

EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN EN PACIENTE DIABÉTICO EN LA FARMACIA COMUNITARIA (ZONA URBANA EN VALLADOLID DURANTE EL PERIODO DE ABRIL A JUNIO DEL 2021)

Evaluation of the Intervention in Diabetic Patients in the Community Pharmacy (Urban Area in Valladolid During the Period April to June 2021)

Elena MATEOS RODRÍGUEZ; Carlos TRECEÑO LOBATO¹; Elena VALLES MARTÍN¹; María José MELGAR VICENTE²

¹ Farmacia Ldo. Treceño Lobato – Valladolid (C/ Doctor Morales, s/n)

Correo-e: carlostreceno@redfarma.org / elenitavm@usal.es

² Farmacia Melgar – Salamanca (C/ San Bruno, 59)

Correo-e: mjmelgarvicente@gmail.com

RESUMEN: La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que presenta una prevalencia en la población española del 6,8 %, siendo el 96,6 % diabetes mellitus tipo II.

Tomando como un gran problema de salud esta enfermedad, el objetivo de este estudio es la búsqueda proactiva desde la oficina de farmacia de los problemas relacionados con la medicación o resultados negativos de los medicamentos con la finalidad de poder resolverlos y mejorar su calidad de vida.

En una primera fase, se hizo el cribado de inclusión de pacientes al estudio y, posteriormente, se realizaron encuestas a los mismos para la recogida de información necesaria para el trabajo.

Gracias a los resultados que obtuvimos, pudimos ver que muchos pacientes tenían PRM y RNM que podían ser subsanables si eran detectados, como,

por ejemplo, problemas de salud insuficientemente tratados, interacción potencial o probabilidad de efectos adversos. Además, el paciente tratado con monoterapia de metformina tenía mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas o PRM derivados del medicamento.

Con todo ello, la intervención del farmacéutico en la detección y resolución de estos problemas conlleva la mejora de la calidad de vida del paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; hiperglucemia; fármacos hipoglucemiantes; monoterapia; intervención farmacéutica; atención farmacéutica.

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a chronic disease with a prevalence in the Spanish population of 6.8 %, 96.6 % of which is type II diabetes mellitus.

Taking this disease as a major health problem, the aim of this study is the proactive search from the pharmacy office for problems related to medication or negative results of medications in order to solve them and improve their quality of life.

In the first phase, patients were screened for inclusion in the study and then surveys were carried out to collect the information necessary for the work.

Thanks to the results we obtained, we were able to see that many patients had DRPs and NRMs that could be remediable if detected, such as insufficiently treated health problems, potential interaction, or likelihood of adverse effects. In addition, the patient treated with metformin monotherapy was more likely to suffer adverse reactions or drug derived DRPs.

Thus, the pharmacist's intervention in the detection and resolution of these problems leads to the improvement of the diabetic patient's quality of life.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; hyperglycemia; hypoglycemic drugs; monotherapy; pharmaceutical intervention; pharmaceutical care.

1. INTRODUCCIÓN

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) la diabetes mellitus (DM) es “una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce”. El efecto de la diabetes no controlada es la *hiperglucemia* (aumento de azúcar en la sangre).

Los criterios de diagnóstico para la diabetes mellitus son:

- Glucemia en ayunas $> 0 = 126$ mg/dl (falta de ingesta en 8 horas).
- Glucemia $> 0 = 200$ mg/dl a las 2 horas (en ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda).
- Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicable de peso) junto con la determinación casual de glucemia $> 0 = 200$ mg/dl.
- $HbA_{1c} > 6,5$ % (la hemoglobina glicosilada es una proteína que está dentro de los glóbulos rojos e indica el grado de glucosilación. A mayor glucosa en sangre, mayor valor de HbA_{1c} . Nos indica el valor glucémico de los 3 últimos meses).

2. TRATAMIENTO

Debemos tener en cuenta que una persona diabética puede tener contraindicado el ejercicio cuando:

- Presencia de glucemias superiores a 250 mg/dl antes de iniciar el ejercicio.
- Presencia de infecciones activas.
- Presencia de lesiones tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética proliferativa o con fotocoagulación, polineuropatía que afecte a los pies o neuropatía con afectación en el sistema nervioso autónomo.

Está recomendado realizar un test de esfuerzo en estos pacientes de intensidad moderada a alta siempre que sean mayores de 35 años o que lleven más de 10 años siendo diabéticos (Jiménez Serranía *et al.*, 2019).

