.77—0.947
Sulfonilurea monoterapia	0.960	0.824-1.119
Metformin + sulfonilurea	0.896	0.808-0.994
Meglitinides	1.035	0.760-1.409
Inhibidores de alfa glucosidasa	0.920	0.558-1.517
Tiazolidinedionas	0.783	0.676-0.907
Inhibidores de DPP4	0.762	0.671-0.865
Agonistas GLP-1	0.807	0.675-0.965
Inhibidores SGLT-2	0.738	0.475-1.145
Insulina	0.875	0.783-0.978

Cai J. J Med Econ. Online July 5 2016.

Factores socio culturales y económicos que impactan en adherencia

DM y recomendaciones

- Dentro de las enfermedades crónicas, los pacientes con DM están dentro de los que menos siguen las recomendaciones prescritas
  - Tienden a seguir mejor las indicaciones de medicamentos y peor las recomendaciones en estilos de vida
- Implementar las recomendaciones puede llevar hasta 2 horas diarias para adultos con DM-2

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Contexto socioeconómico y cultural

- Los estratos socioeconómicos más bajos tienen menor acceso a los medicamentos y por lo tanto usualmente tienen peor control glicémico y mayor riesgo de complicaciones
- Costos limitan el manejo y están asociados a menor adherencia y acceso a cuidados preventivos
- 16.6% han tenido hipoglicemias severas vs 8.8% del estrato socioeconómico más alto
- Minorías étnicas en EU tienen peores desenlaces, más distress emocional y menor calidad de vida comparado con caucásicos

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Contexto cultural

- En EU, negros y latinos tienen mayores dudas sobre la necesidad de fármacos y pueden tomarlos de una forma menor a lo prescrito para evitar efectos adversos
- Los latinos especialmente tienen una serie de mitos alrededor de la insulina
  - Sin embargo, usualmente éstos cambian cuando un proveedor de salud se los explica

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Conocimiento del paciente, creencias y factores cognitivos

- Resultados mixtos entre nivel educativo y comprensión con adherencia a tratamiento
  - Sí está claramente asociado a conocimiento sobre la enfermedad, pero no se traduce en mayor adherencia
- Habilidades numéricas no está asociado a mejor control
- A veces tienen sentido común pero basado en percepciones incorrectas
  - Tomar el medicamento sólo cuando está hiperglicémico
  - Estas creencias están asociados a mala adherencia

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Auto eficacia y percepción de control

- Auto eficacia: percepción de poder implementar las recomendaciones de manejo
- Percepción de control: qué tanto van a afectar los cambios que implementa en los desenlaces de interés del paciente
- Si la percepción de control es bajo, es menos probable que la autoeficacia se logre mantener

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Estados emocionales y distrés

- Aumento en síntomas depresivos, sin llegar a estados depresivos mayores, están asociados con peor auto cuidado
- Muchas veces se enfoca en síntomas negativos, pero hay datos que el optimismo, autoestima, percepción de bienestar y sentido de vida pueden estar asociados a mejor control

Gonzalez JS. Am Psychol. 2016;71:539

Polifarmacia en DM-2

Caso hipotético

- Femenina de 79 años con DM-2, HTA, osteoporosis, osteoartritis y EPOC
  - Aplicar las guías indicarína que necesita 12 medicamentos diferentes
  - 19 tomas de fármacos al día en 5 tiempos diferentes
- A veces hay que priorizar!

