



TESIS DOCTORAL

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA (1990-2014)

Diego Corrales López

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica Aplicada (R009)

2021

CONFORMIDAD DE LOS DIRECTORES: La conformidad de los directores de la tesis constan en el original en papel de esta Tesis Doctoral

Dr. Pedro Dorado Hernández

Dr. Humberto Fariñas Seijas

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	5
1. LA DIABETES MELLITUS	7
1.1. Etiología de la Diabetes mellitus	7
1.2. Factores de riesgo asociados a la Diabetes mellitus	8
1.2.1. Factores de riesgo no modificables	8
1.2.2. Factores de riesgo modificables	9
1.3. Clasificación de la Diabetes mellitus	10
1.4. Prevalencia de la Diabetes mellitus	11
1.5. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus	13
1.5.1. Antidiabéticos orales	16
1.5.1.1. <i>Biguanidas</i>	16
1.5.1.2. <i>Sulfonilureas</i>	17
1.5.1.3. <i>Glitazonas o Tiazolidinadionas</i>	18
1.5.1.4. <i>Inhibidores SGLT-2</i>	18
1.5.1.5. <i>Inhibidores alfa-glucosidasas</i>	20
1.5.1.6. <i>Meglitinidas</i>	20
1.5.1.7. <i>Inhibidores DPP-4</i>	21
1.5.2. Insulinas	22
1.5.2.1. <i>Insulinas biosintéticas humanas</i>	22
1.5.2.2. <i>Análogos de insulina</i>	23
2. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM)	24
2.1. Clasificación ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System	24
2.2. Nomenclatura utilizada en la clasificación ATC	25
2.3. Principios generales de clasificación	25
2.3.1. Clasificación de los productos simples	26
2.3.2. Clasificación de los productos combinados	26

2.4. Dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD)	27
2.4.1. Principios generales de asignación de la DDD	28
2.4.2. DDD para productos simples	29
2.4.3. DDD para productos combinados	30
3. USO ADECUADO DE MEDICAMENTOS	31
3.1. La utilización de medicamentos y la prescripción racional	31
3.2. Factores influyentes en la prescripción general	33
3.2.1. Factores intrínsecos	33
3.2.2. Factores extrínsecos	35
4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS	36
4.1. Estudios de utilización de medicamentos antidiabéticos en España	36
4.2. Estudios de utilización de medicamentos antidiabéticos en otros países	37
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	41
1. JUSTIFICACIÓN	43
2. OBJETIVO GENERAL	45
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
III. MATERIAL Y MÉTODOS	47
1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS EN EXTREMADURA	49
2. ESTRATIFICACIÓN DE GRUPOS TERAPÉUTICOS	49
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	50
IV. RESULTADOS	51
1. RESULTADOS	
V. DISCUSIÓN	65
1. DISCUSIÓN	

VI. CONCLUSIONES	73
1. CONCLUSIONES	75
VII. BIBLIOGRAFÍA	77
VIII. AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN	85
1. AGRADECIMIENTOS	87
2. FINANCIACIÓN	88
IX. ANEXOS	89
1. ÍNDICE DE TABLAS	91
2. ÍNDICE DE FIGURAS	93
3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	95

RESUMEN

Introducción: La Diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia debido a un defecto en la secreción de insulina, a un defecto en la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con complicaciones microvasculares específicas producidas a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, y nervios, así como a un aumento en el riesgo de sufrir daños cardiovasculares.

La OMS estima que el número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. En la población mundial de adultos mayores de 18 años, la prevalencia mundial de la DM ha aumentado del 4,7 % en 1980 al 8,5 % en 2014. Según proyecciones de la OMS la DM será la séptima causa de mortalidad en 2030.⁽¹⁶⁾

En España, la prevalencia en adultos mayores de 20 años, ha pasado de un 5,3 % en 2001 a un 10,6 % en 2014.⁽¹⁷⁾ No obstante, estas cifras podrían ser mayores; el estudio Di@bet.es⁽¹⁸⁾ publicado en 2012 estima que la prevalencia de DM en 2011 fue de 13,8 %.

En Extremadura, el Estudio Hermex (*Harmonizing Equations or Risk in Mediterranean Countries-Extremadura*)⁽¹⁹⁾ ha encontrado una prevalencia total del 12,7 % en población entre 25-79 años. De esta prevalencia se destaca que corresponde el 9,6 % con DM diagnosticada y el 3,1 % con DM desconocida.

Los pacientes diabéticos son tratados de forma general con monoterapia o terapias combinadas que incluyen la insulina y los antidiabéticos orales. El consumo de un tipo u otro de tratamiento va a depender del estado basal del paciente diabético y de su evolución con el tratamiento pautado.

Objetivo general: Determinar y evaluar la prevalencia tratada y la utilización de fármacos antidiabéticos en la Comunidad Autónoma de Extremadura en el periodo 1990-2014.

Material y métodos: Para la realización del presente estudio se han utilizado los datos de consumo de medicamentos antidiabéticos obtenidos a partir de los registros de ventas de farmacias en Extremadura en el periodo 1990-2014, que recogen el número de envases de cada presentación dispensada a cargo del Sistema Extremeño de Salud de recetas médicas. Usando como base la DDD/DHD, se ha procedido a la estimación del número de pacientes en tratamiento a partir de las DDD calculadas para Extremadura. También se calculó el consumo de fármacos antidiabéticos para cada uno de los grupos de antidiabéticos usando la DDD/DHD. Los grupos de fármacos antidiabéticos vienen determinados por la clasificación ATC.

Resultados: En el periodo estudiado (1990-2014) se observa que la prevalencia media total de pacientes tratados en Extremadura es de 5,46 % (mínimo: 2,2 % en 1990; máximo: 8,2 % en 2014), con un incremento sostenido en todo este periodo.

Por grupos, el consumo de antidiabéticos orales (A10B) es superior al de insulinas (A10A), pasando de 15,2 DHD en 1990 a 34,2 DHD en el año 2000 y a un total de 63,1 DHD en el año 2014. Las biguanidas (A10BA) han sufrido un importante incremento en Extremadura, aproximadamente desde el año 2000, pasando de 2,4 DHD a 20,2 DHD en 2014. Es el grupo de antidiabéticos orales más consumido en Extremadura a partir del año 2008 hasta la fecha de este estudio. Las insulinas de acción prolongada (A10AE) son las más consumidas en 2014 con 9,2 DHD.

Discusión: En Extremadura en el periodo 1990 al 2014 la prevalencia media total de pacientes tratados es de 5,5 %; la media de personas tratadas ascendió a 60 441 personas que realizaron un consumo medio en DHD de antidiabéticos de 54,6. En España, según la AEMPS, la prevalencia media de pacientes tratados con antidiabéticos en España es de 6 %, la media de pacientes en todo el estado español asciende a 2 672 710 personas que consumieron en el periodo 2000 al 2014 una media en DHD de antidiabéticos de 57,0. A groso modo, los datos son muy similares teniendo en cuenta la diferencia de los periodos que abarcan ambos estudios.

Conclusiones: La prevalencia media de pacientes tratados con fármacos antidiabéticos en Extremadura en el período de estudio (1990-2014) ha sido de 5,5 %, pasando del 2,2 % en el 1990 al 8,2 % en el 2014. En comparación con España la prevalencia media tratada con antidiabéticos es levemente inferior (5,5% vs 6%) para ese periodo.

Las biguanidas son el principal grupo de fármacos antidiabéticos orales utilizado tanto en Extremadura como en España en el periodo de estudio, seguido de las sulfonilureas, donde se observan valores diferentes en Extremadura y España (15,6 vs. 12,3 DHD, respectivamente), y de las combinaciones de antidiabéticos orales a dosis fija (A10BD), siendo metformina con sitagliptina el combinado a dosis fija el más consumido. Con respecto a las insulinas, las de acción prolongada son las más consumidas en el periodo de estudio (en Extremadura 9,18 DHD frente a 8,26 en España), seguida de las de acción bifásica (5,25 para Extremadura frente a 4,59 de España).

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by the presence of hyperglycemia due to a defect in insulin secretion, a defect in insulin action, or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with specific long-term microvascular complications that affect the eyes, kidneys, and nerves, as well as an increased risk of cardiovascular damage.

The WHO estimates that the number of people with DM has increased from 108 million in 1980 to 422 million in 2014. In the world population of adults over 18 years of age, the global prevalence of DM has increased from 4.7% in 1980 to 8.5% in 2014. According to WHO projections, DM will be the seventh cause of mortality in 2030.⁽¹⁶⁾

In Spain, the prevalence in adults over 20 years of age has gone from 5.3% in 2001 to 10.6% in 2014.⁽¹⁷⁾ However, these figures could be higher; the Di@bet.es study⁽¹⁸⁾ published in 2012 estimates that the prevalence of DM in 2011 was 13.8%.

In Extremadura, the Hermex Study (Harmonizing Equations or Risk in Mediterranean Countries-Extremadura)⁽¹⁹⁾ has found a total prevalence of 12.7% in the population aged 25-79 years. Of this prevalence, it stands out that 9.6% correspond to diagnosed DM and 3.1% to unknown DM.

Diabetic patients are generally treated with monotherapy or combination therapies that include insulin and oral antidiabetics. The consumption of one type or another of treatment will depend on the basal state of the diabetic patient and its evolution with the prescribed treatment.

Main aim: To determine and evaluate the prevalence treated and the use of antidiabetic drugs in the Autonomous Community of Extremadura in the period 1990-2014.

Material and methods: To carry out this study, the consumption data of antidiabetic drugs obtained from the sales records of pharmacies in Extremadura in the period 1990-2014 have been used, which collect the number of containers of each presentation dispensed by the Extremadura System Prescription Health Department. Using the DDD / DHD as a basis, the number of patients under treatment has been estimated from the DDD calculated for Extremadura. Antidiabetic drug consumption was also calculated for each of the antidiabetic groups using the DDD / DHD. The groups of antidiabetic drugs are determined by the ATC classification.

Results: In the period studied (1990-2014) it is observed that the total average prevalence of patients treated in Extremadura is 5.46% (minimum: 2.2% in 1990; maximum: 8.2% in 2014), with an increase sustained throughout this period.

By groups, the consumption of oral antidiabetic drugs (A10B) is higher than that of insulins (A10A), going from 15.2 DHD in 1990 to 34.2 DHD in 2000 and a total of 63.1 DHD in 2014. Biguanides (A10BA) have undergone a significant increase in Extremadura, approximately since 2000, from 2.4 DHD to 20.2 DHD in 2014. It is the group of oral antidiabetics most consumed in Extremadura from 2008 to the date of this study. Long-acting insulins (A10AE) are the most consumed insulin in 2014 with 9.2 DHD.

Discussion: In Extremadura, in the period 1990 to 2014, the total average prevalence of patients treated was 5.5%; the average number of people treated amounted to 60,441 people who had an average consumption of antidiabetic drugs in DHD of 54.6. In Spain, according to the AEMPS, the average prevalence of patients treated with antidiabetic drugs in Spain is 6%, the average number of patients in the entire Spanish state amounts to 2 672 710 people who consumed in the period 2000 to 2014 an average DHD of antidiabetic drugs of 57.0. Roughly, the data are very similar taking into account the difference in the periods covered by both studies.

Conclusions: The average prevalence of patients treated with antidiabetic drugs in Extremadura in the study period (1990-2014) was 5.5%, going from 2.2% in 1990 to 8.2% in 2014. In comparison within Spain, the average prevalence treated with antidiabetic drugs is slightly lower (5.5% vs 6%) for this period.

Biguanides are the main group of oral antidiabetic drugs used both in Extremadura and in Spain in the study period, followed by sulfonylureas, where different values are observed in Extremadura and Spain (15.6 vs. 12.3 DHD, respectively), and of the combinations of oral antidiabetic drugs at a fixed dose (A10BD), being metformin with sitagliptin the combination at a fixed dose the most consumed. Regarding insulins, those with long-acting action were the most consumed in the study period (in Extremadura 9.18 DHD versus 8.26 in Spain), followed by those with biphasic action (5.25 for Extremadura versus 4,59 from Spain).

I. INTRODUCCIÓN

1. DIABETES MELLITUS

1.1. Etiología de la Diabetes mellitus

La Diabetes mellitus (en adelante DM) es un desorden metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia debido a un defecto en la secreción de insulina, a un defecto en la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con complicaciones microvasculares específicas producidas a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, y nervios, así como a un aumento en el riesgo de sufrir daños cardiovasculares. El criterio diagnóstico de la DM está basado en los umbrales de la glucemia que están asociados a los daños microvasculares, especialmente la retinopatía.⁽¹⁾

Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas que añadidos a la hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocian con daño, disfunción y fallo de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos.⁽²⁾⁽³⁾

La “prediabetes” es un término que a efectos prácticos se refiere a alteraciones en los niveles de glucosa en ayunas (*Impaired Fasting Glucose* IFG), a alteración en la intolerancia a la glucosa (*Impaired Glucose Tolerance* IGT) o a niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6 % a 6,4 %, cada una de las cuales pone en riesgo a las personas de padecer DM y sus complicaciones.⁽⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) establece como criterios de diagnóstico para la DM los niveles de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) o niveles de glucosa en plasma a las dos horas de una sobrecarga de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).⁽⁵⁾ Más recientemente, una hemoglobina glicosilada en niveles $\geq 6,5\%$ es considerada por la OMS como el punto de corte para diagnosticar la DM.⁽⁶⁾

La intolerancia a la glucosa, una situación intermedia de hiperglucemia con elevado riesgo de progresar a DM definitivamente establecida se define como un nivel de glucosa en plasma dos horas después de una sobrecarga de 75 g de glucosa oral de ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y menos de 200 mg/dL (11,1 mmol/L). La alteración de la glucosa en ayunas se define como el nivel de glucosa en ayunas entre 110 mg/dL y 125 mg/dL (6,1–6,9 mmol/L).⁽⁶⁾

1.2. Factores de riesgo asociados a la Diabetes mellitus

Cuando se mencionan los factores de riesgo asociados a la DM se alude básicamente a la DM tipo 2 (en adelante DM 2), dado que la DM tipo 1 (en adelante DM 1) se cree que está producida por una combinación de susceptibilidad genética junto con factores ambientales, aunque aún no está claro cuáles son estos factores ambientales.

Los factores de riesgo para la DM 2 se pueden clasificar en aquellos que no son modificables y aquellos que sí lo son.⁽⁶⁾

1.2.1. Factores de riesgo no modificables

Los factores de riesgo que se consideran no modificables son aquellos inherentes al individuo y que “por ende” no tienen posibilidad de ser cambiados a voluntad, pero que por sus características aumentan la probabilidad de una persona de padecer una enfermedad o problema de salud.

Los principales factores de riesgo no modificables implicados en el aumento de la probabilidad de padecer DM son la edad, la etnia o raza, los antecedentes de DM gestacionales o en familiares de primer grado y el síndrome del ovario poliquístico.⁽⁷⁾

En cuanto a la edad se observa un aumento de la prevalencia de la DM 2 a partir de la mediana edad, siendo esta prevalencia mayor en la tercera edad. La DM 1 aparece generalmente en las edades tempranas, la infancia o la adolescencia, aunque es menos común, puede también aparecer en los adultos.⁽⁷⁾

Existen determinadas etnias o razas con mayor riesgo de padecer esta enfermedad. Los individuos afroamericanos, asiáticos, hispanos y grupos nativos americanos tienen mayor riesgo de padecer DM y además la enfermedad evoluciona con mayor velocidad que en los individuos de ascendencia caucásica.^{(8) (9)}

Las mujeres en situación gestacional pueden presentar problemas en el metabolismo de la glucosa, razón por la que son de forma rutinaria sometidas a las pruebas de sobrecarga oral de glucosa y la prueba de O’Sullivan. Las mujeres con DM gestacional tienen una probabilidad aproximadamente 7,5 veces mayor de padecer la DM 2 que las mujeres que no la padecen.⁽¹⁰⁾

Como anteriormente se ha mencionado, los antecedentes familiares también tienen un considerable peso específico en la probabilidad de aparición de la enfermedad. Así, los individuos cuyos progenitores, o alguno de ellos, padezca DM 2, es decir, familiares en primer grado con

antecedentes, tienen entre dos y tres veces más riesgo de padecer la enfermedad (entre cinco y seis en caso de padecerla ambos progenitores) comparado con individuos sin tal condición.⁽⁹⁾

Otra situación patológica como es el síndrome del ovario poliquístico también presenta relación con la DM, estando asociado a la alteración del metabolismo de la glucosa. Un metaanálisis reveló un mayor riesgo (hasta tres veces mayor) en mujeres que padecían este síndrome frente a las que no lo padecían.⁽¹¹⁾

1.2.2. Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables asociados a la DM son los que pueden ser alterados de modo voluntario para disminuir la probabilidad de aparición de la enfermedad o bien la evolución y complicaciones que la misma pueda producir.⁽⁷⁾

Entre los más destacados factores se encuentran el sobrepeso, la obesidad y la obesidad abdominal. El sobrepeso (índice de masa corporal de 25-30 kg/m²) y la obesidad (índice de masa corporal \geq 30 kg/m²) aumentan en todas las edades el riesgo de intolerancia a la glucosa y de DM 2, porque actúan inhibiendo la acción de la insulina. Un adecuado control ponderal reduce el riesgo de padecer la enfermedad y mejora el control glucémico cuando la DM ya está establecida.⁽⁷⁾ De modo similar el aumento de un centímetro en el perímetro abdominal aumenta el riesgo de DM 2 y de glucemia basal alterada en 3,5 % y 3,2 %, respectivamente.⁽¹²⁾

Añadido al anterior, el sedentarismo es otro de los factores asociados a los estilos de vida actuales que promueve el aumento de peso y la reducción del consumo de energía, lo cual aumenta, como ya se ha indicado, el riesgo de desarrollar la DM 2. Se aconseja, como parte del tratamiento de la enfermedad la actividad física moderadamente intensa. Además, esto reduce la incidencia de nuevos casos de DM.⁽⁹⁾

Un metaanálisis de 25 estudios puso en evidencia que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de padecer DM 2 y además es dosis dependiente (cuantos más cigarrillos fumados mayor riesgo de enfermedad). Por tanto, el tabaquismo se convierte en un factor añadido al riesgo de padecer DM 2.⁽⁹⁾

Como enfermedad metabólica que es, la DM se ve influenciada por los patrones dietéticos. Así, las dietas ricas en carnes rojas o precocinadas, bebidas azucaradas, dulces, consumo de lácteos con alto contenido en grasa aumentan el riesgo de esta patología. Por el contrario, el consumo diario de frutas, verduras, cereales integrales, pescados contribuye a una reducción moderada de este

riesgo.⁽⁹⁾ El estudio PREDIMED concluyó que la dieta mediterránea reduce hasta en un 40 % el riesgo de DM 2 sin necesidad de reducción de peso.⁽¹³⁾

Existen otras patologías, como el ictus, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardiaca avanzada (clase III de la *New York Heart Association*) y la hipertensión arterial, que también están relacionadas con un mayor riesgo de DM 2.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Finalmente, se puede afirmar que existen multitud fármacos que aumentan el riesgo de DM actuando como inductores; entre ellos están los anticonceptivos orales, glucocorticoides, diuréticos tiazídicos asociados a betabloqueantes, ciclosporina, olanzapina y clozapina, ácido nicotínico, antirretrovirales, tacrolimus, hormonas agonistas de la gonadotropina y la pentamidina.⁽⁷⁾⁽⁹⁾

1.3. Clasificación de la Diabetes mellitus

Para algunos autores, no existe una clasificación única y definitiva de la DM en ausencia de una comprensión completa de la patogénesis de las formas principales de presentación. Ningún esquema de clasificación es ideal, y todos tienen algunas superposiciones e inconsistencias. La única DM en la que es posible diagnosticar con precisión mediante secuenciación de ADN es la diabetes monogénica, que permanece sin diagnosticar en más del 90 % de las personas que tienen diabetes causada por una de las mutaciones genéticas conocidas.⁽¹⁴⁾

De modo general, la DM se puede clasificar en las siguientes categorías: la DM 1, la DM 2, la DM gestacional y diferentes tipos de DM por causas específicas.⁽¹⁵⁾ (Figura 1).