Tratamiento farmacológico

TABLA 1: Clasificación de los fármacos hipoglucemiantes

Estrategia	Grupo	Fármacos
<i>Aporte de insulina exógena</i>	Insulina	Insulina y análogos
<i>Aumentar sensibilidad a la insulina endógena</i>	Biguanidas	Metformina
	Tiazolidindionas	Pioglitazona

<i>Estrategia</i>	Grupo	Fármacos
<i>Aumentar secreción o liberación de insulina endógena</i>	Sulfonileureas	Glibenclamida, gliclazida, glibepirida, glipizida, glisentida
	Meglitinidas y análogos	Repaglinida y nateglinida
	Incretinomiméticos	Alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vidagliptina Exenatida, lixisenatida, liraglutida y dulaglutida
<i>Reducir absorción digestiva de glucosa</i>	Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Acarbosa
<i>Reducción de la reabsorción renal de glucosa</i>	Inhibidores SGLT-2	Dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina

3. IDENTIFICACIÓN/DETECCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

El uso de medicamentos se relaciona con una morbimortalidad que supone un problema de salud pública con el consiguiente coste económico.

Hay un gran porcentaje de consultas e ingresos hospitalarios que están relacionados con los resultados negativos asociados a la medicación (RNM), de los cuales el 70 % de los problemas se podrían haber evitado con una intervención farmacéutica adecuada.

La función del farmacéutico como especialista del medicamento es identificar, prevenir y resolver los posibles problemas relacionados con la medicación (PRM) y conseguir en consecuencia evitar o disminuir los RNM.

Las diferencias significativas entre un PRM y un RMN según *PortalFarma* son:

- **PRM:** son aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Son elementos del proceso que suponen al usuario de medicamentos un mayor riesgo a sufrir RMN.
- **RNM:** son los resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos.

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivo principal*

Evaluar el potencial de la intervención del farmacéutico en la resolución de los problemas relacionados con la medicación siguiendo la metodología de Foro.

4.2. *Objetivos secundarios*

Evaluar el impacto de la intervención en función de los RNM/PRM identificados y de las RA buscada de manera proactiva que presentan estos pacientes.

Mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente y la adherencia al tratamiento de los mismos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. *Materiales*

- Elaboración de una encuesta impresa que se le realizará al paciente a la hora de dispensación del antidiabético oral.
- Elaboración de una hoja de protección de datos que se le entrega al paciente a la hora de la encuesta y que posteriormente guardaremos en la farmacia.
- Distribución de un tríptico informativo sobre la diabetes de forma gratuita.
- Distribución de un tríptico informativo sobre las medidas higiénico-dietéticas que debe de tener en cuenta el paciente diabético gratuito.
- Ficha farmacoterapéutica: registro de problemas de salud, tratamientos, PRM/RNM.
- Programa estadístico Excel.

5.2. *Métodos*

El estudio que hemos realizado durante el periodo de prácticas tuteladas es un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

5.2.1. Selección de pacientes

Nuestro estudio se basó en la selección de 10 pacientes que sufren diabetes mellitus tipo 2 siguiendo un criterio de aleatorización simple.

En nuestro caso hicimos un cribado que consistía en tener en cuenta los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión**
 - Edad igual o mayor a 18 años.
 - Paciente con al menos un hipoglucemiante oral (Clasificación ATC: **A10B**).
 - Paciente en tratamiento con receta electrónica y/o papel.
 - Paciente que autorice y firme el consentimiento informado para participar en el estudio.
- **Criterio de exclusión:**
 - Pacientes bajo tratamiento con medicación antipsicótica y/o antidepresión (Clasificación ATC: **N05A, N06D**).
 - Pacientes no responsables de la administración de su medicación (incluidos en centros sociosanitarios o con cuidadores o familiares que les administren la medicación).
 - Pacientes que emplean o han empleado dispositivos personalizados de dispensación o cualquier otro dispositivo de organización de la medicación.

5.2.2. Recogida de datos

Ofrecimos al paciente participar en el estudio que estábamos realizando.

Una vez que el paciente estaba de acuerdo con los términos y condiciones del estudio, se procedía a la presentación de un consentimiento informado al paciente.

Después, se continuaba con la entrevista a través del cuestionario de reacciones adversas y se le pedía al paciente que nos trajera la última analítica que se había hecho para valorar los datos.

Por último, se le entregaban al paciente los trípticos contándole de forma oral el contenido de los mismos, los cuales, posteriormente, se los quedaban con la finalidad de que pudieran volver a ver dicha información leída más detenidamente fuera de la oficina de farmacia.