Peron EP. Clin Geriatr Med. 2015;31:17

Polifarmacia

- Usualmente definido como uso de más de4 ó 5 fármacos
  - La OMS lo define como uso de 3 o más fármacos de manera concomitante
- A mayor número de fármacos…
  - Menor adherencia a fármacos
  - Mayor riesgo de interacciones
  - Mayor riesgo de efectos adversos
- A esto se sumas las interacciones que pueden producir los productos no farmacéuticos que el paciente consume por cuenta propia

Noale M. Acta Diabetol. 2016;53:323

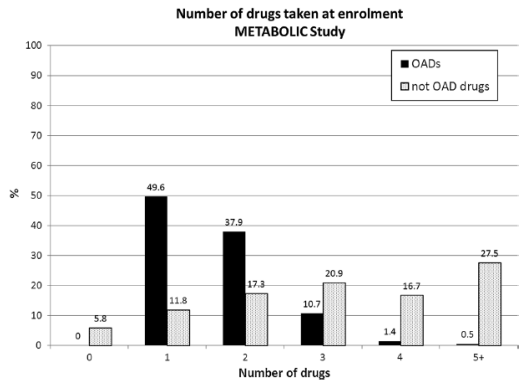
Otras consideraciones

- Polifarmacia es más común en adultos mayores por la presencia de múltiples comorbilidades
  - En este contexto el riesgo de eventos adversos también es mayor por la caída fisiológica de los diferentes órganos
  - Interacciones mayores ya que muchas veces son atendidos por médicos diferentes que no están revisando los fármacos prescritos por el otro especialista
- “cascada de prescripción”
  - Evento adverso se confunde con otros síntomas y es el gatillo para mayor prescripción de otras drogas
    - P.e. metformin y efectos adversos gastrointestinales

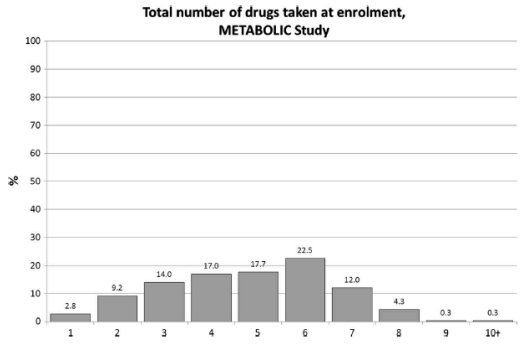
Noale M. Acta Diabetol. 2016;53:323

Consideraciones

- 57% de hombres y 59% de mujeres mayores de 65 años reportan usar más de 5 fármacos
- Casi 20% toman más de 10 medicamentos
- Adultos mayores con DM tiene mayor riesgo de polifarmacia comparado con no DM



Noale M. Acta Diabetol. 2016;53:323



Noale M. Acta Diabetol. 2016;53:323

	OR	95 % CI	*p* value
Sex, females	**1.56**	**1.18–2.07**	**0.0019**
Living area			**0.0016**
Northern Regions versus Southern Regions and Islands of Italy	**1.76**	**1.26–2.45**	
Central Regions of Italy versus Southern Regions and Islands of Italy	1.15	0.76–1.74	
Diabetes duration ≥5 years	**1.93**	**1.38–2.70**	**0.0001**
Body mass index ≥30 kg/m^2	**1.53**	**1.15–2.04**	**0.0039**
Hypoglycemic events in the last 3 months	1.52	0.93–2.50	0.0958
Diabetes complications, coronary	**4.67**	**3.01–7.25**	**<0.0001**
Diabetes complications, cerebrovascular	1.56	0.96–2.52	0.0731
Diabetes complications, peripheral neuropathy	**2.18**	**1.44–3.30**	**0.0002**
Diabetes complications, nephropathy	**2.66**	**1.66–4.27**	**<0.0001**
Short Portable Mental Status Questionnaire score <4 (errors)	**1.38**	**1.02–1.87**	**0.0386**
Cumulative Illness Rating Scale Comorbidity Index ≥2	**1.90**	**1.41–2.54**	**<0.0001**
Mini Nutritional Assessment ≤23.5 (malnourished or at risk versus well-nourished)	**2.26**	**1.54–3.33**	**<0.0001**