La DM 1 aparece debido a la destrucción autoinmune de células β , que normalmente lleva a una deficiencia absoluta de insulina.⁽¹⁵⁾

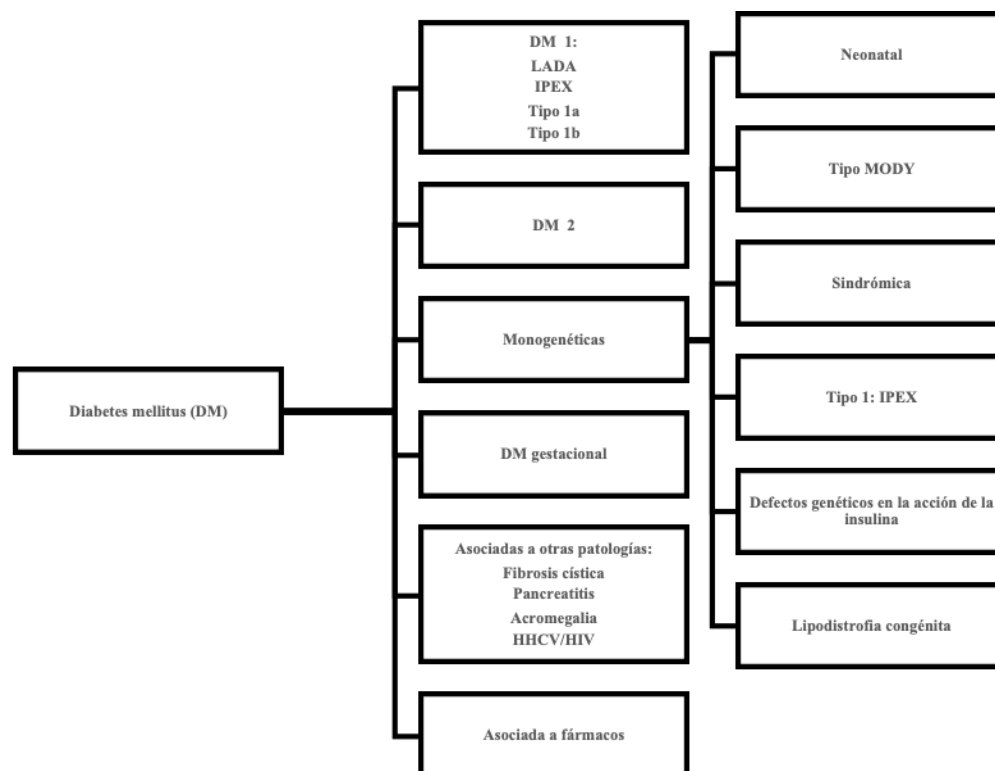
La DM 2, la más prevalente a nivel mundial, se produce debido a la pérdida progresiva de secreción de insulina por parte de las células β , con frecuencia con el trasfondo de resistencia a la insulina.⁽¹⁵⁾

Un tipo específico de DM es la gestacional (GDM). Se trata de una DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo que no estaba claramente diagnosticada antes de la gestación.⁽¹⁵⁾

Existen diferentes tipos específicos de DM debido a otras causas, por ejemplo, los síndromes de diabetes monogénicos (como la DM neonatal y DM juvenil al inicio de la madurez [MODY]), patologías del páncreas exocrino (como la fibrosis quística), y la DM inducida por fármacos o

sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA, o después de un trasplante de órganos).⁽¹⁵⁾

Figura 1. Tipos de diabetes mellitus según su etiología.⁽¹⁹⁾



1.4. Prevalencia de la Diabetes mellitus

La prevalencia de una enfermedad se define como el número de casos existentes de dicha enfermedad dividido por el número de personas de una población en un periodo específico. Cada individuo es observado en una única oportunidad, cuando se constata su situación en cuanto al evento de interés.⁽⁵⁹⁾

En general, la información de que se dispone no indica quiénes “tienen” una enfermedad en la población, sino quién recibió el "tratamiento" de los servicios de salud para esa enfermedad; es decir, recibieron alguna combinación de visitas al médico, hospitalizaciones o medicamentos recetados. Por lo tanto, usualmente la prevalencia que en realidad es posible “medir” es la llamada prevalencia tratada.

En un informe de la OMS sobre la situación mundial de la DM, se estima que el número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. En la población mundial de adultos mayores de 18 años, la prevalencia mundial de la DM ha aumentado del 4,7 % en 1980 al 8,5 % en 2014, siendo este aumento mucho más rápido en los países de ingresos mediamos y bajos.⁽¹⁶⁾

Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. Según proyecciones de la OMS la DM será la séptima causa de mortalidad en 2030.⁽¹⁶⁾

Figura 2. Prevalencia de DM en adultos (20-79 años) en las regiones de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ajustada por edades (2019).

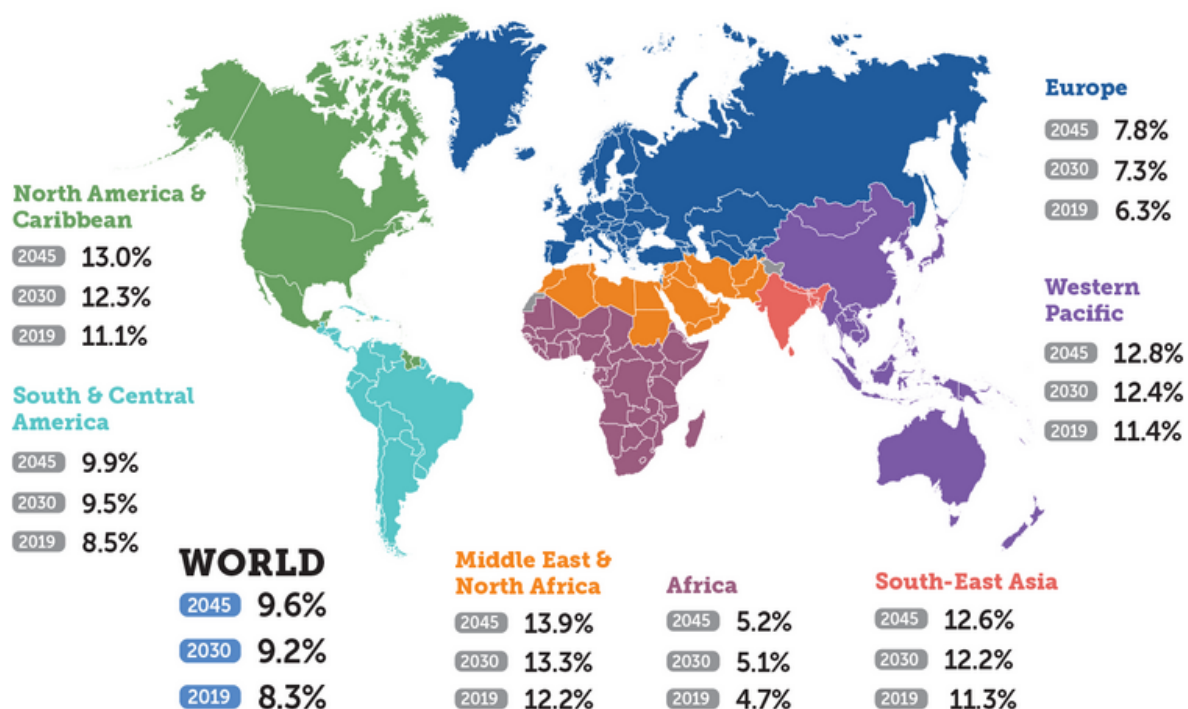


Figura adaptada de la IDF Diabetes Atlas, 9ª edición, 2019. <https://www.diabetesatlas.org>. (2019)⁽⁶³⁾

En España, la prevalencia en adultos mayores de 20 años, ha pasado de un 5,3 % en 2001 a un 10,6 % en 2014.⁽¹⁷⁾ No obstante, estas cifra podrían ser mayores; el estudio Di@bet.es⁽¹⁸⁾ publicado en 2012 estima que la prevalencia de DM en 2011 fue de 13,8 %, de los cuales casi la mitad (6 %)

desconocía que presentaba la enfermedad. Ese mismo estudio estima que el 30 % de la población española presenta trastornos del metabolismo de los carbohidratos.

En Extremadura, el Estudio Hermex (*Harmonizing Equations or Risk in Mediterranean Countries-Extremadura*)⁽¹⁹⁾ ha encontrado una prevalencia total del 12,7 % en población entre 25-79 años. De esta prevalencia se destaca que corresponde el 9,6 % con DM diagnosticada y el 3,1 % con DM desconocida, lo que parece sugerir, según este estudio, que en los últimos años se ha avanzado en el diagnóstico de DM en comparación con los estudios nacionales dado que la cifra es inferior, aunque no puede descartarse un incremento real de la prevalencia. El estudio Hermex consiste en la caracterización de múltiples factores relacionados con la salud cardiovascular de una cohorte representativa de salud Don Benito-Villanueva (Badajoz).⁽¹⁹⁾

1.5. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus

La *American Diabetes Association* (ADA) publica anualmente los estándares de atención médica en DM,⁽²⁰⁾ la obra más importante a nivel mundial en forma de guía de práctica clínica, desde 1986 es la referencia con la que se contrastan las recomendaciones de otras guías de práctica clínica.⁽²¹⁾ Su guía *Standards of Medical Care in Diabetes* (actualmente la guía de 2020 es la que está en vigor) tiene como objetivo proporcionar a los médicos, pacientes, investigadores y demás participantes en la atención a los diabéticos, objetivos generales de tratamiento y herramientas para evaluar la calidad de la atención.⁽²²⁾

Según especifica esta guía, la mayoría de las personas con DM 1 deberían ser tratadas con múltiples inyecciones diarias de insulina en las comidas o insulina basal, o bien con infusión subcutánea continua. La mayoría de los individuos con DM 1 deberían usar análogos de la insulina de acción rápida para reducir los riesgos de hipoglucemia.⁽²²⁾

Generalmente, la dosis de inicio de la insulina está basada en el peso, con dosis que van de 0,4 a 1,0 unidades/kg/día de insulina total con mayores cantidades requeridas durante la pubertad. Con más precisión la ADA marca 0,5 unidades/kg/día como la dosis típica estándar para los pacientes que son metabólicamente estables, con mayores dosis basadas en el peso inmediatamente seguidas a la presentación de una cetoacidosis, y aporta detallada información para terapia intensificada para abordar las necesidades individuales.⁽²²⁾

La adición de metformina a la terapia insulínica puede reducir los requerimientos de insulina y mejorar el control en los pacientes obesos o con sobrepeso con poco control de la DM 1. Cabe

reseñar que la metformina no está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de la DM 1.⁽²²⁾

La terapia farmacológica de la DM 2 basa su tratamiento inicial en la metformina, si esta no está contraindicada y es bien tolerada. Su uso prolongado puede estar asociado a la deficiencia bioquímica de la vitamina B₁₂, y los niveles de esta vitamina deberían medirse periódicamente, especialmente en aquellos pacientes con anemia o neuropatía periférica. La metformina es efectiva y segura, no es cara, y puede reducir los riesgos de eventos cardiovasculares y de la muerte.⁽²²⁾

Si la monoterapia a dosis máxima tolerada no consigue alcanzar y mantener el objetivo glucémico, no debe esperarse más de 3 meses en añadir un segundo fármaco oral e iniciar una terapia dual, que incluye cualquier otro antidiabético oral salvo los inhibidores de las alfa-glucosidasas, o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón (aRGLP1) o la insulina basal. Esta última se planteará en pacientes con DM 2 recién diagnosticados con clínica y/o HbA1c igual o mayor 10 % (86 mmol/mol) y/o glucemias igual o mayor a 300 mg/dL (16,7 mmol/l).⁽²²⁾

Cuando las opciones de una terapia dual se han visto superadas se puede recurrir a la triple terapia.

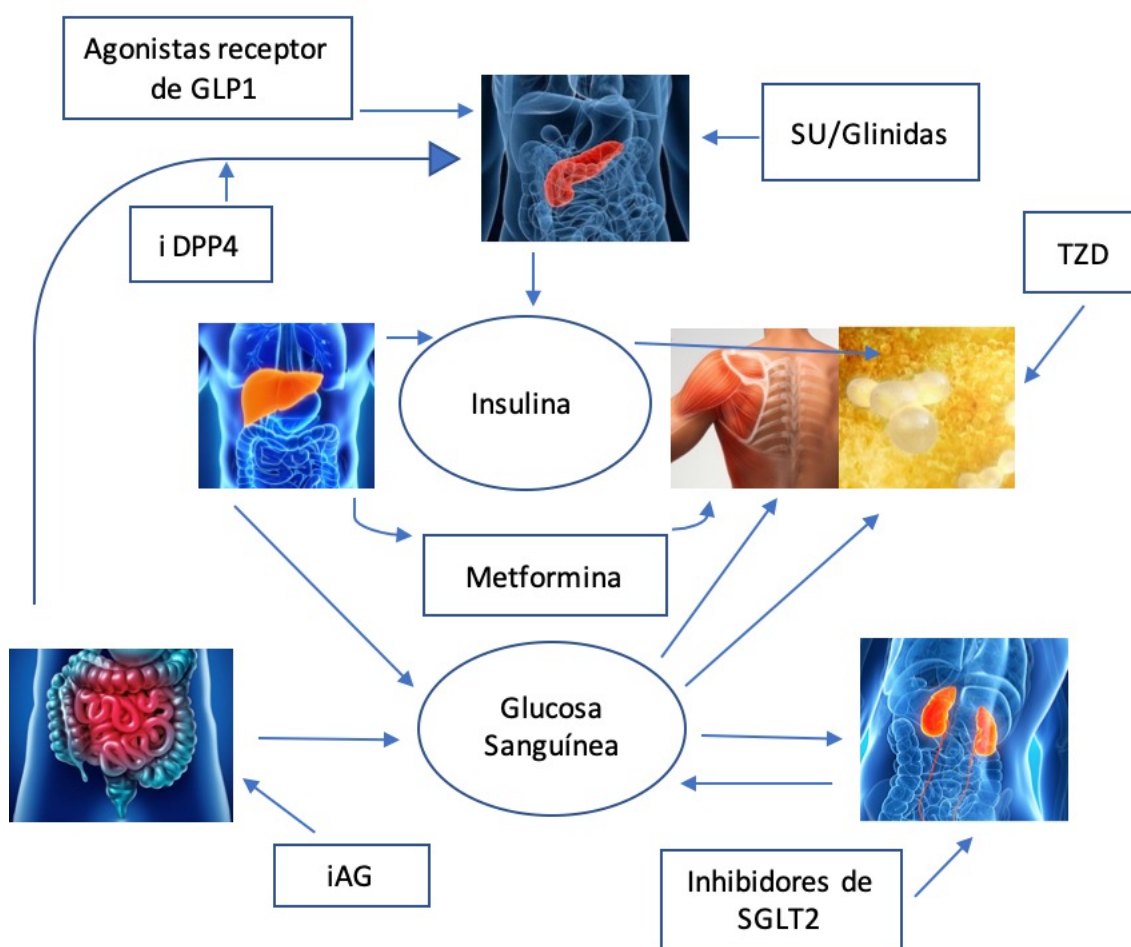
Para el uso de insulinas, el uso de insulina basal sola es el régimen más conveniente de inicio comenzando con una dosis de 10 unidades por día o 0,1-0,2 unidades/kg/día, dependiendo del grado de hiperglucemia. Actualmente la insulina basal se prescribe en conjunción con la metformina y a veces con otro agente no insulínico adicional.⁽²²⁾

Muchos individuos con DM 2 pueden requerir dosis adicionales de insulina a la hora de la ingesta en forma de “bolus”. Los análogos de la insulina de acción rápida se prefieren debido a su rapidez de acción una vez que se administra. La dosis inicial recomendada de este tipo de insulina es de 4 unidades, 0,1 unidades/kg, o 10 % de la dosis basal. Si la HbA1c es inferior 8 % (64 mmol/mol) al comienzo de la administración de bolos de insulina a la hora de la comida, se debería considerar la reducción de la dosis basal de insulina.⁽²²⁾

Dentro de la amplia variedad de tipos de insulina que existen se encuentran los productos que contienen premezclas de insulina, basal y prandial, cubriendo las necesidades de ambas situaciones, basal y prandial, con una sola inyección. La insulina NPH/Regular 70/30 por ejemplo, está compuesta por 70 % de insulina NPH y 30 % de insulina regular. Otros tipos de insulinas son los concentrados insulínicos y las insulinas inhaladas.⁽²²⁾

Si el nivel basal de insulina ha sido ajustado a un nivel de glucosa aceptable en ayunas (o si la dosis ya es de 0,5 unidades/kg/día) y HbA1c se mantiene por encima de los criterios aceptables, es aconsejable avanzar hacia la terapia combinada con inyectable. Cuando se decide iniciar esta terapia, la metformina debería mantenerse mientras que otros agentes orales pueden detenerse en base a una terapia individual para evitar regímenes terapéuticos más complicados y costosos.⁽²²⁾

Figura 3. Lugares de acción de los antidiabéticos orales.



GLP1: Péptido similar al glucagón tipo 1; SU: Sulfonilureas; iDPP4: Inhibidores de la Dipeptidil peptidasa 4; TZD: Tiazolidinadionas; iAG: Inhibidores de la alfa-glucosidasa; SGLT-2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

En la Figura 3 se muestran los principales mecanismos y lugares de acción de los fármacos antidiabéticos. En general, los agonistas de los receptores GLP-1 no deberían suspenderse cuando se inicia la terapia con insulina basal. Sin embargo, es típico que las sulfonilureas, los inhibidores de la DPP-4, y los agonistas de los receptores GLP-1 se interrumpan una vez que la insulina se usa para niveles de glucosa más allá del nivel basal. En aquellos pacientes con control subóptimo de la

glucosa sanguínea, especialmente aquellos que requieren elevadas dosis de insulina, es conveniente adjuntar al tratamiento las tiazolidinadiona o inhibidores de la SGLT2 que pueden ayudar a mejorar el control y reducir la cantidad de insulina necesaria, aunque los potenciales efectos secundarios deben considerarse de forma individual.⁽²²⁾

1.5.1. Antidiabéticos orales

1.5.1.1. Biguanidas

Constituyen los fármacos de elección para la DM 2 asociada o no a obesidad a raíz de los resultados publicados en 1998 en el *UK Prospective Diabetes Study*.⁽²³⁾

Tienen la capacidad de reducir la glucosa sin producir incremento de peso. Esta reducción la consiguen principalmente por la disminución de la liberación hepática de glucosa; la reducción es cuantitativamente similar a la producida por las sulfonilureas. También tienen efecto sobre los lípidos plasmáticos produciendo reducción de colesterol total, triglicéridos y LDL. Entre sus beneficios también hay que destacar que no producen hipoglucemia (una de las más comunes y peligrosas complicaciones) ni hiperinsulinemia.⁽²³⁾

Entre los posibles efectos tóxicos, razón por la que hay que tener mayor cuidado en pacientes alcohólicos o con insuficiencia renal, se encuentra que está relacionada con la acidosis láctica.⁽²³⁾

Su principal mecanismo de acción lo ejerce aumentando la sensibilidad a la insulina del tejido hepático: disminuye la liberación hepática de glucosa (glucogenólisis) y la formación de glucosa a partir del glicerol y los aminoácidos (neoglucogénesis). Otro de sus efectos se produce a nivel muscular aumentando su sensibilidad a la insulina. Todavía existen efectos cuyos mecanismos de acción son parcialmente desconocidos, como son el efecto anorexigénico y la disminución de la absorción intestinal de glucosa.⁽²³⁾

A día de hoy se considera que es el único fármaco para el tratamiento de la DM 2 que ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 obesos, aunque también sulfonilureas e insulina producen este beneficio aproximadamente a los 20 años.