5.2.3. Abordaje terapéutico

Nuestro objetivo principal era identificar y resolver los problemas de salud y los diferentes resultados negativos asociados a la medicación, y, para ello, una vez hecha la encuesta podíamos evaluar si el conjunto de medicamentos, dadas las patologías del paciente, eran necesarios, seguros, si no producían efectos adversos y si eran eficaces.

A lo largo de todo el estudio de campo, que duró 2 meses, se registraban todas las incidencias relacionadas con el paciente y la presencia o resolución de PRM/RNM de medicación que se dispensa al paciente.

En caso de que hubiera un cambio en el tratamiento y pauta posológica se registra en la ficha farmacoterapéutica.

5.2.4. Protocolo de actuación

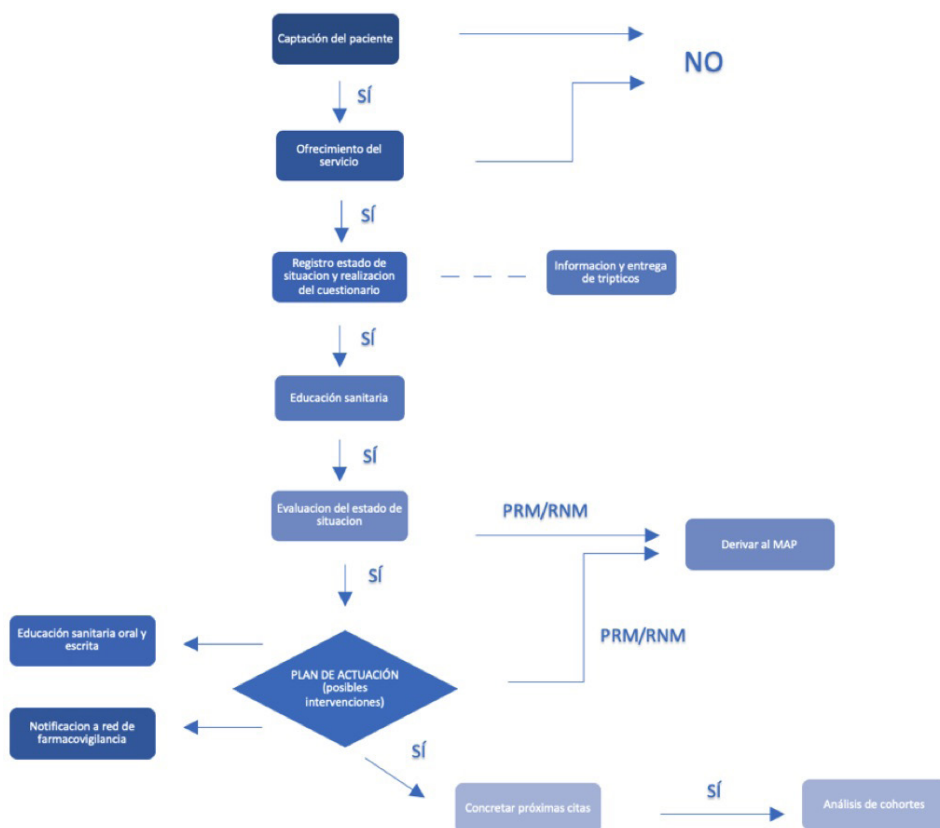


Figura 1: Diagrama del protocolo de actuación.