P values <0.05 are indicated in bold

Noale M. Acta Diabetol. 2016;53:323

Número promedio de fármacos DM-1

Type 1 diabetes Group of medications	Yes/no (% yes)	Compounds	Tablets	Injections	Doses of medications
Insulin (long- and short-acting, premixed)	155/0 (100.0)	1.8 ± 0.4	—	3.9 ± 2.2	3.9 ± 2.2
Oral glucose-lowering agents	7/148 (4.5)	0.0 ± 0.4	0.1 ± 0.4	—	0.1 ± 0.4
Incretin mimetics	0/155 (0.0)	—	—	—	—
Any glucose-lowering medication	155/0 (100.0)	1.8 ± 0.5	0.1 ± 0.4	3.9 ± 2.2	4.0 ± 2.3
Drugs for arterial hypertension	100/55 (64.5)	1.7 ± 1.7	2.2 ± 2.3	—	2.2 ± 2.3
Lipid-lowering medication	76/72 (51.4)	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.6	—	0.6 ± 0.6
Cardiovascular medications	31/124 (20.0)	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	—	0.2 ± 0.4
Antidepressants, other psychopharmaceuticals	22/133 (14.2)	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.5	—	0.2 ± 0.5
Analgesics	24/131 (15.5)	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.9	—	0.3 ± 0.9
All medication	155/0 (100.0)	5.5 ± .3.4	4.5 ± 4.3	3.9 ± 2.2	8.5 ± 5.1

Bauer S. Diab Med. 2014;31:1078

Número promedio de fármacos DM-2

Type 2 diabetes Group of medication	Yes/no (% yes)	Compounds	Tablets	Injections	Doses
Insulin (long- and short-acting, premixed)	132/22 (85.7)*	1.5 ± 0.7*	—	2.6 ± 1.7*	2.6 ± 1.7*
Oral glucose-lowering agents	94/60 (61.0)*	0.7 ± 0.6*	1.3 ± 1.2*	—	1.3 ± 1.2*
Incretin mimetics	6/148 (3.9)*	0.0 ± 0.2	—	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2
Any glucose-lowering medication	153/1 (99.4)	2.3 ± 0.6*	1.3 ± 1.2*	2.6 ± 1.6*	3.9 ± 1.3
Drugs for arterial hypertension	147/7 (95.5)*	3.1 ± 1.7*	4.0 ± 2.6*	—	4.0 ± 2.6*
Lipid-lowering medication	104/50 (67.5)*	0.8 ± 0.6*	0.8 ± 0.6*	—	0.8 ± 0.6
Cardiovascular medications	51/103 (33.1)*	0.4 ± 0.6*	0.5 ± 0.8*	—	0.5 ± 0.8*
Antidepressants, other psychopharmaceuticals	27/127 (17.5)	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.5	—	0.2 ± 0.5
Analgesics	29/125 (18.8)	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.2	—	0.4 ± 0.2
All medication	154/0 (100.0)	8.4 ± 3.0*	8.6 ± 3.9*	2.6 ± 1.6*	11.6 ± 4.5*

Bauer S. Diab Med. 2014;31:1078

Estrategias

- Revisar todos los fármacos, prescritos y no prescritos, que está tomando el paciente
  - Con el fin de revisar y minimizar riesgo de interacciones
- Reducir número de medicamentos y/o dosis
  - Formulaciones XR
  - Combinaciones de fármacos
  - Fármacos de eficacia dudosa, incluyendo suplementos, p.e. calcio
  - Usar fármacos que pueden tener más de una indicación p.e. antidepresivo y dolor neuropático