Está por tanto indicada para tratar la DM 2 que no es posible controlar exclusivamente con dieta y ejercicio.⁽²³⁾

Como posibles efectos secundarios se encuentran las alteraciones gastrointestinales (diarreas, náuseas, molestias abdominales, vómitos), alteraciones gustativas, la ya mencionada acidosis láctica

y el efecto anorexigénico. Cabe reseñar que también se ha informado sobre la reducción de los niveles de vitamina B₁₂, por lo que será necesario su control durante la administración de las biguanidas.⁽²³⁾

Algunos tipos de biguanidas son: la metformina, buformina y fenformina.⁽²³⁾

1.5.1.2. Sulfonilureas

Actúan sobre las células beta del páncreas produciendo el estímulo de secreción de insulina, lo que produce un efecto hipoglucemiante agudo; de forma crónica producen potenciación de la acción de la insulina al aumentar el número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la insulina.⁽²³⁾

Son los fármacos de elección en aquellos pacientes con DM 2 no obesos y que no toleren la metformina (biguanida) y además no sea propenso a las hipoglucemias.⁽²³⁾

Como se ha indicado, su efecto hipoglucemiante se produce por estímulo de la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Unido a un receptor específico acaba produciendo una activación del sistema celular de producción de gránulos de insulina que son llevados a la superficie y expulsados por exocitosis.⁽²³⁾

El metabolismo de las sulfonilureas se produce en el hígado, y sus metabolitos, que pueden ser activos, son eliminados por vía renal. Una excepción es gliquidona, cuya eliminación es exclusivamente por vía biliar, y glimepirida, que se elimina vía biliar en un 40 %.⁽²⁴⁾

Son muchos y variados los efectos secundarios que pueden producir las sulfonilureas. Es de destacar la glibenclamida, que es propensa a producir más hipoglucemias, más prolongadas y más severas, razón por la que se desaconseja su utilización.⁽²³⁾

Otras alteraciones son: el efecto antabus (clorpropamida), alteraciones hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, aplasia medular), alteraciones gastrointestinales (colestasis, náuseas y vómitos), alteraciones renales (hiponatremia), alteraciones pulmonares (neumonitis), alteraciones tiroideas (hipotiroidismo subclínico transitorio), alteraciones cutáneas (*rash*, púrpura, prurito, eritema nodoso, fotosensibilidad, eritema multiforme), hiperinsulinemia y ganancia ponderal.⁽²³⁾

Su absorción puede verse disminuida por la ingesta, razón por la que se recomienda tomar antes de las comidas.⁽²⁴⁾

Algunos tipos de sulfonilureas son: clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida, glicacida, glizipina, glimepirida, gliquidona y glisentida.⁽²³⁾

1.5.1.3. *Glitazonas o Tiazolidinadionas*

Son fármacos agonistas PPAR γ . Reducen la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos a través de la activación del receptor PPAR γ , aunque también con cierto efecto a nivel hepático. No producen hipoglucemias porque no producen aumento de la secreción de insulina, tan solo sensibilización. Son metabolizadas en hígado y eliminadas por las heces.^{(23) (24)}

Sus indicaciones de uso son muy concretas: en monoterapia para pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad que no puedan usar metformina, en combinación con metformina solo en pacientes obesos, en combinación con sulfonilureas si metformina no puede utilizarse o en triple terapia con metformina y sulfonilureas. Pioglitazona está autorizada para utilización junto a insulinas.⁽²⁴⁾

Entre los efectos secundarios destacables está el incremento de peso, que resulta mayor incluso que el producido por las sulfonilureas. También se han descrito: retención de líquidos con edemas, cardiomegalia sin hipertrofia ventricular izquierda y anemia por dilución. Tienen efecto sobre los lípidos, pues reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres, pero como contrapartida aumentan el colesterol total, el HDL-colesterol y el LDL-colesterol.⁽²⁵⁾

Entre sus representantes se encuentran pioglitazona y rosiglitazona, pero esta última fue retirada del mercado por las sospechas fundadas de que aumenta el riesgo cardiovascular.⁽²⁵⁾

1.5.1.4. *Inhibidores SGLT-2*

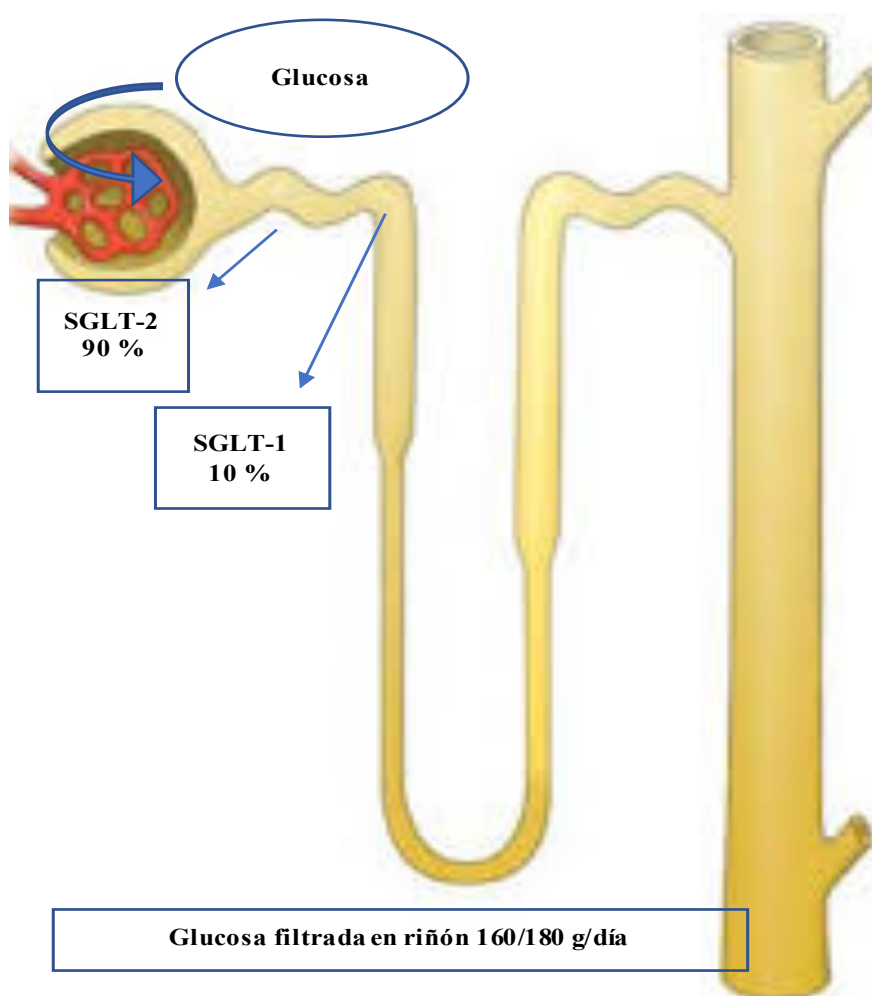
Son fármacos antihiperglucemiantes que no producen hipoglucemias porque actúan de manera glucosa dependiente, lo que suele hacer de ellos unos fármacos bien tolerados. Producen aumento de la pérdida de glucosa a través de la orina, lo que a su vez produce disminución de los niveles plasmáticos de glucosa y de pérdida de peso al perder calorías por el riñón. Inhiben la enzima SGLT-2 del túbulo contorneado proximal del riñón que está encargada de la reabsorción de glucosa filtrada en el glomérulo (Figura 4).⁽²⁶⁾

Existen varias moléculas en fase de investigación: tofogliflozina, empagliflozina, cangliflozina, ipragliflozina, aunque la única comercializada de momento en España desde 2014 es la dapagliflozina.⁽²⁶⁾

Pueden usarse en monoterapia en pacientes mal controlados con dieta y ejercicio y donde la metformina está contraindicada o genera intolerancia; igualmente se puede usar en combinación con la propia metformina, sulfonilureas, inhibidores DPP-4 o insulinas.⁽²⁶⁾

Debido a la eliminación de glucosa por la orina se producen como efectos secundarios infecciones genitales, vulvovaginitis y balanitis, aunque suelen ser leves y bien tolerados.⁽²⁶⁾

Figura 4. Efecto de la SGLT sobre la glucosa sanguínea a nivel del riñón.



SGLT-1: Cotransportador sodio-glucosa tipo 1; SGLT-2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Imagen adaptada de las memorias conferencia científica anual sobre síndrome metabólico 2015-Programa Científico-Taller Dr. Juan Antonio Peralta Calcaneo-Servicio de Endocrinología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".(2015)⁽⁶⁴⁾

1.5.1.5. Inhibidores alfa-glucosidasas

Las alfa-glucosidasas intestinales (sacarosas, maltasas, dextrinasas, glucoamilasas) son enzimas que se encuentran presentes en las vellosidades intestinales donde producen el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa); al ser inhibidas se produce un “retardo” en la digestión de estos hidratos de carbono, lo que lleva a una reducción de las elevaciones glucémicas postprandiales. Es por tanto esta su principal indicación, el control de las hiperglucemias postprandiales moderadas.⁽²⁷⁾

Pueden asociarse a insulinas o sulfonilureas, pero teniendo en cuenta que en este caso si se producen hipoglucemias estas deben ser tratadas con glucosa pura. Por sí solas no suelen producir hipoglucemias.⁽²⁶⁾

Son abundantes las alteraciones gastrointestinales asociadas a la inhibición del metabolismo de los hidratos, como son: diarreas, náuseas y vómitos, meteorismo, flatulencias y dolor abdominal.⁽²⁷⁾

Algunos compuestos de este grupo son la acarbosa y el miglitol.⁽²⁷⁾

1.5.1.6. Meglitinidas

Fármacos hipoglucemiantes que actúan de modo similar a las sulfonilureas, estimulando la secreción de insulina por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas.⁽²⁸⁾

Suelen usarse en monoterapia normalmente próximos a la ingesta, produciendo un efecto rápido (unos 30 minutos) y de corta duración. Esto facilita el control de las hiperglucemias postprandiales, pero existe el riesgo de sufrir hipoglucemias.⁽²⁸⁾

Sus principales representantes son la repaglinida y la nateglinida. La primera se usa en monoterapia para tratar la DM 2 mal controlada con dieta, reducción ponderal y ejercicio; puede usarse de manera combinada con la metformina cuando esta no permite en solitario un buen control. La nateglinida se utiliza en combinación con metformina inadecuadamente controlados con la monoterapia de la biguanida.⁽²⁸⁾

1.5.1.7. Inhibidores DPP-4

Este grupo de fármacos consiguen su efecto antihiper glucemiante mediante la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), enzima encargada de degradar de forma muy rápida las incretinas endógenas secretadas en las células L del intestino.⁽²⁸⁾

Tabla 1. Resumen de ventajas, desventajas y contraindicaciones de los principales grupos de antidiabéticos orales. Información obtenida de las fichas técnicas de la AEMPS.

Antidiabético	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Biguanidas	No produce aumento de peso. Disminución de complicaciones macrovasculares en pacientes obesos. Disminuyen complicaciones microvasculares. Mejora el perfil lipídico.	Interfieren la absorción de la vitamina B ₁₂ . Acidosis láctica (muy rara). Efectos adversos intestinales o digestivos.	Insuficiencia cardíaca severa, hepática o respiratoria. FG < 60 mL/min. Alcoholismo. Contrastes yodados para pruebas radiológicas.
Sulfonilureas	Disminuyen complicaciones microvasculares.	Algunas producen hipoglucemias: glibenclamida (elevado), glicacida (moderado a mínimo), glimepirida (moderado). Aumento de peso. Menor duración del efecto hipoglucemiante que glitazonas y biguanidas.	FG <30 mL/min. Alergia. Insuficiencia hepática grave.
Glitazonas	Control glucémico más duradero que biguanidas o sulfonilureas. No contraindicada en insuficiencia renal moderada. Puede mejorar el perfil lipídico.	Aumento de peso. Edemas. Aumentan las fracturas en extremidades en mujeres. Puede producir insuficiencia cardíaca.	Insuficiencia hepática o cardíaca. Rosiglitazona: cardiopatía isquémica, combinación con insulina, enfermedad vascular periférica.
Inhibidores SGLT-2	No producen hipoglucemia “ <i>per se</i> ”. Son dependientes del nivel de glucemia.	Posibles cetoacidosis en DM tipo 1. Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales.	DM tipo 1. Insuficiencia hepática grave o renal moderada FG < 60 mL/min.
Inhibidores alfa glucosidasas	No hay aumento de peso. Reducen hiperglucemia postprandial. Disminuyen complicaciones cardiovasculares.	Hipoglucemia que debe tratarse con glucosa pura. Problemas gastrointestinales.	Insuficiencia hepática grave. Enfermedad intestinal crónica. FG <30 mL/min (acarbosea) o FG <60 mL/min (miglitol).
Meglitinidas	Reduce hiperglucemia postprandial. Se puede usar en insuficiencia renal leve o moderada.	Hipoglucemias. Aumento de peso.	Insuficiencia hepática grave.
Inhibidores DPP-4	No hay aumento de peso. Reducen hiperglucemia postprandial.	Posible pancreatitis aguda. No combinar vidagliptina con insulina. No usar en monoterapia ni triple terapia.	Vidagliptina en insuficiencia hepática. FG <50 mL/min.

FG: Filtrado glomerular; SGLT-2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2; DPP-4: Dipeptidil peptidasa 4.

Las principales incretinas endógenas son la GIP (*glucose dependent insulinotropic peptide*) y la GLP-1 (*glucose like peptide 1*). Es esta última la que actúa de forma glucosa dependiente inhibiendo la secreción de glucagón por parte de las células pancreáticas y aumentando la secreción de insulina por las células beta. La función del GIP aún no está claramente establecida.⁽²⁸⁾

Son inhibidores DPP-4 la sitagliptina, linagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Pueden ser usados en monoterapia o de forma combinada con metformina (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina), sulfonilureas o un agonista PPAR γ (por ejemplo, la tiazolidinadiona). Como otros antidiabéticos, el uso en monoterapia se recomienda en pacientes que no toleran la metformina unido al fracaso de la terapia con dieta y ejercicio.⁽²⁸⁾

Los posibles efectos secundarios son generalmente leves y bien tolerados, incluyendo las cefaleas, mareos, estreñimiento e hipoglucemia. En particular, la vildagliptina puede favorecer la aparición de infecciones urinarias y la sitagliptina producir un cuadro similar al catarral.⁽²⁸⁾

1.5.2. Insulinas

Hace más de 70 años que se utiliza la insulina como tratamiento de la DM. Al principio la insulina que se utilizaba era de origen porcino o bovino por su gran parecido con la insulina humana, pero hoy en día gracias a las tecnologías ADN recombinantes se utilizan insulinas biosintéticas humanas que tienen una estructura similar a la insulina humana. En los últimos años han aparecido insulinas con estructura molecular modificada llamadas en su conjunto análogos de insulina.⁽²⁹⁾

El tratamiento con insulina es necesario en todos los pacientes con DM 1, y también en los pacientes con DM 2 en los que su capacidad de secreción de insulina ha quedado mermada por la incapacidad de las células beta secretoras. La insulina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos.⁽²⁹⁾

1.5.2.1. Insulinas biosintéticas humanas

La insulina soluble, también llamada regular o rápida, tiene una estructura aminoacídica que es igual a la secretada por el páncreas, sin modificación molecular alguna. Su aspecto es transparente y se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal. Su farmacocinética no se ve alterada, pues no lleva adicionado ningún retardante.⁽²⁹⁾

La insulina isofásica, llamada comúnmente insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), es obtenida con la adición de la protamina a la insulina, lo que retarda su absorción y por ello tanto el

inicio de su acción, el pico máximo y la duración de su acción se dilatan en el tiempo. Se presenta en forma líquida y con aspecto turbio por la protamina que contiene.⁽²⁹⁾

1.5.2.2. Análogos de insulina

Se denominan así a las insulinas a las que se le ha modificado su estructura molecular mediante la adición o eliminación de alguna molécula.⁽²⁹⁾

Existen análogos de insulina ultrarrápida que son las insulinas Lispro, Aspart y Glulisina. Como su nombre indica, inician su acción de forma casi inmediata, esta es una de las ventajas sobre la insulina regular, porque controla más eficazmente el pico de la glucemia postprandial debido a que su efecto es más precoz y además la duración del efecto es menor y así se reduce la probabilidad de sufrir una hipoglucemia tras su administración. Se ha de tener en cuenta que la administración debe realizarse inmediatamente antes, durante o inmediatamente después de la ingesta.⁽²⁹⁾

Las insulinas Aspart retardadas e insulinas NPL (*Neutral Protamine Lispro*) son insulinas Aspart o Lispro a las que se añade la protamina como retardante, lo que les proporciona unas características farmacocinéticas similares a la insulina NPH. En realidad, no son insulinas diferentes a las ultrarrápidas, pues no han sufrido ninguna modificación molecular.⁽²⁹⁾

Los análogos de acción prolongada son la insulina *Detemir* e insulina *Glargina*.

La insulina *Detemir* se obtiene añadiendo el ácido mirístico a la molécula de insulina, lo que la faculta para añadirse de forma reversible a la albúmina y al tejido subcutáneo; esta unión hace que su liberación sea lenta y se prolongue la duración de su efecto. Comparada con la NPH ofrece una menor variabilidad intra e interindividual en su absorción, lo que le aporta una mayor seguridad al producir menos hipoglucemias sobre todo nocturnas, así como una menor ganancia ponderal.⁽²⁹⁾

La insulina *Glargina* es un análogo sintético de insulina, donde se unen a la cadena glicina y arginina. Precipita a pH neutro del tejido subcutáneo donde formará microcristales a partir de los cuales se liberan lentamente para producir su efecto hipoglucemiante. También presenta menor variabilidad tanto intra como interindividual, con menor aparición de hipoglucemias nocturnas respecto a la insulina NPH.⁽²⁹⁾

2. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM)

2.1. Clasificación ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*

El sistema de clasificación ATC de la OMS clasifica las drogas terapéuticas (fármacos), su principal propósito es servir como una plataforma para el estudio de la utilización de medicamentos con el fin de mejorar la calidad en el uso de las mismas.⁽³⁰⁾

En el sistema ATC, los medicamentos se dividen en diferentes grupos de acuerdo al órgano o sistema sobre el que actúan y sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Los principios activos se clasifican en un sistema jerárquico estructurado en cinco niveles. Las estadísticas del consumo de medicamentos (internacionales y de otros niveles) pueden presentarse para cada uno de estos cinco niveles.⁽³⁰⁾

El sistema posee catorce grupos principales anatómico/farmacológico (o de primer nivel). Estos son divididos en un segundo nivel, que pueden ser subgrupos farmacológicos o terapéuticos. Los niveles tercero y cuarto son subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos. El quinto nivel es la sustancia química. Los niveles segundo, tercero y cuarto se utilizan con frecuencia para identificar subgrupos farmacológicos cuando se considera más apropiado que los subgrupos terapéuticos o químicos.

En la Tabla 2 se presenta un ejemplo de la estructura de clasificación ATC en el caso de metformina.

Tabla 2. Estructura esquemática de la clasificación ATC.

Estructura esquemática de la clasificación ATC		
Nivel	Clave	Especificación
1	A	Metabolismo del sistema alimenticio (1 ^{er} nivel, grupo anatómico principal)
2	A10	Medicamentos usados en la diabetes (2 ^{do} nivel, subgrupo terapéutico)
3	A10B	Medicamentos para reducir la glucosa en la sangre por vía oral (3 ^{er} nivel, subgrupo farmacológico)
4	A10BA	Biguanidas (4 ^{to} nivel, subgrupo químico)
5	A10BA02	Metformina (5 ^{to} nivel, sustancia química)

Fuente: Centro de Colaboración OMS para Metodología de Estadística de medicamentos. (2004)⁽⁶⁵⁾

2.2. Nomenclatura utilizada en la clasificación ATC

En la clasificación ATC se prefiere usar los nombres internacionales no propios (*International non-proprietary names/INN*). Si este nombre no estuviera asignado con anterioridad, se utilizará el nombre adoptado en Estados Unidos de América (*United States Adopted Name/USAN*) o el nombre aprobado en lengua inglesa (*British Approved Name/BAN*).⁽³⁰⁾

La lista de términos farmacológicos de la OMS (acción farmacológica y uso terapéutico de los fármacos- Listado de términos) se usa cuando se quiere nombrar los distintos niveles de la clasificación ATC.⁽³⁰⁾

2.3. Principios generales de clasificación

Los productos medicinales se clasifican de acuerdo con el principal uso terapéutico del ingrediente activo principal del producto, bajo el principio básico de que solo un código ATC se asigna para cada ruta de administración (por ejemplo, formas farmacéuticas con ingredientes similares y misma resistencia tendrán el mismo código ATC). Las tabletas de liberación inmediata y lenta normalmente tendrán el mismo código ATC.⁽³⁰⁾

Un producto medicinal puede recibir más de un código ATC si está disponible en dos o más rutas de administración o resistencias con usos terapéuticos claramente diferenciados. Diferentes formas farmacéuticas para uso tópico o sistémico también reciben códigos ATC.

Un producto medicinal puede ser usado para dos o más indicaciones equivalentes en importancia, y el principal uso terapéutico de un medicamento puede diferir de un país a otro. Esto a menudo dará varias alternativas de clasificación. Dichos medicamentos generalmente solo reciben un código, la principal indicación se decide en base a la literatura disponible. Cuando surgen problemas en la clasificación estos son discutidos en el grupo internacional de trabajo de la OMS para la metodología estadística de los medicamentos, donde la clasificación final es determinada.⁽³⁰⁾

El sistema de clasificación ATC no es estrictamente un sistema de clasificación sistemática. En todos los niveles del ATC, los códigos ATC pueden ser asignados de acuerdo con la farmacología del producto. La subdivisión del mecanismo de acción será, sin embargo, a menudo demasiado amplia, pues una clasificación muy detallada de acuerdo al modo de acción con frecuencia resultará en tener una sustancia por subgrupo lo cual se evita de ser posible.⁽³⁰⁾

Algunos grupos ATC se subdividen a su vez en los dos grupos químico y farmacológico. Si una sustancia pudiera estar a su vez en el grupo químico y farmacológico del nivel cuatro, se escoge el grupo farmacológico.⁽³⁰⁾

Las sustancias clasificadas en el mismo cuarto nivel ATC no pueden ser consideradas farmacológicamente equivalentes pues su modo de acción, efecto terapéutico, interacciones medicamentosas y reacciones adversas pueden diferir.⁽³⁰⁾

Normalmente las formas estereoisómeras diferentes tendrán códigos ATC separados. Las excepciones se describen en las guías respectivas de cada grupo ATC.⁽³⁰⁾

Una nueva sustancia medicinal que claramente no pertenece a ningún grupo ATC en el nivel cuarto de las sustancias clasificadas será colocada en un grupo X (“otro” grupo). Para evitar una situación de varios niveles cuatro con una sola sustancia en cada uno, los nuevos niveles cuartos son por regla general establecidos cuando al menos dos sustancias con autorización de comercialización encajan en el grupo. Además, un nuevo nivel cuarto debe considerarse un beneficio para la investigación en utilización de medicamentos. Los nuevos e innovadores medicamentos serán por tanto clasificados en un grupo X a menudo y estos se pueden crear para una única sustancia.⁽³⁰⁾

A los profármacos generalmente se les asignan códigos ATC separados si las dosis utilizadas son diferentes y/o el nombre no patentado del profármaco y los medicamentos activos son diferentes.