6. RESULTADOS

Tabla 2: Resultados del estudio

PACIENTE	EDAD	PS	TTO	HIPOGLUCEMIANTE	EA	PRM	RNM	INTERVENCIONES
1	71	6	6	Metformina 850MG 50 comp	12	Por interacción potencial	Inseguridad no cuantitativa dando acidosis metabólica producida por Ramipril Inseguridad no cuantitativa por aumento del riesgo de sedación por lorazepam y tramadol/paracetamol	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia a través del estudio 3) Derivación al MAP
2	71	5	5	Metformina 850MG 50 comp	10	Problema de salud insuficientemente tratado Por interacción potencial	Inefectividad no cuantitativa por altos niveles de glucemia en ayunas tras tratamiento Inseguridad no cuantitativa por aumento de la hipotensión ortostática cuando se combinan amlodipino y tamsulosina	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia a través del estudio 3) Derivar al MAP para considerar el cambio de tratamiento hipoglucemiante
3	74	8	8	Metformina 850MG 50 comp	7	Problema de salud insuficientemente tratado Por interacción potencial Probabilidad de EA	Infectividad no cuantitativa del tratamiento con el hipoglucemiante e inseguridad no cuantitativa por presentar el paciente cetoacidosis Inseguridad no cuantitativa por disminución del efecto hipotensor del enalapril por la toma del ibuprofeno	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia a través del estudio 3) Derivación al MAP para evaluar el tratamiento hipoglucemiante notificándole los PRM encontrados relacionados con el mismo
4	66	5	5	Metformina 850MG- Vidagliptina 50MG 60 comp	0	-	-	1) Educación sanitaria
5	89	9	10	Linagliptina 5MG 28 comp	16	-	-	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia
6	64	4	5	Metformina 850MG 50 comp	9	-	-	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia
7	72	3	3	Sitagliptina 50 MG 28 comp	6	Por interacción potencial Probabilidad de EA	Inseguridad no cuantitativa por la combinación del hipoglucemiante con el valsartán puede producir angioedema Inseguridad no cuantitativa porque el duodart puede producir hipotensión, aumentando de este modo el efecto hipotensor del paciente tratado con valsartán	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red centinela 2) Vigilancia del paciente con el tratamiento hipoglucemiante y antihipertensivo por el posible angioedema
8	58	5	5	Metformina 1000MG- Dapagliflozina 5MG 28 comp	5	Problema de salud insuficientemente tratado	Inefectividad no cuantitativa por valores de glucemia en ayunas altos	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red centinela 3) Derivación al MAP notificándole la posible revisión del tratamiento hipoglucemiante informándole del PRM

PACIENTE	EDAD	PS	TTO	HIPOGLUCEMIANTE	EA	PRM	RNM	INTERVENCIONES
9	68	12	12	Metformina 850MG- Linagliptina 2,5 MG 60 comp	8	Interacción potencial Probabilidad de EA Duplicidad	Inseguridad no cuantitativa por aumento de hipotensión del amlodipino en combinación con atenolol Inseguridad no cuantitativa del atenolol por riesgo de enmascarar situaciones de hipoglucemia Innecesariedad no cuantitativa debido a que se están empleando dos alfabloqueantes para el tratamiento de neoplasia de próstata Inefectividad no cuantitativa del salbutamol debido al antagonismo competitivo con el atenolol	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia 3) Derivación al MAP notificándole los posibles PRM y RNM que sufre el paciente
10	68	6	7	Metformina 1000 MG-Sitagliptina 50MG 56 comp	8	-	-	1) Educación sanitaria 2) Notificación de EA a la red de farmacovigilancia

La muestra de pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes excluyendo insulinas (Código ATC A10B) presenta las siguientes características: la edad media es de 70,1 años, los pacientes son pluripatológicos y polimedicados con una media de 6,6 tratamientos y de 6,3 problemas de salud.

Al realizar la primera intervención se identificaron una media de 1,3 PRM/RNM subsanables por paciente y se plantearon 2,5 intervenciones para subsanar dichos PRM/RNM. Cuatro de los diez pacientes estaban tratados con metformina sola, cuatro con combinaciones de metformina e iDPP4 y con combinaciones de metformina con iSGLT2, otros dos pacientes estaban tratados con iDPP4 solo (linagliptina y sitagliptina).

La búsqueda activa de RAM relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante supuso 7,5 RAM por paciente, en su mayoría leves y no llegan a constituir un PRM evitable.

Casi la mitad de los PRM identificados fueron PRM de interacción, lo que demuestra el potencial de intervención del farmacéutico en este tipo de pacientes; también se identificaron tres PRM de problema de salud insuficientemente tratado y de probabilidad de efectos adversos y un PRM de duplicidad.

Estos PRM produjeron ocho RNM de inseguridad no cuantitativa y cinco de inefectividad no cuantitativa.

A todos los pacientes sobre los que se realizó la intervención se les ofreció educación sanitaria; en nueve de ellos se registraron RAM que se notificaron al sistema de farmacovigilancia de acuerdo con la legislación vigente, y cinco se derivaron al médico de atención primaria (MAP) comunicando el PRM/RNM, sugiriendo en un caso más una modificación en el tratamiento.

Al comparar la identificación de RAM y PRM/RNM en pacientes tratados con metformina sola frente a los pacientes tratados con iDPP4 o combinaciones

se aprecia que el número es más elevado en los pacientes que emplean el hipoglucemiante solo (Moulis *et al.*, 2018).