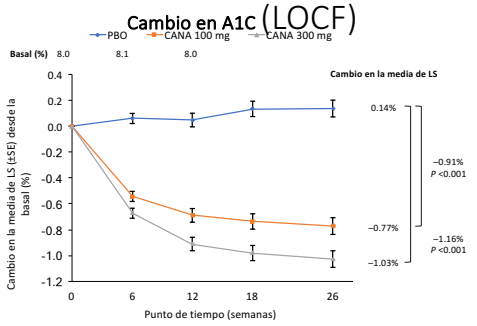
Peron EP. Clin Geriatr Med. 2015;31:17

Subdosificación

Cuál es la justificación

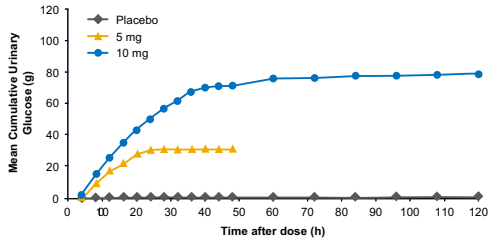
- Depende del objetivo del tratamiento
- Algunos fármacos tienen una dosis estándar donde se logran mejores efectos terapéuticos
- Muchos fármacos tienen una relación dosis-efecto en efectos adversos
  - Efectos adversos gastrointestinales con metformin
  - Hipoglicemias con sulfonilureas
  - Hipoglicemias con insulinas
- Uno de los componentes para alcanzar metas de Hba1c en insulina es la titulación adecuada de la dosis
- Algunos beneficios van más allá del control glicémico y no sabemos el efecto que puede tener dosis subóptimas

Estudio de monoterapia (DIA3005): Cambio en A1C (LOCF)



LOCF, última observación adelantada; PBO, placebo; CANA, canagliflozina; LS, cuadrados mínimos; SE, error estándar.

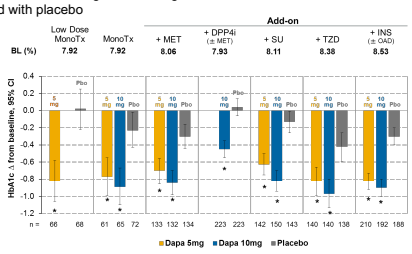
Dapagliflozin Induced Cumulative Urinary Glucose Excretion in Healthy Volunteers



Komoroski BJ, et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:520–526.

HbA1c: Change from Baseline at Week 24 (Core Placebo-controlled Phase 3 Studies)

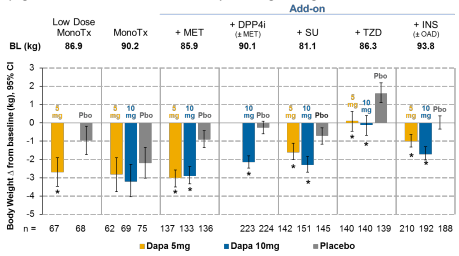
- Dapagliflozin 5 and 10 mg results in significant reductions in HbA1c at week 24 compared with placebo



*Statistically significant vs placebo; adjusted mean change from baseline using ANCOVA, excluding data after rescue (LOCF).
EMDAC Background document. Available at: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf

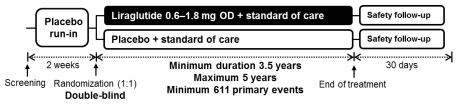
Body Weight: Change from Baseline at Week 24 (Core Placebo-controlled Phase 3 Studies)

- Dapagliflozin was associated with clinically meaningful weight loss



*Statistically significant vs placebo; adjusted mean change from baseline using ANCOVA, excluding data after rescue (LOCF).
EMDAC Background document. Available at:
http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf

LEADER: Study design



Key inclusion criteria
- T2DM, HbA_{1c} ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and established CV disease or chronic renal failure
  or
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

Key exclusion criteria
- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

CV: cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}: glycated hemoglobin; MEN-2: multiple endocrine neoplasia type 2; MTC: medullary thyroid cancer; OAD: oral antidiabetic drug; OD: once daily; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