2.3.1. Clasificación de los productos simples

Los productos simples son definidos como: preparaciones que solo contienen un componente activo (incluyendo las mezclas estereoisómeras). Medicamentos que, además de un componente activo, contienen sustancias auxiliares destinadas a aumentar la estabilidad de las preparaciones (por ejemplo, vacunas que contienen pequeñas cantidades de antibacterianos), aumentar la duración (por ejemplo, fórmulas de depósito) y/o aumento en la absorción (por ejemplo, diferentes solventes en preparados dermatológicos) son también consideradas productos simples. Los productos simples se clasifican conforme a los principios generales antes marcados.⁽³⁰⁾

2.3.2. Clasificación de los productos combinados

Los productos que contienen dos o más componentes activos se consideran productos activos. Los productos combinados se clasifican conforme a tres principios principales:

- Los productos combinados que contienen dos o más componentes activos pertenecientes al mismo nivel 4 son normalmente clasificados con el código 20 a 30 en el nivel 5.
- Los productos combinados que contienen dos o más componentes activos que no pertenecen al mismo nivel 4 son normalmente clasificados usando la serie 50.
- Los productos combinados que contienen drogas psicodélicas, que no están clasificados en N05 - Psicodélicos o N06 - Psicoanaléuticos, se clasifican en 5 niveles separados usando la serie 70.

Puede resultar difícil decidir dónde debería ser clasificada determinada combinación. El principal uso terapéutico decide la clasificación. Un medicamento que contiene un analgésico y un tranquilizante, y el uso primario es paliar el dolor se debería clasificar como analgésico.⁽³⁰⁾

2.4. Dosis diaria definida (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD)

Conjuntamente a la creación del sistema de clasificación ATC, y a fin de valorar el uso de un determinado fármaco, surgió la necesidad de formular una unidad técnica de medida, la «*Defined Daily Dose (DDD)*», definida como la dosis diaria de mantenimiento media prevista para un fármaco, utilizada para su indicación principal en adultos. Por lo tanto, en términos básicos, la DDD es la cantidad de fármaco que un paciente adulto típico recibirá cada día para el tratamiento de su enfermedad.

Cabe indicar que la DDD es una medida técnica, esto es, una dosis estandarizada utilizada para evaluar el uso de un fármaco. La DDD no es una dosis clínica.

En general, el número de DDD consumidas en un área geográfica en un período determinado se expresa por 1000 habitantes y por día (DDD/1000 habitantes/día, o DHD). Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de personas de cada 1000 de la población estudiada que están recibiendo al día una DDD de un determinado medicamento o subgrupo terapéutico. La DHD refleja la tasa de utilización poblacional (intensidad de uso) de cada grupo terapéutico o de un medicamento y orienta sobre cuánto se prescribe/dispensa/consume.⁽³¹⁾

Para el cálculo de la DHD a partir del número de envases dispensados se utiliza la siguiente expresión:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF} \times \text{C} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

UV = Unidades de envase vendidas

FF = Número de formas farmacéuticas por envase

C = Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica

La DDD solo se asigna a medicamentos que ya tienen el código ATC. Debería ponerse énfasis en que la DDD es una unidad de medida y no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita. La dosis para los pacientes de forma individual o para determinados grupos de pacientes a menudo diferirá de la DDD y necesariamente estarán basadas en las características individuales (por ejemplo, edad y peso) y las características farmacocinéticas.⁽³¹⁾

Para el uso óptimo de los medicamentos, es importante tener en cuenta que el polimorfismo genético debido a diferencias étnicas puede dar como resultado variaciones en la farmacocinética del medicamento.⁽³¹⁾

Los datos del consumo de medicamentos presentados en DDD solo dan una estimación aproximada del consumo y no una imagen exacta del uso real. La DDD proporciona una unidad de medida fija independiente del precio y la forma de dosificación (por ejemplo, la concentración de la tableta) que permite al investigador evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y realizar comparaciones entre grupos de población.⁽³¹⁾

2.4.1. Principios generales de asignación de la DDD

El principio básico es asignar solo una DDD por ruta de administración dentro de un código ATC.

Las DDD para sustancias simples normalmente se basan en la monoterapia. Las excepciones a esta regla se dan en las guías específicas.⁽³¹⁾

Habitualmente una DDD es asignada a una sustancia antes que haya sido aprobada y comercializada en al menos un país. Para aquellos medicamentos que están indicados para las enfermedades raras con dosificación individualizada, el grupo de trabajo de la DDD podría decidir no asignar una

DDD. Tampoco se establece una DDD para productos de uso tópico (por ejemplo, dermatológicos), para vacunas, sueros, antineoplásicos, contrastes, alérgenos y anestésicos locales y generales.⁽³¹⁾

2.4.2. DDD para productos simples

Los productos simples contienen un agente activo. Cuando una nueva DDD es asignada, se usan varias fuentes para obtener la mejor visión general del uso real o esperado de una sustancia. El DDD asignado se basa en los siguientes principios:

Es la dosis promedio para adultos utilizada para la indicación principal como se refleja en el código ATC. Cuando la dosis recomendada se refiere al peso corporal, se considera que un adulto es una persona de 70 kg. Cabe destacar que incluso las formas farmacéuticas especiales destinadas principalmente a niños (por ejemplo, supositorios) tienen asignada la DDD utilizada para adultos. Se hacen excepciones para algunos productos que solo usan los niños, como las hormonas de crecimiento y tabletas de flúor.⁽³¹⁾

La dosis de mantenimiento (dosis terapéutica a largo plazo) generalmente es la preferida para establecer la DDD. La dosis inicial puede diferir, pero esto no se refleja en la DDD. Si la recomendación de dosis aprobada proporciona información limitada sobre la dosis de mantenimiento, la DDD generalmente será el promedio del rango de dosis de mantenimiento. Ejemplos de interpretación de recomendaciones de titulación de dosis aprobadas:

- "Valorar hasta una dosis alta si se tolera": la dosis alta normalmente se elige como DDD.
- "Considere aumentar la dosis solo si la eficacia no es satisfactoria con la dosis inicial": la DDD normalmente se basaría en dosis inicial.

Para algunos grupos de medicamentos, se establecen principios específicos para la asignación de DDD (por ejemplo, las DDD para los agonistas de serotonina selectivos en el tratamiento de la migraña se basan en la dosis inicial aprobada).⁽³¹⁾

La dosis de tratamiento generalmente se usa. Sin embargo, si la profilaxis es la indicación principal, se usa esta dosis, por ejemplo, para tabletas de fluoruro (A01AA01) y algunos antimaláricos.⁽³¹⁾

Una DDD generalmente se establece de acuerdo con el contenido declarado (resistencia) del producto. Varias sales de una sustancia generalmente no reciben diferentes DDD. Las excepciones se describen en las pautas para los diferentes grupos ATC. Por ejemplo, las DDD para antimaláricos se expresan como la base.⁽³¹⁾

Normalmente, diferentes estereoisómeros tienen asignadas DDD separadas y diferentes códigos ATC. Las DDD para las formas estereoisómeras se describen en los respectivos grupos ATC.

Los profármacos que no tienen un código ATC separado, normalmente no reciben una DDD separada.⁽³¹⁾

La DDD a menudo es idéntica para varias formas de dosificación de la misma droga. Se pueden establecer diferentes DDD cuando la biodisponibilidad es sustancialmente diferente para diversas rutas de administración (por ejemplo, administración oral y parenteral de morfina) o si las formas de dosificación se usan para diferentes indicaciones. Cuando el uso de formulaciones parenterales representa solo una fracción menor del uso total para una indicación específica, estos productos no reciben una DDD por separado incluso si la biodisponibilidad de la forma oral es sustancialmente diferente.⁽³¹⁾

Los productos preparados para administración parental, ya sea intravenoso o intramuscular, tienen las misma DDD.⁽³¹⁾

2.4.3. DDD para productos combinados

Las DDD asignadas a los productos de combinación se basan en el principio principal de contar la combinación como una dosis diaria, independientemente de la cantidad de ingredientes activos incluidos en la combinación. Si un programa de tratamiento para un paciente incluye dos productos de ingrediente único, el consumo se medirá contando las DDD de cada producto de ingrediente por separado. Sin embargo, si un programa de tratamiento incluye un producto combinado que contiene dos ingredientes activos, entonces el consumo calculado medido en DDD será normalmente menor, ya que se contará la DDD para la combinación.⁽³¹⁾

Los principios que se aplican para asignar la DDD de productos combinados son los siguientes:

- Para productos de combinación (distintos de los productos combinados utilizados en la hipertensión, ver el punto a continuación) donde el código ATC identifica el ingrediente principal (es decir, para las combinaciones de series 50 y 70 y para algunas combinaciones de 4° nivel), la DDD para el producto de combinación debe ser igual a la DDD para el ingrediente activo principal.
- Para los productos combinados utilizados para el tratamiento de la hipertensión (es decir, grupos ATC C02L, C02N, C03E, C07B-F, C08 y C09), las DDD se basan en el número promedio de intervalos de dosificación por día. Esto significa que: 1 tableta es la DDD para

las combinaciones administradas una vez al día, mientras que 2 tabletas es la DDD para combinaciones dadas dos veces al día, 3 tabletas es la DDD para combinaciones dadas tres veces al día, etc. Este principio significa que las DDD asignadas pueden diferir de la DDD asignada para el ingrediente activo principal (de acuerdo con el código ATC).⁽³¹⁾

3. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

3.1 La utilización de medicamentos y la prescripción racional

El acto de la prescripción requiere la toma de decisiones adecuadas para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, con seguridad y eficacia para los pacientes. Para ello se requiere disponer de información adecuada, así como la aplicación de unos conocimientos técnicos por parte de estos. La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes. El entorno de la epidemiología, con sus conceptos y herramientas, son de gran utilidad tanto para la farmacoeconomía como para la evaluación de tecnologías médicas o la medicina y enfermería basadas en la evidencia.⁽³²⁾

Con el fin de aumentar la cantidad y calidad de información disponible en el campo del uso de medicamentos, una alternativa a tener en cuenta es la aplicación de métodos epidemiológicos/poblacionales.⁽³²⁾

En relación a estos conceptos, la OMS ha definido la utilización de medicamentos como “la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con atención especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”.⁽³³⁾ Por otro lado, la OMS define de forma clásica el uso racional del medicamento como “que se recete el medicamento apropiado, que se disponga de este oportunamente y a un precio asequible, que se dispense en las condiciones debidas y que se tome en las dosis indicadas y en los intervalos y durante el tiempo prescritos. El medicamento apropiado debe ser eficaz y de calidad e inocuidad aceptables”.⁽³³⁾

Nuevas denominaciones se han ido introduciendo en los últimos años, como “uso razonable de los medicamentos”, “uso prudente de los medicamentos”, como conceptos que intentan hacer énfasis en los recursos no farmacológicos de la actuación médica, en la seguridad de los pacientes o en su participación y colaboración activas.⁽³⁴⁾ Esta preocupación por la prescripción adecuada, existente desde hace décadas, llevó a la OMS a editar su “Guía de buena prescripción”, que fue elaborada por el departamento de farmacología clínica de la Universidad de Groningen y el Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales de la OMS. Como guía dirigida a médicos que empiezan a prescribir y a estudiantes de medicina, señala que: “Los malos hábitos de prescripción son el origen de tratamientos inefectivos e inseguros, de exacerbación o alargamiento de la enfermedad, de tensión y daño al paciente y de costes más altos.”⁽³⁴⁾

Para sopesar la relación beneficio/riesgo de los principios activos se han hecho imprescindibles los estudios de utilización de medicamentos, que son también muy útiles para detectar las desviaciones y distorsiones que se presenten en el ámbito de aplicación y de este modo poder tomar las medidas adecuadas para corregirlas.⁽³⁵⁾

Según informes de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), el gasto sanitario total (público y privado) con relación al producto interior bruto (PIB) de la mayoría de los países de esta Organización (que incluye a España) ha aumentado de forma continua en los últimos años y se sitúa ya por encima del 9 %, aunque en el caso de España sea sensiblemente menor, alrededor del 6,5 % del PIB. De forma paralela, el consumo de medicamentos ha ido creciendo, con incrementos en el gasto farmacéutico mantenidos durante años muy por encima de la inflación, salvo los últimos años que ha mostrado un crecimiento negativo, o decrecimiento, de la factura farmacéutica pública hasta alcanzar en España en 2011 una disminución del 6 al 8 %. Cabe destacar que tradicionalmente el caso español es especialmente particular, ya que ha sido el país de la OCDE que mayor porcentaje de gasto sanitario público ha dedicado a medicamentos, como por ejemplo el porcentaje alcanzado en 2009 que fue del 17,8 %.⁽³⁴⁾

La realidad es que en nuestro entorno y el de los países desarrollados, los pacientes consumen cada vez más medicamentos, escenario en que ha proliferado la polimedición, lo que ha dado lugar a programas propios dedicados exclusivamente al estudio de los pacientes tratados con varios medicamentos. Esta situación contrasta de forma radical con la de países menos desarrollados económicamente (grandes extensiones de África, Asia y Latinoamérica), donde prevalecen enfermedades para las que no existe aún tratamiento eficaz, o incluso no hay acceso a los

medicamentos que la OMS cataloga como esenciales.⁽³³⁾⁽³⁵⁾⁽⁶⁰⁾ En concreto, en la Comunidad Autónoma de Extremadura existe un programa de apoyo al paciente polimedcado, donde se especifica que los farmacéuticos deben aportar su experiencia, conocimientos y responsabilidad profesional como técnicos del medicamento también a la hora de abordar los problemas presentes en toda la fase posterior a la prescripción de los fármacos, funciones que están recogidas en el artículo 45 de la Ley 6/2006 de Farmacia de Extremadura. La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos expone que, de forma multidisciplinar, los profesionales sanitarios, realizan una labor esencial en la atención farmacéutica, ya que aseguran la accesibilidad al medicamento, ofreciendo a su vez consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes. El programa aúna esfuerzos de los profesionales sanitarios y no sanitarios que deben estar implicados, tanto en la facilitación del seguimiento de los planes de tratamiento por parte de los usuarios, como en la prevención de los potenciales problemas derivados de dichos planes.⁽⁶¹⁾

3.2. Factores influyentes en la prescripción general

Son múltiples los factores que influyen en la prescripción de medicamentos por parte de los médicos, aunque estos tengan como misión fundamental lo recogido en las Declaraciones de Helsinki y de Ginebra de la Asociación Médica Mundial “la protección de la salud del hombre, función que desempeña en plenitud de sus conocimientos y conciencias”.⁽³⁶⁾

Estos factores son diferentes y variables dependiendo del desarrollo cultural y económico del país de referencia, aunque existen una serie de factores comunes y coincidentes a todos ellos. Se pueden agrupar, de modo general, en factores intrínsecos y extrínsecos, relacionados los primeros con el profesional médico y los segundos con la población atendida y las políticas con respecto a los medicamentos.⁽³⁷⁾

3.2.1. Factores intrínsecos

La ética profesional se define como el conjunto de normas y valores que hacen y mejoran el desarrollo de las actividades profesionales. Es la encargada de determinar las pautas éticas del desarrollo laboral mediante valores universales que poseen los seres humanos. Para el prescriptor se mezclan dos dilemas permanentes: ser efectivo en cuanto a la elección de la mejor terapéutica para resolver el caso clínico, y ser eficiente en cuanto a la selección de recursos empleados, a sabiendas que esto puede entrar en conflicto con la satisfacción personal del paciente.⁽³⁷⁾

Resulta importante implantar la cultura de evaluación, con sistemas como el “*peer review*” o revisión por pares y los estudios de utilización cualitativos de medicamentos. Es este otro factor intrínseco a tener en cuenta. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y los Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) han creado un grupo de trabajo conjunto con el objetivo de determinar recomendaciones a la hora de aplicar el sistema “*big data*” a la evaluación y supervisión de medicamentos. Una de las pautas más destacadas es promover el uso de estándares globales, armonizados e integrales para facilitar la interoperabilidad de los datos.⁽³⁷⁾

La adecuada formación de los prescriptores es factor determinante en la toma de decisiones clínicas. En la formación de pregrado, la farmacología clínica es una disciplina académica y práctica que debería salvar el abismo existente entre la ciencia básica de farmacología y su aplicación a la terapéutica real. La diferencia temporal entre la formación académica y el ejercicio profesional es un motivo por el que muchos recién graduados no son capaces de hacer un uso racional del medicamento.⁽³⁷⁾

Por otro lado, la formación postgrado, donde en nuestro medio es habitual desarrollar las habilidades a través de la experiencia de los tutores, con la posible deficiencia en adquisición de conocimientos en cuanto a efectividad, eficacia o impacto real de la terapéutica. La prescripción racional es un acto que requiere conocimientos, habilidades y aptitudes que hay que aprender, adquirir y actualizar. Se trata de un continuo proceso dinámico. La formación de postgrado es una variable asociada a un menor gasto farmacéutico y a una mayor calidad de la prescripción.⁽³⁷⁾

La participación del farmacéutico de atención sanitaria, como miembro de los equipos de atención sanitaria (atención primaria o especializada) tiene posibilidad de desarrollar métodos informativos o formativos para ayudar a modificar la prescripción según los conocimientos actualizados.⁽³⁷⁾

Por último, como factor intrínseco determinante están el paciente pluripatológico y las relaciones interprofesionales entre los distintos niveles asistenciales (atención primaria y especializada) para satisfacer las necesidades de estos pacientes. Para ello se deben desarrollar guías terapéuticas y protocolos conjuntos de los problemas de salud más prevalentes y las terapéuticas más adecuadas de manera consensuada y bajo la mayor evidencia científica posible. Por su parte el paciente pluripatológico entraña un problema adicional por el crítico equilibrio que hay que establecer entre las distintas especialidades para dar en conjunto una solución equilibrada a la situación del paciente.⁽³⁷⁾

3.2.2. Factores extrínsecos

Las características clínicas del paciente son determinantes a la hora de establecer una prescripción. Varias investigaciones (FIS 96/0576) establecen un poder explicativo de la patología del paciente sobre el consumo farmacéutico (medido en número de prescripciones y gasto total) de un 50-55 %. Parece ser que las mujeres consumen más medicamentos con respecto a los hombres en todos los grupos de edad, independientemente del nivel educativo, su situación laboral o civil. Esto en principio podría explicarse por una mayor frecuentación de la consulta médica y por tanto una mayor probabilidad de detección y diagnóstico con sus respectivos regímenes terapéuticos.⁽³⁷⁾

En este sentido, no se puede olvidar la cultura de la población respecto al medicamento, donde el consumo de fármacos ha acabado convirtiéndose en los países desarrollados en un bien de consumo más, haciendo muy difícil que el médico pueda terminar el acto clínico sin prescripción farmacéutica, y donde los consejos higiénicos como terapia exclusiva son mal tolerados.⁽³⁸⁾

La oferta de medicamentos también actúa como factor influyente en la toma de decisiones. En España, por ejemplo, la oferta de presentaciones farmacéuticas es muy superior a las existentes en países nórdicos; sin embargo, *“no se ha demostrado que un número infinito de fármacos dé lugar a mayores beneficios para la salud pública, que un número más limitado de productos. Por el contrario, la existencia de un número elevado de medicamentos puede dar lugar a confusión en todos los niveles de la cadena del medicamento y constituir un despilfarro de recursos humanos y económicos”*.⁽³⁹⁾

Los diferentes sistemas de registros de nuevos fármacos también son un factor determinante en la prescripción de fármacos. La “Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios” de 2015 en España establece que solo se pueden comercializar los medicamentos que hayan demostrado ser eficaces, procediendo a ser retirada la autorización de aquellos en los que la relación beneficio/riesgo no resulte claramente favorable. Estas políticas de registro pueden llegar a variar de unos países a otros, lo cual condiciona la variedad y disponibilidad de medicamentos para la población.⁽⁴⁰⁾