7. DISCUSIÓN

Los pacientes diabéticos tipo II pueden constituir uno de los objetivos principales de la intervención del farmacéutico comunitario en su actividad diaria. Esto es por la elevada prevalencia de la enfermedad que puede alcanzar el 7 % de la población y a la frecuente comorbilidad con otras patologías. La enfermedad cardiovascular puede afectar hasta a un 40 % de los diabéticos (Artime *et al.*, 2021), lo que hace que el paciente diabético sea, frecuentemente, pluripatológico y polimedicado, incrementando el riesgo de que desarrolle un problema de salud relacionado con su medicación (Alonso-Morán *et al.*, 2014).

En consecuencia, los pacientes del estudio presentaban una media de $6,6 \pm 2,23$ tratamientos y $6,3 \pm 2,66$ problemas de salud. Estos datos coinciden con otros trabajos publicados que evidencian un riesgo mayor de polimedicación en estos pacientes con una incidencia más elevada de interacciones clínicamente relevantes (Al-Musawe *et al.*, 2020). De manera análoga, en nuestro estudio también se encontraron PRM de interacción potencial en un 46 % de los pacientes evaluados que conllevaron cinco intervenciones de derivación al médico de atención primaria (MAP), lo que demuestra el potencial de la intervención del farmacéutico comunitario en estos pacientes.

Otra intervención realizada fue la búsqueda activa de reacciones adversas mediante una encuesta. En ella se identificaron una media de $7,5 \pm 4,5$ problemas de salud en estos pacientes. Este valor es notablemente más alto que el que se registró en otros grupos de pacientes polimedcados (anticoagulados) cuando se usó una metodología similar ($7,5$ vs $2,5$) (Jiménez Serranía *et al.*, 2019). Esto puede deberse a que estos problemas de salud no sean solo consecuencia de RNM, sino que también puedan deberse a la propia evolución de la enfermedad, lo que explicaría esta diferencia. Al evaluar estos datos no procede analizarlos junto al resto de PRM/RNM dado que no podemos asegurar que sean un resultado negativo asociado a la medicación.

En consecuencia, en nuestro análisis hemos encontrado 1,3 PRM/RNM por paciente y se han realizado 2,5 intervenciones por paciente, siendo los PRM más frecuentes interacción potencial, problema de salud insuficientemente tratado y probabilidad de efectos adversos.

Entre las 25 intervenciones registradas se ha realizado de manera protocolizada y previa a la captación del paciente una educación sanitaria homogénea a través de material gráfico, haciendo hincapié en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento. La evidencia disponible en la bibliografía indica que la intervención

del fármaco centrada en la educación sanitaria y la información sobre el uso adecuado de su medicación puede tener un impacto clínicamente significativo en el control glucémico, el IMC, la presión arterial y el perfil lipídico de este tipo de pacientes (Bukhsh *et al.*, 2018).

Al valorar otros estudios realizados es destacable cómo la intervención del farmacéutico comunitario produce una resolución de estos problemas con una mejoría en parámetros clínicos como la HbA_{1c}. Casi el 50 % de los pacientes presenta una hemoglobina glicosilada en rango después de la intervención (Mabel Maidana *et al.*, 2017) o en otros parámetros como la glucosa, la presión arterial, los niveles de triglicéridos o el HDL (Nogueira *et al.*, 2020).

Desde el punto de vista de la intervención por parte del farmacéutico comunitario ha sido que, en nuestra muestra, el riesgo de presentar un PRM y una RAM es más elevado en pacientes tratados con metformina en monoterapia respecto a los tratados con combinación de antidiabéticos o los tratados con un inhibidor de la dipeptilpeptidasa 4 (iDPP4) en monoterapia. El uso de los fármacos incretino-miméticos y de las gliflozinas, en monoterapia o combinadas con metformina, es cada vez mayor en estos pacientes (Mendes Moura *et al.*, 2021; Moreno Juste *et al.*, 2019) y ha mejorado el pronóstico de aquellos que no consiguen un control adecuado de su glucemia con la monoterapia con metformina.

La metformina en monoterapia es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes que precisan solo un fármaco, siendo un tratamiento eficaz y seguro, pero la combinación de más antidiabéticos consigue un mejor control de los parámetros clínicos de la enfermedad, aunque con más riesgo de reacciones adversas (Zhuang *et al.*, 2020).

Es probable que los pacientes tratados con metformina en monoterapia en nuestra muestra presenten un riesgo mayor de desarrollar un PRM/RNM y una RAM como consecuencia de un peor control de la enfermedad y que la intervención en los pacientes con monoterapia por parte del farmacéutico comunitario pueda ser un objetivo prioritario para evaluar pacientes candidatos a un RNM de ineffectividad no cuantitativa de su medicación.