Trial follow-up and drug exposure

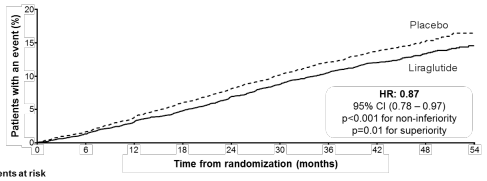
	Liraglutide	Placebo
Median follow-up (years)	3.84	3.84
Median time of exposure to study medication (years)	3.52	3.52
Mean proportion of time on study drug (%)*	84.0	83.0
Median (IQR) daily dose of liraglutide (mg)†	1.78 (1.54–1.79)	-

*Excluding pre-scheduled 30 day off-treatment follow-up period.
†Including off-treatment periods.
IQR: interquartile range.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke

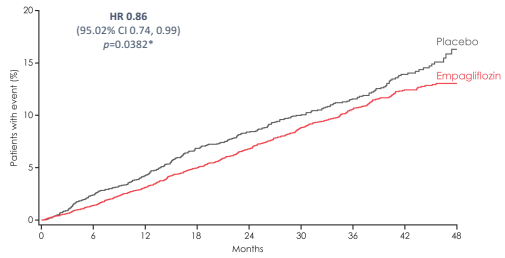


Patients at risk										
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

Primary outcome: 3-point MACE

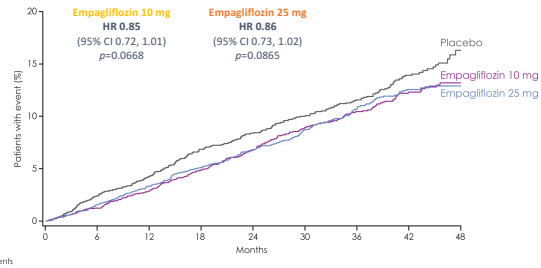


No. of patients									
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.
* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if p≤0.0498)

50

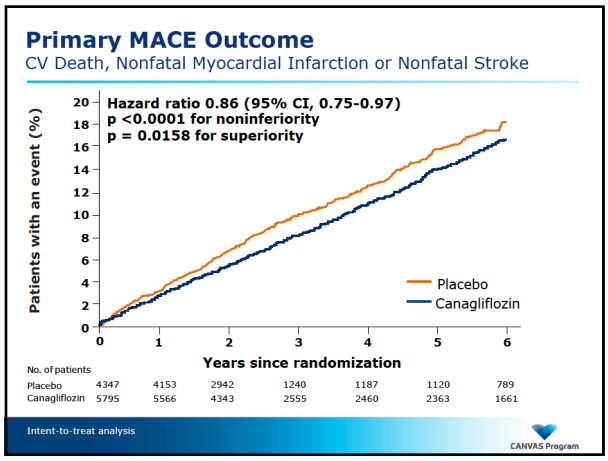
3-point MACE



No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozin 25 mg	2342	2288	2222	2161	1933	1406	1182	781	192
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio

51



Por lo tanto…

- Si el objetivo es mejoría de parámetros metabólicos (peso y hba1c)
  - Deberíamos estar usando la dosis plena del medicamento
  - Si paciente no tolera la dosis plena estaría justificado usar una dosis más baja
- Si el objetivo es más allá del control glicémico, como protección cardiovascular
  - Usar la dosis evaluada en el estudio clínico (liraglutide 1.8 mg)
  - Dosis equivalentes en iSGLT-2?

Cuándo está justificado dosis bajas?

- Efectos adversos
  - Metformin, sulfonilureas, insulina
  - iSGLT-2???
  - Contraindicaciones:
    - IRC e iDPP-4
    - Falla hepática severa: iSGLT-2

Conclusiones

- Depresión es un determinante mayor en la falta de adherencia y debe ser manejado adecuadamente
- Se debe discutir los aspectos socio culturales y económicos con el paciente con el fin de decidir la mejor estrategia a seguir de manera consensuada
- La polifarmacia en un problema real y debe priorizarse aquellos con mayor impacto en desenlaces duros
- Debe utilizarse la dosificación demostrada del fármaco en desenlaces duros, la justificación para dosis menores debería ser por tolerancia

Preguntas...

chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com