Por último, la financiación de la prestación farmacéutica. La fijación de los precios de financiación de los medicamentos, junto con otras actuaciones tanto de oferta como de demanda, condiciona el gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud de España. En el año 2012 se modificó la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios incluyéndose un artículo donde establece el Comité Asesor para la Financiación de la Prestación

Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (actual artículo 95 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios). Este es el órgano colegiado, de carácter científico-técnico, adscrito al órgano ministerial competente en materia de prestación farmacéutica del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, encargado de proporcionar asesoramiento, evaluación y consulta sobre la pertinencia, mejora y seguimiento de la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos.⁽⁴⁰⁾

4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS

La Organización Mundial de la Salud considera los estudios de utilización de medicamentos (EUM) un tema prioritario y los define como aquellos que tienen por objeto de análisis la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Son numerosos los estudios que se publican sobre medicamentos. Unos estudian de forma exhaustiva algún principio activo, otros grupos farmacológicos, otros tantos comparan la eficacia de fármacos frente a alguna patología. Pero, de modo habitual, son pocos los estudios publicados en los que se usa como unidad de estudio/medida la DDD, medida recomendada por la OMS para los estudios de fármacos a nivel mundial.⁽⁴¹⁾

4.1. Estudios de utilización de medicamentos antidiabéticos en España

La Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó un estudio sobre la utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Según este estudio, durante el periodo 2000 a 2014 la utilización de antidiabéticos aumentó considerablemente, creció de 44,6 a 69,9 DHD. Concluye este informe que el consumo de antidiabéticos orales pasó de 33,6 a 52,5 DHD, es decir, un incremento porcentual de 56,1 % en ese periodo. Las insulinas en el año 2000 se consumían 11 DHD y en el 2014 el consumo fue de 17,3 DHD, un 57,5 % más.⁽⁴²⁾

En 2009, se publicó una revisión bibliográfica con el objetivo de comparar el consumo español de medicamentos con el de otros países europeos. La información del consumo de medicamentos en los países europeos se obtuvo de la base Health Data OECD (*Organisation for Economic Co-*

operation and Development) en su edición de 2009.⁽⁴²⁾ A partir de 2000 se describe un notable incremento del consumo de metformina en España que se multiplica por 6 entre 2000 y 2008, periodo en el que se reduce un 40 % el consumo de sulfonilureas.⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾ Datos más recientes muestran que el consumo español de antidiabéticos orales (ADO) más insulina es un 14 % superior a la media de los países europeos de la OECD entre 2000 y 2007.⁽⁴³⁾

Otro estudio que incluye a España compara el consumo de antidiabéticos orales e insulina (A10) para el periodo 1994-2003. En concreto, se incluyen datos de utilización de insulina y ADO de 10 países europeos (Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia, Bélgica, Reino Unido, Alemania, Italia, Portugal y España). Al desagregar por el tipo de medicamento, España mostraba un consumo intermedio de insulina, alto de sulfonilureas y bajo de biguanidas (metformina), aunque se encontraba en una posición intermedia en el consumo global de ADO más insulina.⁽⁴⁴⁾

4.2. Estudios de utilización de medicamentos antidiabéticos en otros países

En un estudio realizado en Inglaterra, se describieron las prescripciones para el control glucémico en población con patología de DM durante el periodo de 1993 a 2003.⁽⁴⁴⁾ También se propusieron en este estudio examinar los efectos de las nuevas evidencias clínicas o guías nacionales establecidas para estos casos. Para ello se diseñó un seguimiento de prescripciones en atención primaria en Inglaterra donde se usen hipoglucemiantes orales e insulina durante el periodo anteriormente señalado. Los resultados obtenidos mostraron un incremento en la prevalencia de personas tratadas con insulina del 85 % y con antidiabéticos orales del 80 %, con un incremento global en el uso de todos los medicamentos antidiabéticos. Concluye este estudio que hay una tendencia hacia un tratamiento más agresivo en el tratamiento de la DM. Las guías nacionales del país pueden haber reforzado esta tendencia, pero no han alterado la tendencia de manera significativa.⁽⁴⁵⁾

También en un periodo similar, pero esta vez incluyendo a Gales e Inglaterra, se hizo un estudio que pretendió documentar las tendencias en la prevalencia, tratamiento farmacológico y recoger los datos relacionados con el manejo de la DM 2. Para ello estudiaron una población de sujetos de Inglaterra y Gales en el periodo comprendido entre 1994 y 2001, todos ellos registrados por 74 médicos generalistas que de forma rutinaria contribuían con la base de datos de la red de médicos independientes. Aproximadamente 500 000 pacientes y 10 000 pacientes con DM 2 se registraron cada año. Según se concluye en este estudio, la prevalencia aumentó de 17/1000 en 1994 a 25/1000 en 2001. La terapia farmacológica durante esos periodos fue cambiando: el uso de sulfonilureas de

larga duración fue decreciendo mientras que las de acción corta fueron aumentado, así como la metformina y las nuevas terapias incluyendo la glitazona. Como conclusión, destacaron que la prevalencia de la DM 2 está aumentando; su manejo primario, a su vez, ha cambiado en concordancia con la mayor evidencia posible. La monitorización ha ido en aumento, aunque la mejora en este campo era ampliamente factible. Al margen de estos datos, el control glucémico no ha aumentado, mientras la prevalencia de la obesidad en la población diabética sigue aumentando.⁽⁴⁶⁾

En Estados Unidos se realizó un estudio utilizando un modelo dinámico de incidencia, mortalidad y prevalencia de la prediabetes con vistas al año 2050. Los autores pronosticaron que la incidencia (casos nuevos) anual de diagnósticos de DM aumentarán de 8 casos por 1000 en 2008 hasta 15 en 2050. La prevalencia total de la DM (diagnosticada y casos no diagnosticados) se prevé que aumenten de 14 % en 2010 a 21 % de la población adulta de Estados Unidos. En cualquier caso, si el reciente incremento de la incidencia de DM continúa y la mortalidad por la DM es relativamente baja, la prevalencia puede llegar a incrementarse hasta el 33 % en 2050. Un escenario intermedio puede dejar una prevalencia entre el 25 % y el 28 % en 2050. Las distintas intervenciones pueden llegar a reducir, pero no a eliminar, el incremento en esta prevalencia de la DM.⁽⁴⁷⁾

En Italia, entre 2000 y 2003, se hizo un estudio de prevalencia y tendencias de prescripción a partir de una población que comprendía una muestra acumulada de 394 719 pacientes procedentes de 320 consultas de médicos generales de Italia, los cuales proporcionaban información a la base de datos HSD (*Health Search/ Thales Database*). Una muestra total de 23 729 de los pacientes con DM 2 con edad igual o superior a 15 años fue seleccionada del total de población registrada. Este estudio concluyó que durante los años que duró la investigación, la prevalencia de DM 2 aumentó de 4,7 % a 6,0 %. También se observó un significativo incremento del uso de terapia antihiper glucémica entre 2000 y 2003; en particular, aumentó el uso de biguanidas. Durante este mismo periodo, el uso de sulfonilureas en monoterapia, la terapia oral combinada y la utilización de insulina en combinación con tratamiento oral disminuyeron. Los resultados de un análisis multivariante revelaron que a los pacientes con estado de salud más saludable se les prescribía como tratamiento biguanidas o sulfonilureas en monoterapia, mientras que aquellos pacientes con más complicaciones asociadas a la DM y con peor control glucémico, se prefería prescribirles terapia oral combinada o insulina (en monoterapia o combinada).⁽⁴⁸⁾

En otro estudio, realizado en la región de Lombardía (Italia) entre los años 2000 y 2008, el objetivo fue analizar las tendencias de prescripción de antidiabéticos y medicamentos cardiovasculares en personas diabéticas de esta región italiana. Desde el año 2000 al 2008, se observó un incremento en la proporción de pacientes tratados con biguanidas (de 53,4 a 66,5 %; $p < 0,0001$), mientras aquellos que recibían sulfonilureas disminuyeron (de 78,6 a 56,4 %; $p < 0,0001$). También se observó un notable incremento en el uso de metformina como monoterapia en el tratamiento inicial (de 15,2 a 48,8 %; $p < 0,0001$). Este estudio concluyó que los cambios en las prescripciones de antidiabéticos y fármacos cardiovasculares estaban en concordancia con las guías terapéuticas. Sin embargo, el uso de metformina como primera línea de terapia era aún subóptima, y las prácticas cardiovasculares preventivas solo estaban parcialmente implantadas en la práctica comunitaria.⁽⁴⁹⁾

En Holanda, un estudio investigó el impacto de la nueva perspectiva y las guías revisadas en el tratamiento inicial y el seguimiento de los fármacos antihiper glucémicos durante un periodo comprendido entre 1998 y 2003. Los resultados de ese estudio demuestran que la prevalencia y la incidencia del uso de fármacos orales antidiabéticos aumentaron durante el periodo de estudio de 1,8 a 2,4 % ($p < 0,001$) y 0,3 a 0,4 % ($p < 0,04$) respectivamente. La proporción de metformina como tratamiento inicial aumentó rápidamente durante el periodo de observación de 14 a 50 % ($p < 0,001$). Los usuarios iniciales de metformina en 2000 recibieron tratamiento adicional con sulfonilureas en este periodo de seguimiento con una frecuencia menor comparado con aquellos que empezaron con metformina en 1998 (46 % vs. 60 %; $p < 0,004$). En contraste, los usuarios iniciales de sulfonilureas en 2000 recibieron tratamiento adicional con metformina de forma más frecuente comparado con aquellos que empezaron con sulfonilureas en 1998 (42 % vs. 36 %; $p < 0,008$). Los nuevos fármacos como las tiazolidinadonas y meglitinidas fueron igualmente usadas como tratamiento inicial.⁽⁵⁰⁾

Entre 1994 y 2007, se analizaron en Estados Unidos las tendencias nacionales en el tratamiento de la DM 2.⁽⁵⁰⁾ En este estudio se utilizó el índice nacional de enfermedades y terapéutica para analizar la medicación prescrita entre 1994 y 2007 en Estados Unidos para pacientes con 35 años o más con DM 2. También usaron la auditoría nacional de prescripción para verificar los costes de medicación entre 2001 y 2007. Según esto, el número estimado de visitas por paciente para el tratamiento de la DM se incrementó de 25 millones (IC95 % = [23-27]) en 1994 a 36 millones (IC95 % = [34-38]) en 2007. La media de medicaciones para DM por paciente tratado se incrementó de 1,14 (IC95 % = [1,06-1,22]) en 1994 a 1,63 (IC95 % = [1,54-1,72]) en 2007. La monoterapia disminuyó del 82 %

(IC95 % = [75-89]) de visitas durante el que se usó el tratamiento en 1994 a 47 % (IC95 % = [43-51]) en 2007. Por su lado, la insulina disminuyó de 38 % en las visitas de tratamiento en 1994 a un 25 % en 2000 y luego aumentó al 28 % en 2007.⁽⁵¹⁾

Por grupos las sulfonilureas disminuyeron del 67 % en 1994 al 34 % en 2007. En este año, las biguanidas (54 % de las visitas de tratamiento) y glitazonas (tiazolidinadionas) (28 %) lideraban la terapéutica antidiabética.⁽⁵¹⁾

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El aumento del sedentarismo de la población junto con el incremento de la obesidad en España con una prevalencia del 22,9 % en el 2010,⁽⁵²⁾ así como el aumento de la esperanza de vida podrían explicar que el diagnóstico de DM tenga una alta prevalencia (10,6 %) en la población adulta en España.⁽⁵³⁾ Además, según otros estudios la prevalencia de DM podría ser mayor que la declarada (13,8 %), ya que se estima un 6 % de casos con DM no diagnosticada.⁽⁵⁴⁾

Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían DM en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la DM casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7 % al 8,5 % en la población adulta.⁽⁵⁵⁾

La OMS considera la DM como una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar, o glucosa, en la sangre), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce,⁽⁵⁵⁾ clasificándose como DM tipo I (DM 1) y DM tipo II (DM 2), respectivamente.

La DM 1 se caracteriza por la destrucción de las células β pancreáticas secretoras de insulina por un mecanismo de tipo autoinmune que afecta a la población más joven y requiere la administración diaria de insulina. La DM 2 se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina y constituye aproximadamente el 90 % de los diagnósticos de DM. El tratamiento de esta última comienza con antidiabéticos orales y según su evolución puede ser necesaria la administración de insulina.⁽⁵⁶⁾

La DM se asocia con una mayor tasa de mortalidad y morbilidad: enfermedad cardiovascular (infarto, ACV), patología ocular (retinopatías, ceguera) neuropatías, amputaciones o enfermedad renal. El impacto social, económico y sanitario de la DM es notable.⁽⁵⁷⁾ Además, en España, la DM constituye la primera causa de años vividos con discapacidad.⁽⁵⁸⁾

En cuanto a los antidiabéticos orales, estos ejercen su acción hipoglucemiante por diferentes mecanismos, estimulando la secreción de insulina a nivel de las células pancreáticas (sulfonilureas, meglitinidas), aumentando la sensibilidad a la insulina en el tejido pancreático con la consecuente disminución de la glucogénesis y neogénesis (biguanidas), aumentando la sensibilidad a insulina en el tejido periférico (metformina, tiazolidinadionas, glitazonas), retrasando la digestión de los hidratos de carbono a nivel del intestino (inhibidores de la alfa-glicosilasa). Además, otros fármacos

como sitagliptina y vildagliptina inhiben la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y aumentan la secreción de insulina.

Según un informe de la AEMPS publicado en el año 2015, la utilización de antidiabéticos ha aumentado considerablemente, pasando de 44,6 DHD en el año 2000 a 69,9 DHD en el año 2014. En el caso de los antidiabéticos orales, el consumo ha crecido de 33,6 DHD a 52,5 DHD en el periodo 2000-2014, es decir, el uso de estos medicamentos ha experimentado un incremento porcentual de un 56,1 %.⁽⁴³⁾

Como se ha descrito, la DM es una patología crónica que crece a nivel mundial y que presenta múltiples complicaciones que requieren atención sanitaria adicional a la atención habitual, del mismo modo que su control provoca un elevado consumo farmacológico, el cual representa un importante gasto para los sistemas sanitarios. Es por todo esto que en este trabajo se plantea la necesidad de conocer y evaluar la situación del número de pacientes que están tratados con antidiabéticos en la Comunidad Autónoma de Extremadura.

2. OBJETIVO GENERAL

Determinar y evaluar la prevalencia tratada y la utilización de fármacos antidiabéticos en la Comunidad Autónoma de Extremadura en el periodo 1990-2014.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia tratada con antidiabéticos en Extremadura y compararla con la de España en el periodo 1990-2014.
- Describir la utilización de antidiabéticos en Extremadura y compararla con la de España en el periodo 1990-2014.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS EN EXTREMADURA

Para la realización del presente estudio se han utilizado los datos de consumo de medicamentos antidiabéticos obtenidos a partir de los registros de ventas de farmacias en Extremadura en el periodo 1990-2014, que recogen el número de envases de cada presentación dispensada a cargo del Sistema Extremeño de Salud de recetas médicas.

Los datos se han presentado en dosis diaria definida (DDD)/1000 habitantes y día (DHD) de antidiabéticos comercializados en España que se ha vendido en las farmacias de Extremadura. Para los cálculos se ha utilizado como valores de la DDD los recogidos por la OMS. Por otro lado, para aquellas asociaciones o principios activos a dosis fijas que no están incluidos en la relación facilitada por la OMS, se han utilizado como valor de la DDD la dosis incluida en la ficha técnica del medicamento.

Usando como base la DDD/DHD, se ha procedido a la estimación del número de pacientes en tratamiento a partir de las DDD calculadas para Extremadura.

También se compararon los datos obtenidos en Extremadura con los datos publicados en España y en la literatura científica que resultaron de interés para el presente estudio.

El consumo de fármacos antidiabéticos se calculó en DDD para cada uno de los grupos de antidiabéticos y se compararon con los mismos grupos en España y otros países europeos para los que existe información similar.

2. ESTRATIFICACIÓN DE LOS SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS

Para el presente estudio los datos de consumo se presentan estratificados por los subgrupos terapéuticos de la clasificación ATC.

Los antidiabéticos orales se han clasificado en: biguanidas (A10BA), sulfonilureas (A10BB), inhibidores de la alfa-glucosidasa (A10BF), tiazolidinadionas (A10BG), inhibidores de la DPP-4 (A10BH), combinados orales (A10BD) y otros hipoglucemiantes (A10BX).

Las insulinas se han clasificado en: insulinas de acción rápida (A10AB), intermedia (A10AC), acción bifásica (A10AD) y prolongada (A10AE).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados se hallaron las DDD y DHD de los fármacos y grupos ATC estudiados. Se calcularon los porcentajes de utilización de los fármacos y grupos ATC estudiados. También se calculó la prevalencia asistida sobre la base de DHD y el número de habitantes de Extremadura. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos realizados con el programa Excel (versión 16.16.27 (201012) Microsoft 2018, USA).

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente trabajo hay que tener en cuenta que los datos de consumo de antidiabéticos fueron obtenidos sobre las unidades que dispensaron las farmacias de Extremadura a cargo del sistema público del Sistema Extremeño de Salud (SES) durante el periodo 1990-2014. Por tanto, la base de datos generada no contempla los datos de seguros privados o mutualidades (ISFAS, MUGEJU, MUFACE) o del consumo hospitalario.

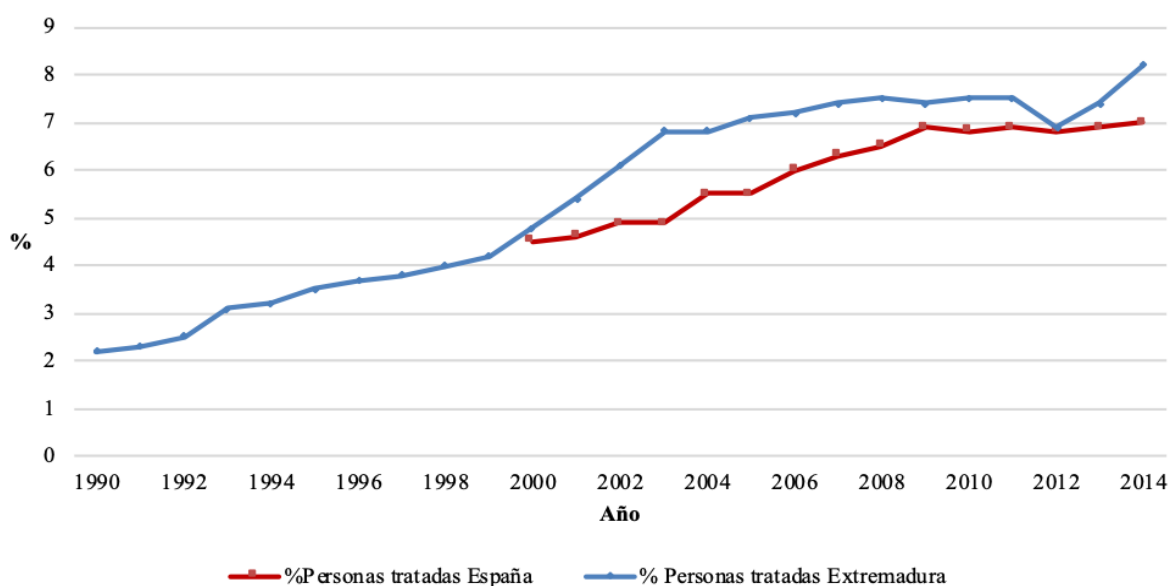
Se observa una gran dispersión en cuanto a producción científica, diseño y tipo de estudios de utilización de medicamentos realizados en España y resto del mundo, lo cual dificulta la comparación de resultados a nivel global al utilizar diferentes unidades de medida (diferentes a la DDD o DHD), antidiabéticos concretos que se estudian, población sobre la que se hacen los estudios y diferencias en cuanto a la duración temporal de los mismos. También hay países que publican datos de consumo de las ventas de medicamentos que están en el mercado del país, estén o no prescritas por un médico y estén o no en el vademécum público. Es conocido que en España solo se pueden prescribir determinados medicamentos por un médico y dentro del vademécum público del país. Por todo ello, es posible que el consumo de antidiabéticos en Extremadura pueda estar algo infraestimado.

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS

En el periodo estudiado (1990-2014) se observa que la prevalencia media total de pacientes tratados en Extremadura es de 5,46 % (mínimo: 2,2 % en 1990; máximo: 8,2 % en 2014), con un incremento sostenido en todo este periodo (Figura 5). El porcentaje de incremento total en Extremadura en el periodo de estudio es de 274,7 %. También se observa un incremento algo mayor (79,8%) en la población española en el periodo 2000-2014 respecto a la población extremeña (70,8 %) en ese mismo periodo (Figura 5).