Importante resaltar que los pacientes diabéticos tipo 2 suelen ser pluripatológicos y polimedicados y presentan un alto riesgo de problemas de salud derivados de su enfermedad y tratamiento y que tanto las intervenciones vinculadas a un mejor conocimiento de la enfermedad a través de la educación sanitaria como la resolución de otros PRM frecuentes mejoran el control clínico de estos pacientes y deberían protocolizarse y realizarse de manera sistemática buscando mejores canales de comunicación dentro del equipo multidisciplinar (Luque del Moral *et al.*, 2014).

8. CONCLUSIÓN

1. Se identificaron 1,3 PRM/RNM por paciente que derivaron en 1,5 intervenciones por parte del farmacéutico comunitario.
2. Los problemas relacionados con la medicación más frecuentes fueron de interacción potencial, probabilidad de efectos adversos y problema de salud insuficientemente tratado derivando en un 50 % de las ocasiones en una comunicación al médico de atención primaria (MAP).
3. Los pacientes tratados con metformina sola presentan más riesgo de padecer una RA y un PRM /RNM derivado de su tratamiento.
4. La intervención del farmacéutico comunitario desde la entrega o información sobre la enfermedad y la identificación y la notificación de RA al sistema de farmacovigilancia tiene el potencial de mejorar el cumplimiento terapéutico y la seguridad de estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Teixeira Rodrigues A, Raposo JF, Mota-Filipe M, Martin AP. Polypharmacy, potentially serious clinically relevant drug-drug interactions, and inappropriate medicines in elderly people with type 2 diabetes and their impact on quality of life. *Pharmacol Res Perspect*. 2020.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, Ezkurra Loiola P, Gaztambide S, Nuño-Solinis R. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC*. 2014.
- Artime E, Romera I, Díaz-Cerezo S, Delgado E. Epidemiology and Economic Burden of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Spain: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 2021 Jun; 12(6):1631-1659.
- Bukhsh A, Khan TM, Shaun W. H. Lee, Learn-Han Lee, Kok-Gan Chan, Bey-Hing Goh. Efficacy of Pharmacist Based Diabetes Educational Interventions on Clinical Outcomes of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis *Front Pharmacol*. 2018 Apr 10; 9:339.
- Jiménez Serranía MI, Treceño Lobato C, Martínez García R, Corzo-Delibes F, Martín Arias LH. Unidad 4: Hormonas y agentes relacionados. En: *Manual de farmacología básica para ciencias de la salud*. Valladolid: Servicio de publicaciones de la UEMC; 2019.
- Luque del Moral R. Atención farmacéutica del paciente diabético. *Farmacia comunitaria como centro sanitario para el control de estos pacientes*. *Revista Trimestral Farmacéuticos Comunitarios*. 2014; 6. (suplemento 1) [Internet] [consultado el 20 de mayo de 2021]. Disponible: <https://www.farmaceticoscomunitarios.org/es/journal-article/atencion-farmacaceutica-integral-del-paciente-diabetico-farmacia-comunitaria>.
- Mabel Maidana G, Vera Z, Samaniego L, Acosta P, Mastroianni P, Lugo GB. *SciELO*. [Internet] Madrid: Ars Pharmaceutical; 2017 [actualizado 13 mayo de 2020; citado

20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v58n1/2340-9894-ars-58-1-21.pdf>.

- Mendes Moura A, Oliveira Martins S, Raposo JF. Consumption of antidiabetic medicines in Portugal: results of a temporal data analysis of a thirteen year study (2005-2017). *BMC Endocr Disord*. 2021.
- Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Pascual-Salcedo A MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study. *Front Pharmacol*. 2019.
- Moulis G, Ibáñez B, Palmaro A, Aizpuru F, Millán E, Lapeyre-Mestre M, Sailler L, Cambra K. Cross-national health care database utilization between Spain and France: results from the EPICHRONIC study assessing the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epidemiol*. 2018.
- Nogueira M, Jun Otuyama L, Alves Rocha P, Barbosa Pinto V. *et al*. Pharmaceutical care-based interventions in type 2 *diabetes mellitus*: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials Einstein (São Paulo). 2020.
- Zhuang Y, Song J, Ying M, Li M. Efficacy and safety of dapagliflozin plus saxagliptin vs monotherapy as added to metformin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis *Medicine*. 2020.