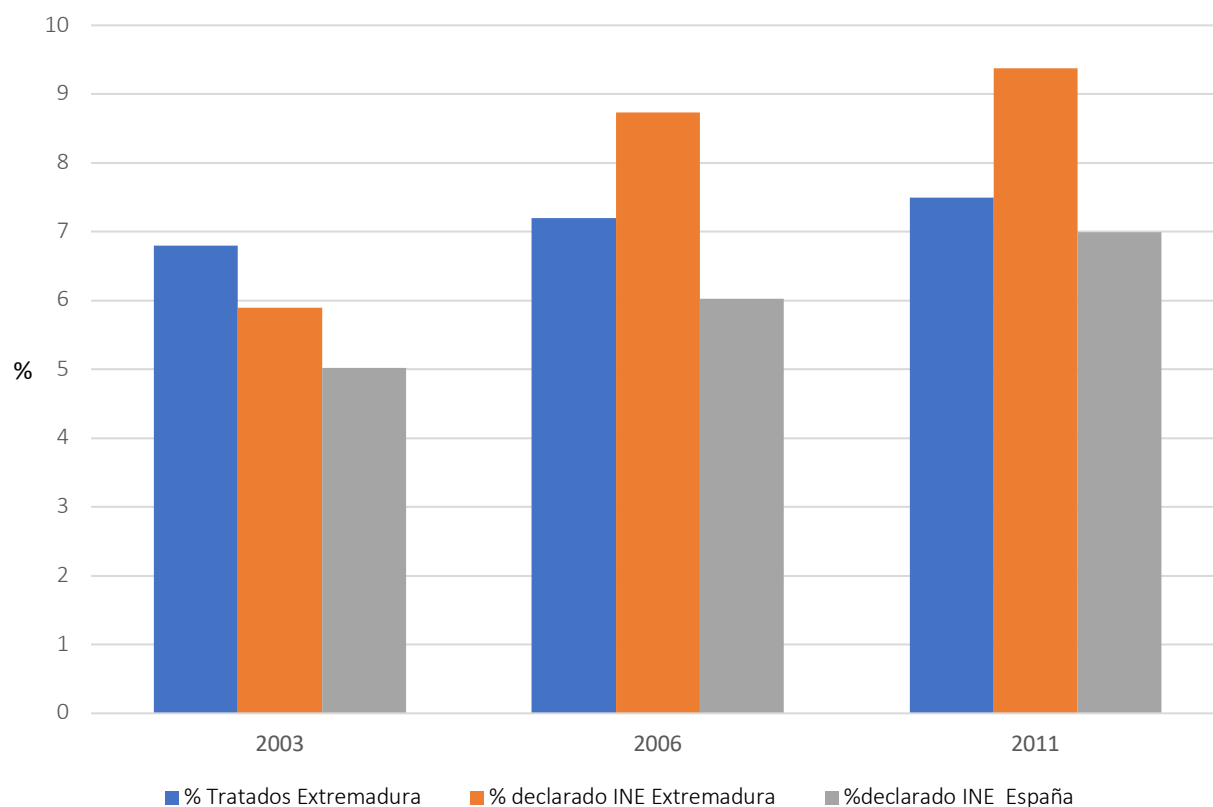
Figura 5. Porcentaje de personas tratadas en Extremadura y España en el periodo 1990-2014.⁽⁴²⁾



Por otro lado, cuando se compara la prevalencia tratada y la prevalencia declarada, se observan diferencias, aunque estas no fueron relevantes (Figura 6).

En Extremadura en el periodo comprendido de 2010 a 2014 se observa un importante aumento de la utilización de antidiabéticos orales (Tabla 3) frente a las insulinas que en el mismo periodo disminuyeron en consumo (Tabla 3). Esa variación en consumo apenas es perceptible a nivel de España donde la tendencia continuó siendo al alza y de forma estable, sin repuntes de interés

Figura 6. Comparativa de prevalencia de pacientes tratados en Extremadura y prevalencia declarada en Extremadura frente a prevalencia declarada en España. Años seleccionados.



Fuente: INE: Instituto Nacional de Estadística de España. <https://www.ine.es>

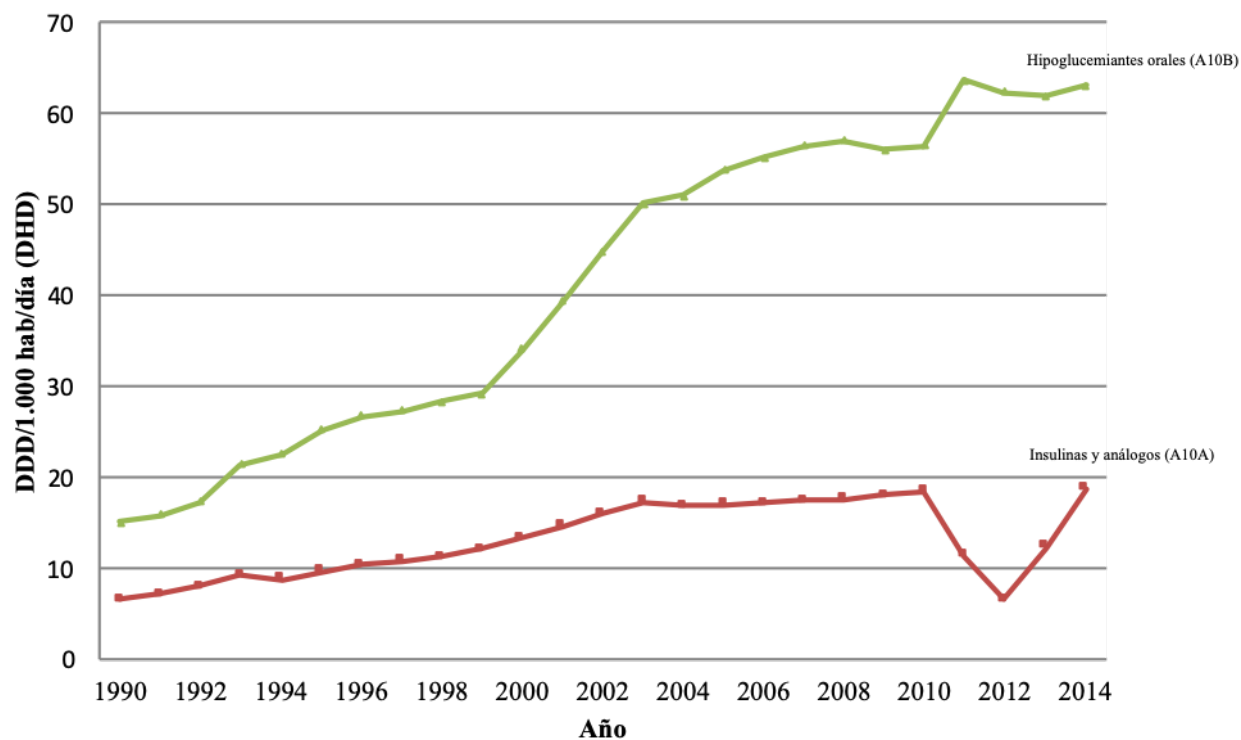
Tabla 3. Consumo de antidiabéticos orales y de insulinas y sus análogos en Extremadura y España expresados en DHD en los años 2010-2014.

Consumo (DHD)	2010	2011	2012	2013	2014
Antidiabéticos orales en Extremadura	56,52	63,67	62,35	61,93	63,12
Antidiabéticos orales en España	51,78	51,98	51,37	51,98	52,53
Insulinas y análogos en Extremadura	18,51	11,47	6,6	12,44	18,91
Insulinas y análogos en España	16,07	16,53	16,73	16,53	17,32

Por grupos, el consumo de antidiabéticos orales (A10B) es superior al de insulinas (A10A), pasando de 15,2 DHD en 1990 a 34,2 DHD en el año 2000 y a un total de 63,1 DHD en el año 2014 (Figura 7), lo que supone un incremento porcentual en el total del periodo del 315 %.

En cuanto a las insulinas (A10A) su variación ha sido similar, aunque su consumo sea menor al de los antidiabéticos orales, pasando de 6,7 DHD en el año 1990 a 13,3 DHD en el año 2000 y a un total de 18,9 DHD para el año 2014 (Figura 7), lo que a su vez supone un incremento porcentual del 182,2 %.

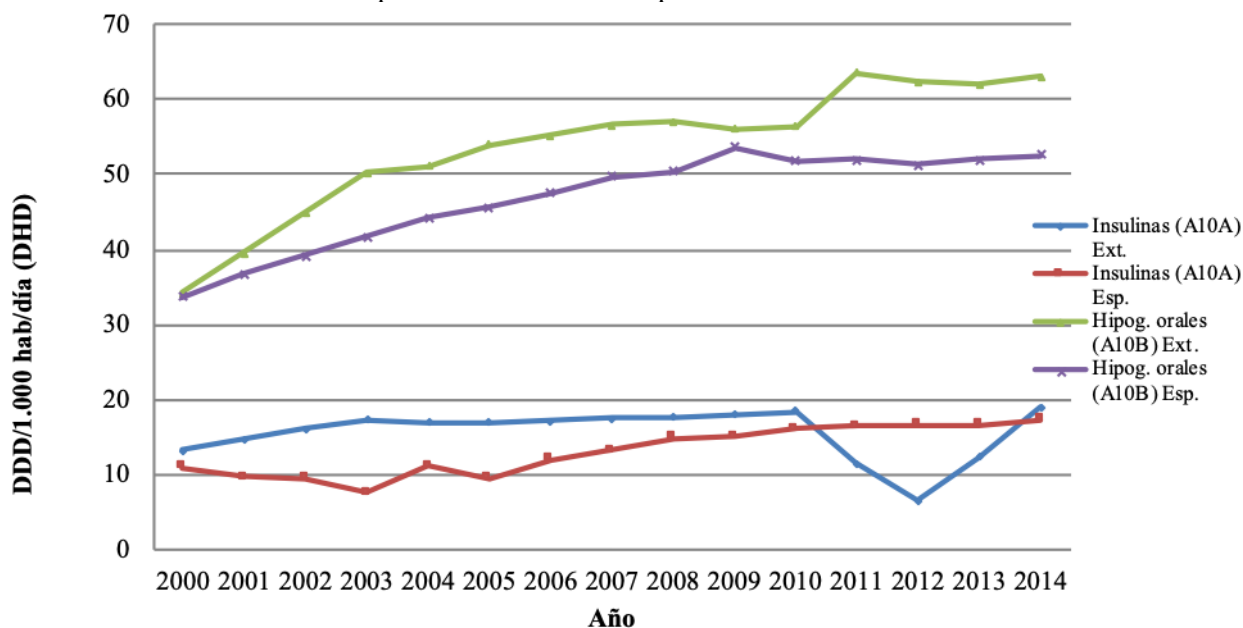
Figura 7. Evolución del consumo de antidiabéticos en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: DDD por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes.

La evolución del consumo de antidiabéticos en Extremadura ha sido similar en España, aunque en el caso de los antidiabéticos orales (A10B) ha sido algo mayor en Extremadura que en España (Figura 8).

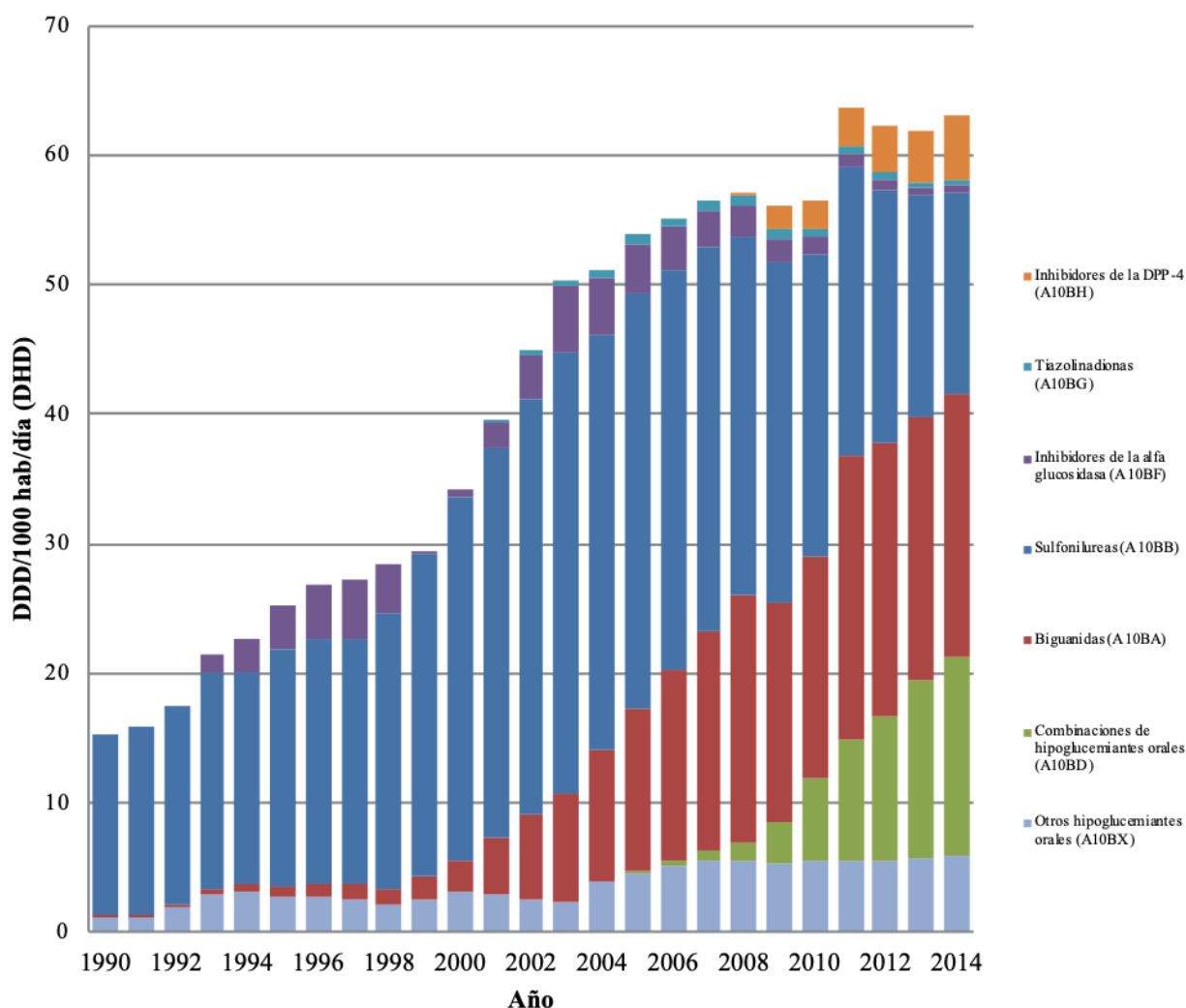
Figura 8. Evolución del consumo de antidiabéticos en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: DDD por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

El consumo de los grupos de antidiabéticos orales ha variado de patrón a lo largo del periodo de estudio 1990 al 2014 en Extremadura (Figura 9). Al comienzo del periodo de estudio, las sulfonilureas (A10BB) constituían la mayor parte del consumo de antidiabéticos (13,8 DDD), solo seguido por un pequeño consumo de otros antidiabéticos orales (A10BX) y muy escasamente las biguanidas (A10BA) (0,3 DDD; Figura 9). Hacia el año 2010 disminuye el consumo de sulfonilureas (Figura 9) y se observa un mayor reparto entre otros antidiabéticos orales como las biguanidas, los antidiabéticos combinados (A10BD) y nuevos hipoglucemiantes de reciente incorporación como los inhibidores de la DPP-4 (A10BH).

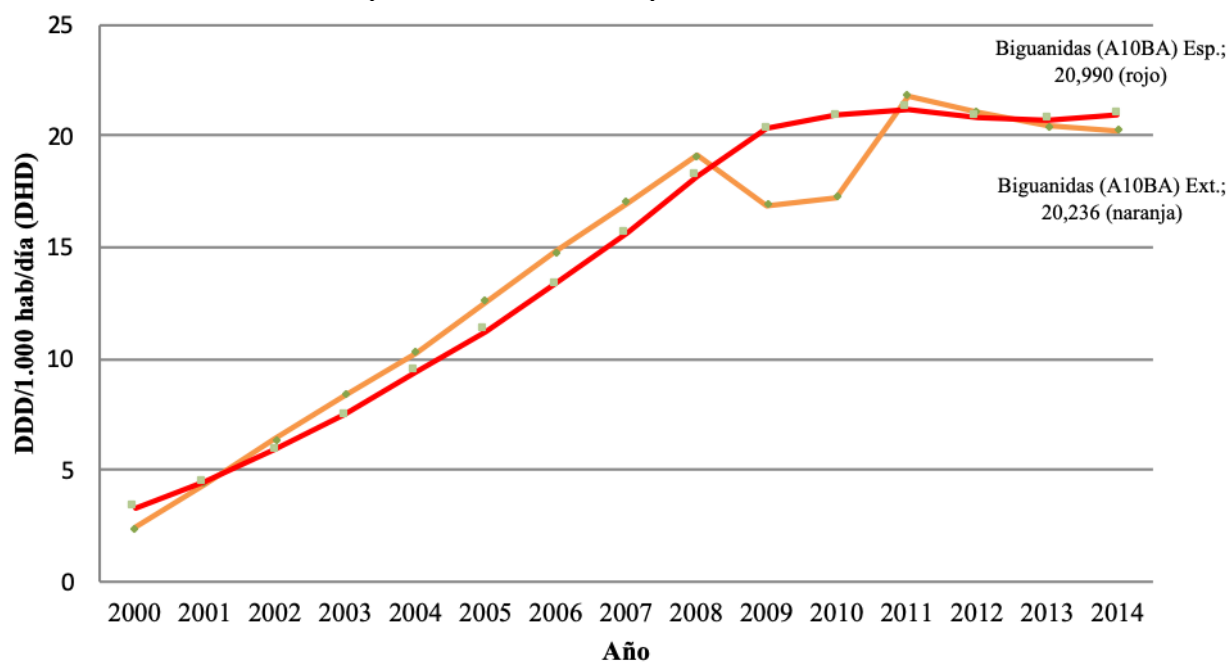
Figura 9. Evolución del consumo de antidiabéticos orales en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes; DPP-4: Dipeptidil peptidasa 4.

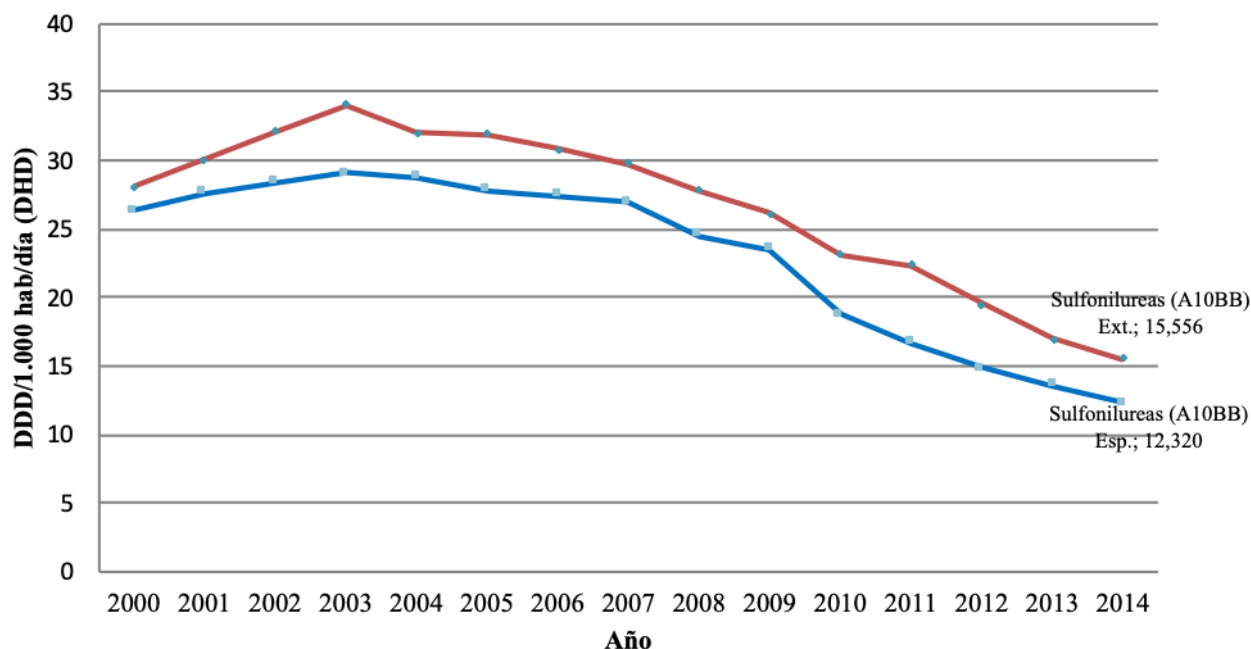
Como se puede observar en la Figura 10, las biguanidas (A10BA) han sufrido un importante incremento en Extremadura, aproximadamente desde el año 2000, pasando de 2,4 DHD a 20,2 DHD en 2014. Es el grupo de antidiabéticos orales más consumido en Extremadura a partir del año 2008 hasta la fecha de este estudio.

Figura 10. Evolución del consumo de biguanidas (A10BA) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

Figura 11. Evolución del consumo de sulfonilureas (A10BB) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

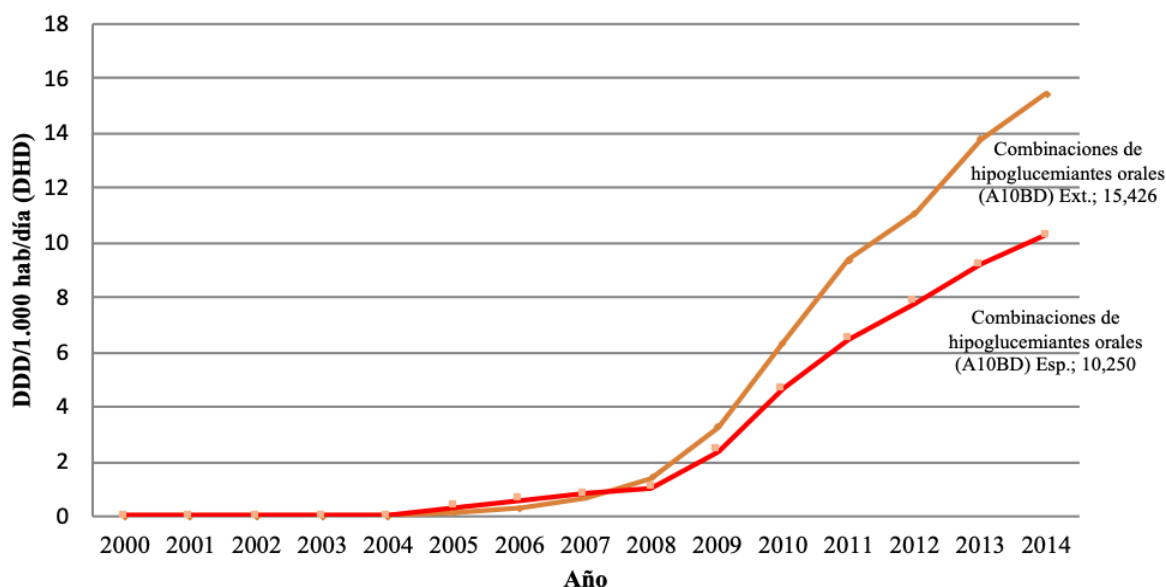


DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

En cuanto a las sulfonilureas (A10BB), como grupo de antidiabéticos orales, ocupa el segundo lugar de consumo de antidiabéticos en 2014 en Extremadura (Figura 11) A partir del año 2000 se reduce su consumo pasando de 28,1 DHD a 15,6 DHD en 2014 (reducción del consumo del 44,7 %), valor que es similar al del comienzo de este estudio, 13,8 DHD en 1990.

Las combinaciones de antidiabéticos orales a dosis fija (A10BD) con 15,4 DHD son el tercer grupo con mayor consumo en Extremadura en 2014 (Figura 12).

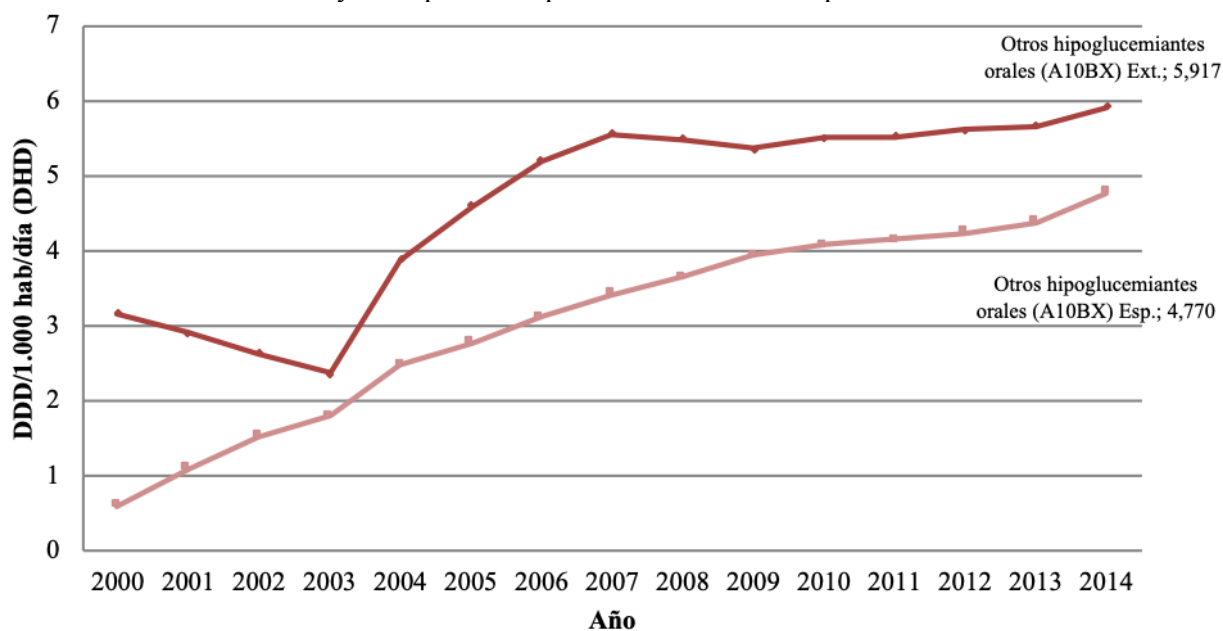
Figura 12. Evolución del consumo de combinaciones de hipoglucemiantes orales (A10BD) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

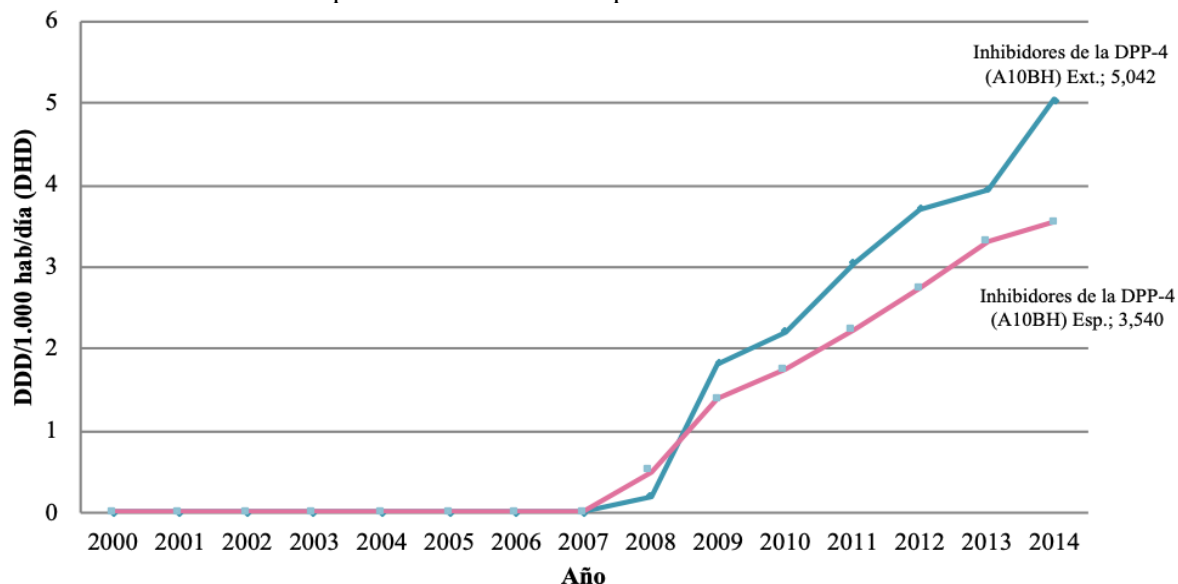
El grupo de “otros hipoglucemiantes orales” (A10BX) y el de los inhibidores DPP-4 (A10BH) obtuvieron en 2014 un DHD muy similar con 5,9 y 5,0, respectivamente (Figuras 13 y 14).

Figura 13. Evolución del consumo de otros hipoglucemiantes orales (A10BX) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

Figura 14. Evolución del consumo de inhibidores de la DPP-4 (A10BH) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; DPP-4: Dipeptidil peptidasa 4; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

Los primeros registros de consumo del grupo de la tiazolidinadonas (A10BG) se producen en 2001 con un consumo en DHD de 0,13 llegando en 2014 a 0,46 DHD (Figura 15).

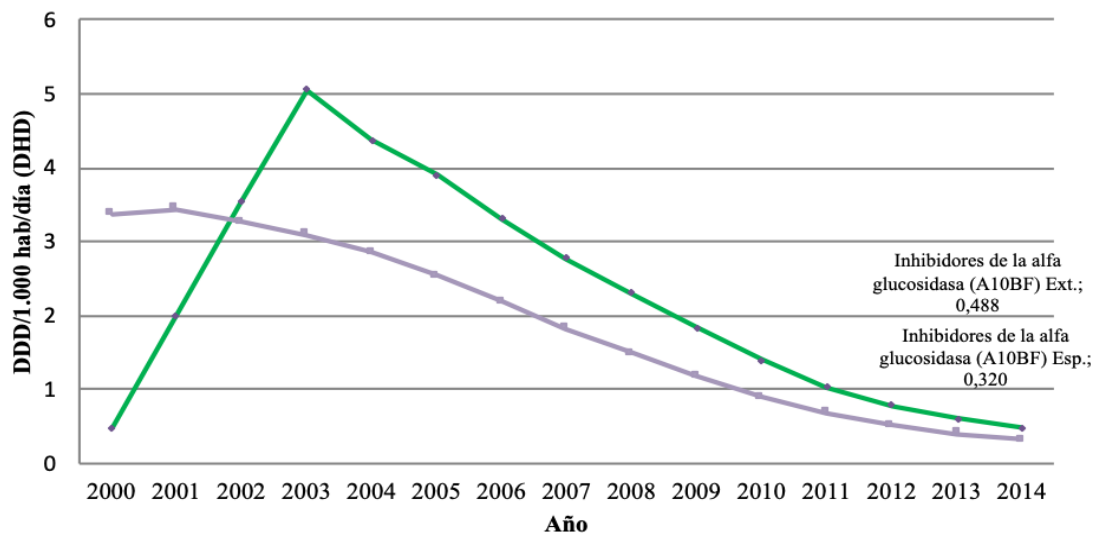
Figura 15. Evolución del consumo de tiazolidinonas (A10BG) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

La evolución de consumo de los inhibidores de la alfa glucosidasa (A10BF) ha ido disminuyendo como puede observarse en la Figura 16.

Figura 16. Evolución del consumo de inhibidores de la alfa glucosidasa (A10BF) en Extremadura y en España⁽⁴²⁾ expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

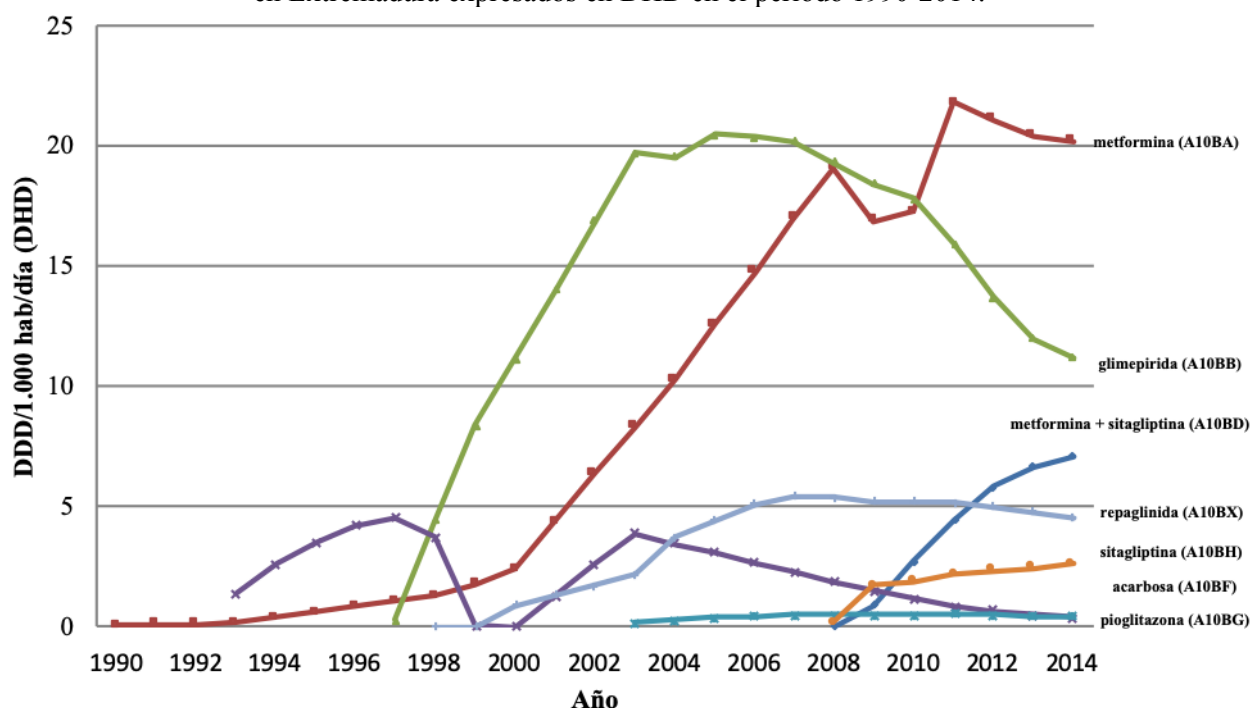


DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes. Esp.: España; Ext.: Extremadura.

En la Figura 17 está representada la evolución de los antidiabéticos orales más consumidos en su grupo terapéutico en Extremadura en el periodo de 1990-2014. Se puede ver como glibeipirida es la sulfonilurea que en el año 2014 mantiene un consumo más elevado con un total de 11,2 DHD, el 72 % de las sulfonilureas consumidas en ese año y el 13,7 % del total de antidiabéticos orales consumidos en 2014. El combinado a dosis fija más consumido en Extremadura en 2014 es la metformina junto con sitagliptina con un consumo de 7,1 DHD, lo que supone el 8,6 % del consumo total de antidiabéticos. La segunda combinación más consumida es metformina junto con vildagliptina con 6,1 DHD en 2014. Según el informe de la AEMPS para el periodo 2000 al 2014 también son estos dos grupos los más consumidos con 5,1 y 4,2 DHD respectivamente en 2014.

Por otro lado, sitagliptina, con 2,6 DHD, es el DPP-4 más consumido en 2014, mientras que entre los “otros hipoglucemiantes orales”, repaglinida es el más consumido con 4,6 DHD en 2014, mientras que dentro de los inhibidores de la alfa glucosidasa (A10BF) el más representativo en 2014 es acarbosa con 0,4 DHD en 2014 (Figura 17).

Figura 17. Evolución del consumo de los antidiabéticos orales más consumidos en su grupo terapéutico en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.

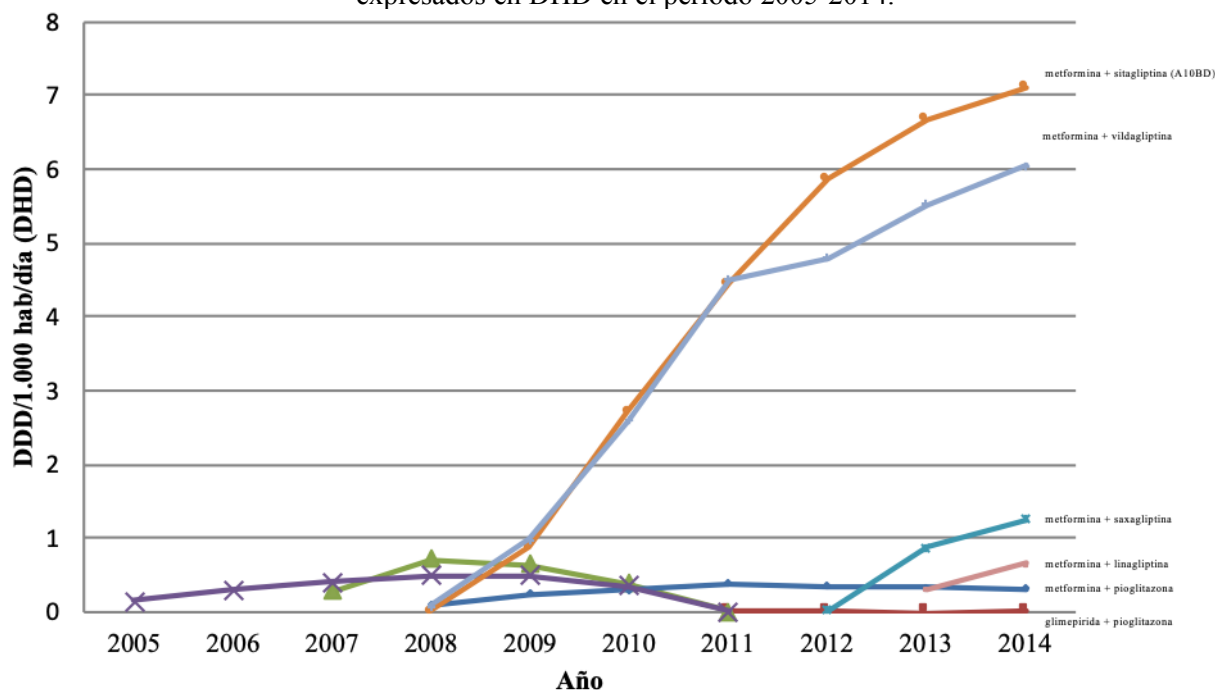


DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes.

En cuanto a la evolución de utilización de los medicamentos antidiabéticos combinados (Figura 18), se puede decir que las combinaciones más utilizadas tienen la metformina como componente

ineludible. Es posible ver cómo a partir de 2008 las combinaciones metformina con sitagliptina y metformina con vildagliptina son con mucha diferencia las más consumidas en 2014 (7,1 DHD y 6,1 DHD respectivamente).

Figura 18. Evolución del consumo de antidiabéticos combinados en Extremadura expresados en DHD en el periodo 2005-2014.

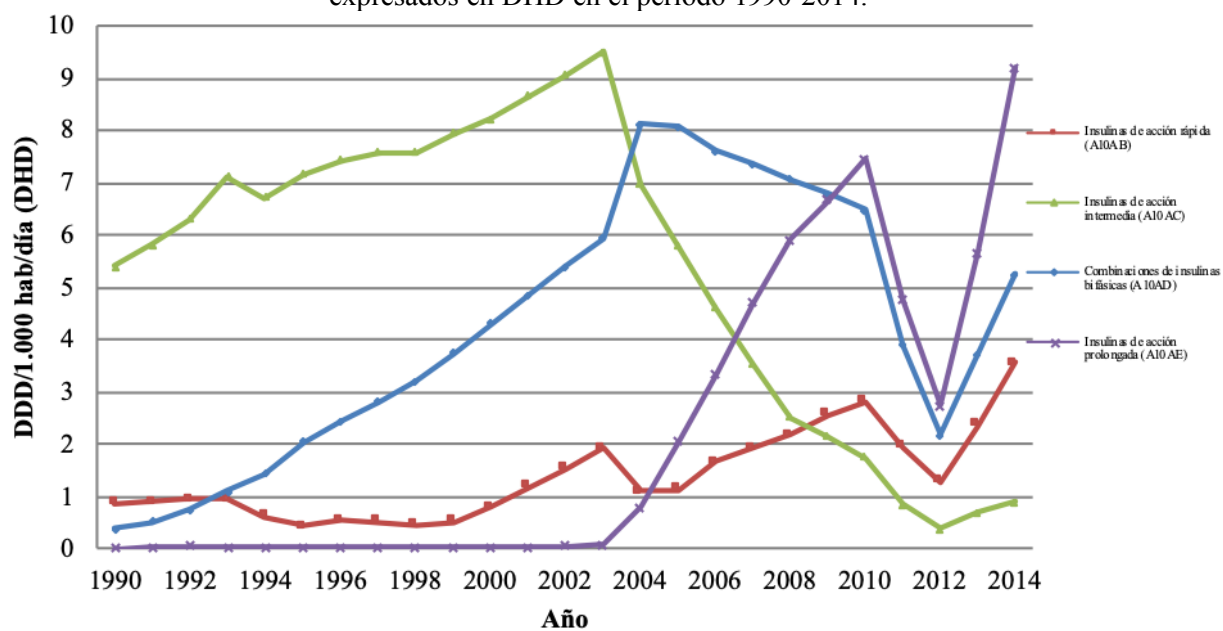


DDD: Dosis diaria definida; DHD: DDD por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes.

Por último, en cuanto a la insulina, esta constituye el tratamiento de inicio en la DM 1, aunque también se utiliza en pacientes con DM 2 en fases avanzadas y con mal control glucémico. El patrón de consumo ha ido cambiando en el periodo de estudio en Extremadura (Figura 19), bien por la aparición de nuevas insulinas o por la modificación de las formas farmacéuticas que facilitan su administración y control por parte de los usuarios, algunas con administración diaria en pauta única.

Así se observa que las insulinas de acción intermedia (A10AC) en 1990 tenían un consumo en DHD de 5,4, alcanza su máximo en 2003 con 9,5 DHD para descender drásticamente hasta 0,9 DHD en 2014 (Figura 19). Ese descenso coincide con el crecimiento de las insulinas de acción prolongada (A10AE: 9,2 DHD en 2014) y en segundo lugar de las combinaciones de insulinas bifásicas (A10AD: 5,3 DHD en 2014).

Figura 19. Evolución del consumo de insulina según su velocidad de acción en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.



DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis por cada 1000 habitantes y día; hab.: habitantes.

V. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN

En Extremadura en el periodo 1990 al 2014 la prevalencia media total de pacientes tratados es de 5,5 %; la media de personas tratadas ascendió a 60 441 personas que realizaron un consumo medio en DHD de antidiabéticos de 54,6. En España, según la AEMPS⁽⁴²⁾, la prevalencia media de pacientes tratados con antidiabéticos en España es de 6 %, la media de pacientes en todo el estado español asciende a 2 672 710 personas que consumieron en el periodo 2000 al 2014 una media en DHD de antidiabéticos de 57,0. A groso modo, los datos son muy similares teniendo en cuenta la diferencia de los periodos que abarcan ambos estudios.

Si para la población extremeña en tratamiento con medicamentos antidiabéticos tomáramos los mismos periodos de tiempo que en la AEMPS⁽⁴²⁾, los resultados serían: una prevalencia de pacientes tratados en el periodo 2000 al 2014 de 6,9 %, una población media tratada de 76 324 personas, con un consumo medio de antidiabéticos de 69,4 DHD, cifras que resultan dispares de los resultados obtenidos al contemplar todo el periodo de estudio desde 1990 al 2014.

La mayor extensión en el tiempo del estudio en la Comunidad de Extremadura hace que sean menos llamativos los cambios en la prevalencia media de las personas tratadas, pero estimando la prevalencia tratada y el consumo medio en DDD en los mismos periodos que el estudio de la AEMPS⁽⁴²⁾ se observa que en Extremadura hay una mayor prevalencia que en España (casi un 1 % más) y un consumo medio en DDD mucho más elevado (aproximadamente 13 DHD más de consumo medio).

Comparando con los datos presentes en la Encuesta Nacional de Salud del Instituto Nacional de Estadística de España, en los resultados de las encuestas sobre prevalencia declarada de DM en Extremadura en los años 2003, 2006, 2011 y 2017, se puede afirmar que desde los años 2004 o 2005 hay población diagnosticada, declarada y no tratada en ascenso hasta el año 2011. Esta población alcanza de media un 1,7 % de la población diagnosticada que por algún motivo o motivos no ha recibido el tratamiento oportuno a su caso. Sin embargo, como ya hemos indicado previamente se estima que los casos con DM no diagnosticada ascienden a un 6 % en España⁽¹⁸⁾ y por tanto no tratada.

En el periodo del estudio realizado, el consumo de antidiabéticos en Extremadura casi se ha cuadruplicado, pasando de 21,9 DHD en 1990 a 82 DHD en 2014, lo que supone un incremento en el consumo de 60,1 DHD, es decir, un crecimiento promedio anual de 2,5 DHD/año.

El consumo de los grupos de antidiabéticos orales ha ido variando de patrón a lo largo del periodo de estudio 1990 al 2014. Así puede observarse que todos los grupos han crecido, aunque de distinta manera. Desde el comienzo del estudio las sulfonilureas (A10BB) constituían la mayor parte del consumo de antidiabéticos, solo acompañado por un pequeño consumo de otros antidiabéticos orales (A10BX) y muy escasamente las biguanidas (A10BA). Es hacia el año 2010 cuando empieza a notarse una cierta tendencia a disminuir el consumo de sulfonilureas y también se observa un mayor reparto entre otros antidiabéticos orales como las biguanidas, los antidiabéticos combinados (A10BD) y nuevos hipoglucemiantes de reciente incorporación como los inhibidores de la DPP-4 (A10BH).

El incremento en el consumo de biguanidas a partir del año 2000 (2,4 DHD) hasta el año 2014 (20,2 DHD) está basado casi en exclusiva por el consumo de la metformina en monoterapia. La razón es por el motivo que la buformina, otra biguanida, dejó de comercializarse en 2004. De igual manera se muestra el consumo en Reino Unido según un estudio en el periodo 1992 y 2003 ⁽⁴⁵⁾, con un incremento de consumo de metformina del 495 % en total (227 % si es corregido por el cambio de prevalencia) según los datos de la *Prescription Pricing Authority*. Para poder hacer una comparación más exacta, tomando los datos de esos años para Extremadura, la metformina muestra un consumo de 0,14 DHD en 1992 y de 8,4 DHD en 2003, lo que supone un incremento del 822 % en total, cifra que duplica la de Reino Unido.

Un periodo más o menos coincidente con el estudio anterior ⁽⁴⁵⁾ es el que desarrollaron en otro estudio en una población de Estados Unidos ⁽⁵¹⁾, utilizando en este caso como fuente de datos la *National Disease and Therapeutic Index*. En este trabajo, durante el periodo 1994 a 2007 también observan un elevado incremento del uso de metformina (18 % de los tratamientos por visita en 1996 a 54 % en 2007) en pacientes con DM tipo 2 y edad mayor o igual a 35 años.

Por su parte, en un estudio realizado en Holanda ⁽⁵⁰⁾ tomaron datos de *The InterAction Database* de farmacias comunitarias del norte y este de Holanda durante el periodo 1998 a 2003. La proporción de metformina aumenta de 13,4 % en 1998 a 49,9 % en 2003. Si se toman esas mismas fechas para Extremadura, los datos obtenidos son 3,2 % en 1998 hasta 12,3 % en 2003 del total de antidiabéticos orales.

A partir de 2008 en España se empezaron también a comercializar combinados de hipoglucemiantes antidiabéticos (A10BD) que entre sus principios activos incluyen la metformina; en 2008 vildagliptina o pioglitazona junto con metformina, en 2009 sitagliptina con metformina, en 2012 saxagliptina con metformina y en 2013 linagliptina con metformina, razón añadida por la que el

principio activo metformina es el antidiabético oral más consumido en Extremadura a partir de 2008 hasta el final del periodo de estudio 2014. Con los datos obtenidos podemos afirmar que la metformina pasó de 0,1 DHD en 1990 a 2,4 DHD en 2000 y a 20,2 DHD en 2014, sin contar con la parte proporcional que le correspondería de las combinaciones de antidiabéticos a dosis fija, lo que supone el 24,7 % del total de antidiabéticos orales consumidos en Extremadura en 2014.

Las sulfonilureas son el segundo grupo más consumido en Extremadura de antidiabéticos orales desde 1990 (13,76 DHD). Sin embargo, es observable cómo a partir del año 2000 se produce una reducción gradual de su consumo pasando de 28,1 DHD a 15,6 DHD en 2014, lo que supone una reducción del consumo. En España, en el año 2000 las sulfonilureas se consumen a ritmo de 26,3 DHD mientras que en 2014 son 12,3 DHD. Entre las sulfonilureas, la glimepirida es la sulfonilurea que en el año 2014 mantiene un consumo más elevado con un total de 11,2 DHD, es decir, el 72 % de las sulfonilureas consumidas en ese año y el 13,7 % del total de antidiabéticos orales consumidos en 2014. En el estudio del Reino Unido ⁽⁴⁵⁾ entre 1992 y 2003, la glicacida muestra el mayor aumento del consumo (51 %) del total de DDD de las sulfonilureas (de 22 % a 73 %); esos datos muestran hasta ese año el ascenso del uso de sulfonilureas al igual que en Extremadura (15,1 DHD a 34,0 DHD), pero en 2003 en Extremadura la sulfonilurea más consumida no es la glicacida, sino la glimepirida con 19,7 DHD; pero debido a la limitación temporal del estudio del Reino Unido ⁽⁴⁵⁾ no podemos comparar hasta 2014 con nuestro estudio, donde se observa que el consumo fue disminuyendo (15,6 DHD en 2014) en favor del uso de la metformina. Este dato es coincidente con lo hallado en el estudio de la AEMPS, ⁽⁴²⁾ donde en 2007 la glimepirida es la sulfonilurea más consumida con 10,3 DHD.

En el estudio en Estados Unidos, ⁽⁵¹⁾ las sulfonilureas solo se usaban en el 34 % de las visitas de tratamiento en 2007. Las sulfonilureas en monoterapia disminuyeron del 94 % de todas las sulfonilureas en 1994 a 30 % en 2007, siendo la más consumida en 1994 la gliburida y en 2007 la glipicida como terapias individuales no combinadas. La disminución de las sulfonilureas en monoterapia se compensó en cierto grado con las combinaciones (gliburida con metformina o glimepirida con glitazonas); en Extremadura continuó siendo la glimepirida la más consumida en 2007 con 20,3 DHD, no siendo coincidente con la sulfonilurea más consumida en Holanda; pero al igual que en el estudio del Reino Unido ⁽⁴⁵⁾ la no coincidencia en tiempo del estudio hace que no se puedan comparar los consumos hasta 2014.

Las combinaciones de antidiabéticos orales a dosis fija (A10BD) ocupan el tercer lugar con mayor consumo en Extremadura con 15,4 DHD en 2014. Existe posiblemente un condicionante temporal

que ha influido en la evolución tardía del consumo de este grupo de antidiabéticos en Extremadura y España. Hay que tener en cuenta que los combinados de antidiabéticos orales fueron introducidos en el mercado español en 2004. Es en 2005 donde se registra el primer consumo de estos combinados con 0,2 DHD, pero alcanzan en 2014 un total de 15,4 DHD en su conjunto. Entre los combinados a dosis fija más consumidos en Extremadura se encuentran la metformina junto con sitagliptina (comercializada en 2009) con un consumo de 7,1 DHD. La segunda combinación más consumida es metformina junto con vildagliptina con 6,1 DHD en 2014 (comercializada en 2008). Según el informe de la AEMPS⁽⁴²⁾ para el periodo 2000 al 2014 también son estos dos grupos los más consumidos con 5,1 y 4,2 DHD respectivamente en 2014.

En los Estados Unidos, las combinaciones de antidiabéticos orales se introdujeron antes que en España; en el año 2000 metformina con sulfonilureas, en 2002 metformina con gitazonas, en 2007 metformina con sitagliptina.⁽⁵¹⁾ Estas combinaciones suponen en 2007 el total del 12 % de las visitas de tratamiento, incluyendo metformina y sulfonilureas (principalmente gliburida) que son el 5 % de las visitas de tratamiento, la metformina con glitazona un 6 % y metformina con sitagliptina 1 %. En Extremadura y en España, en el año 2007 solo hay registros de dos combinaciones: metformina y rosiglitazona, glimepirida y rosiglitazona.

El grupo de “otros hipoglucemiantes orales” (A10BX) comenzaron a comercializarse en 1990 y en 2014 su DHD es de 5,9; unas cifras muy similares muestran los inhibidores DPP-4 (A10BH) con 5,0 DHD. La principal diferencia con respecto al grupo A10BX es que los DPP-4 tan solo se comercializan desde 2008 lo que revela el rápido crecimiento del consumo de estos inhibidores de la DPP-4 hasta 2014. En Extremadura la repaglinida del grupo A10BX casi dobla en consumo a la sitagliptina (DPP-4) en 2014 (4,6 frente a 2,5). Estos datos están en concordancia con los aportados en el estudio de la AEMPS⁽⁴²⁾ en España, donde en 2014 la repaglinida tiene un consumo de 3,6 DHD y la sitagliptina 1,8 DHD.

Las tiazolidinadionas (A10BG) apenas tienen representación en la Comunidad Extremeña. Su consumo no ha sido muy extendido en la región siendo su máximo y casi exclusivo representante la pioglitazona dado que la rosiglitazona no puede comercializarse desde 2010. Esto está en desacuerdo con lo que preveían estudios previos como el realizado en Holanda,⁽⁵⁰⁾ donde se aseguraba que la expectativa era la expansión de las indicaciones de tiazolidinadionas en Europa en 2004 como monoterapia para pacientes con DM 2, pudiendo ser posible que la limitación en el tiempo del estudio no haya permitido ver la evolución real en el consumo de tiazolidinadionas.⁽⁵⁰⁾ En otro estudio realizado en Estados Unidos por Cohen y cols.⁽⁶²⁾ durante los años 1997 al 2000 se

afirmaba de la misma manera que los tratamientos en monoterapia con tiazolidinadionas iban en aumento; esta limitación temporal probablemente no ha permitido ver la evolución diferente a las predicciones iniciales. De igual manera, en el estudio del Reino Unido,⁽⁴⁵⁾ se afirmaba que las tiazolidinadionas aumentaron rápida y continuamente desde su lanzamiento en 1999.

Los inhibidores de la alfa glucosidasa (A10BF) tienen una presencia casi testimonial en Extremadura en comparación con los otros grupos de antidiabéticos orales. En el caso de la acarbosa la evolución en el consumo ha sido oscilante, con 1,4 DHD en 1993 a 3,7 DHD en 1998. Desde aquí hasta 2001 (1,3 DHD en este año) prácticamente desaparece del consumo, vuelve a aumentar hasta 3,9 DHD en 2003 y desde entonces comenzó con la reducción gradual en consumo hasta el dato de 2014 (0,4 DHD). Igualmente, en España con 0,3 DHD el consumo de inhibidores de la alfa glucosidasa es muy escaso. Datos similares han sido reportados en un estudio en población italiana durante cuatro años (2000-2003), donde los valores de consumo variaron de 0,5 DHD a 0,3 DHD en el periodo de estudio.⁽⁴⁸⁾

Respecto a los antidiabéticos de administración parenteral, la insulina en sus distintas presentaciones es la más utilizada, principalmente en el tratamiento inicial de los pacientes con diabetes tipo 1 desde el inicio. Además, la insulina es utilizada en pacientes con diabetes tipo 2 con un mal control glucémico o, en fases avanzadas donde la terapia oral deja de ser lo suficientemente efectiva.

En Extremadura el consumo de insulinas creció desde 6,7 HD en 1990 hasta un total de 18,9 DHD en 2014. Los cambios en el consumo no han sido similares según los tipos de insulina dado que las modificaciones en las pautas de administración, donde hay insulinas que se administran tan solo una vez al día, así como las nuevas formas farmacéuticas que permiten al usuario un mejor manejo y control glucémico han sido factores determinantes en la evolución del consumo. Así, en 1990 en Extremadura, principalmente se usaban las insulinas de acción media con 5,4 DHD en 1990, mientras en 2014 son las insulinas de acción prolongada 9,2 DHD y las bifásicas con 5,3 DHD dejando a las de acción media en 0,9 DHD. En España, de modo similar, las más consumidas en 2014 fueron las insulinas de acción prolongada con 8,3 DHD y de acción bifásica con 4,6 DHD, mientras que las de acción media pasaron de 6,3 DHD en 2000 a 0,9 DHD en 2014.

En otros estudios publicados encontrados estos datos son similares a los obtenidos en Extremadura y España. Así en el estudio de Cohen y cols.⁽⁶²⁾ en Estados Unidos, el consumo de total de insulinas disminuyeron (de 21,6 DHD a 18,1 DHD en el periodo 1997-2000), así como en otro estudio en

Estados Unidos⁽⁵¹⁾ (de 38 DHD a 28 DHD en el periodo 1994-2007). Por otro lado, en un estudio en el Reino Unido⁽⁴⁵⁾ se observó un incremento del 33 % en el periodo 1992-2003.

De acuerdo al estudio de Alexander y cols. en Estados Unidos,⁽⁵¹⁾ las insulinas de acción prolongada y sus análogos son las que muestran mayor incremento de consumo (2 DHD en 1994 y 12 DHD en 2007) junto a las de acción ultracorta (2 DHD en 1994 y 7 DHD en 2007) en la población estadounidense, mientras se disminuyó el de las insulinas de acción regular (25 DHD en 1994 y 5 DHD en 2003). Es por tanto un comportamiento de consumo equiparable al de Extremadura y España.

El consumo combinado de insulinas y antidiabéticos orales también se incrementó en los diferentes periodos de los diferentes estudios: Cohen y cols.⁽⁶²⁾ registran 5,8 DHD en 1997 y 5,9 DHD en 2000 en su estudio en Estados Unidos; Mazzaglia y cols.⁽⁴⁸⁾ reportan 5,4 DHD en 2000 y 5,5 DHD en 2008 en Italia; y Baviera y cols.⁽⁴⁹⁾ 8,7 DHD y 10,2 DHD en 2008 en la región de Lombardía en Italia. Dentro de estas combinaciones es la insulina junto a metformina los fármacos que más incrementan su utilización (de 1,5 DHD en 1997 a 2,1 DHD en 2000).⁽⁶²⁾

VI. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES

- La prevalencia media de pacientes tratados con fármacos antidiabéticos en Extremadura en el período de estudio (1990-2014) ha sido de 5,5 %, pasando del 2,2 % en el 1990 al 8,2 % en el 2014. En comparación con España la prevalencia media tratada con antidiabéticos es levemente inferior (5,5% vs. 6%) para ese periodo.
- Las biguanidas son el principal grupo de fármacos antidiabéticos orales utilizado tanto en Extremadura como en España en el periodo de estudio, seguido de las sulfonilureas, donde se observan valores diferentes en Extremadura y España (15,6 vs. 12,3 DHD, respectivamente), y de las combinaciones de antidiabéticos orales a dosis fija (A10BD), siendo metformina con sitagliptina el combinado a dosis fija el más consumido. Con respecto a las insulinas, las de acción prolongada son las más consumidas en el periodo de estudio (en Extremadura 9,18 DHD frente a 8,26 en España), seguida de las de acción bifásica (5,25 para Extremadura frente a 4,59 de España).

VII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1):S10–5.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1):S62–9.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes and other dysglycemic categories. *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl 1):S10–13.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1):S64–71.
5. World Health Organization: World Health Organization, International Diabetes Federation, editors. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva (Switzerland): WHO Press; 2006.
6. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. WHO Press; 2011.
7. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42(Suppl 1):S3–36.
8. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. Issued July 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>.
9. McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>
10. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677):1773–9.
11. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6):673–83.

12. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011; 58(6):1029–35.
13. Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, Ros E, Salas-Salvadó J. Prevention of diabetes with mediterranean diets. *Ann Intern Medic* 2014; 161(2):157–8.
14. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Medical Clin North Am* 2015; 99(1):1–16.
15. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S11–24.
16. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Informe de Utilización de Medicamentos U/AN/V1/03092015. 3 de septiembre de 2015.
18. 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(1):88–93.
19. Félix FJ, Fernández D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio Hermex. *Aten Primaria* 2011; 43(8):426–34.
20. American Diabetes Association. Disponible en:
<https://diabetes.org/diabetes/medication-management>
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):S1–212.
22. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Disponible en:
<https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2020-ada-2020-20191230/>
23. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwinn R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(1):193–203.

24. Ficha técnica de las glitazonas. Disponible en:
<https://sinaem4.aemps.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
25. Juncá E, Ricart W. Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones. Glitazonas. *Endocrinología y Nutrición* 2008; 55(Supl 2):34–8.
26. Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4):CD012106.
27. Grupo de Diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía clínica de tratamiento antidiabéticos orales (Alfaglicosidasas). Disponible en:
<http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-oraales/151.html>
28. Grupo de Diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía clínica de tratamiento antidiabéticos orales (Meglitinidas). Disponible en:
<http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-oraales.html>
29. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1):1–68.
30. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021. Disponible en:
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
31. World Health Organization. International language for drug utilization research. The Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en:
<https://www.whocc.no>
32. Organización Mundial de la Salud: Temas de salud. Epidemiología. Disponible en:
<https://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
33. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos-Informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi 25-29 November 1985 (1986; 308 páginas) Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37403>

34. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, semFYC. Recomendaciones sobre el uso de medicamentos. Guías de actualización 2012. Grupo de utilización de fármacos de la semFYC. ISBN: 978-84-15037-28-6. Depósito legal: B-18907-2012.
35. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. Manual práctico (1998; 108 páginas). Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/>
36. Simó RM, Esteban MC, Rodríguez M. Propuesta de una normalización para el análisis de la utilización de medicamentos a partir de dosis diarias definida. XXX Congreso de la AEFH. Tomo I. Madrid: Ruan, S.A. 1986.
37. Jolín L, Martín M, Prados S, Vicens C, Abánades JC, Cabedo V, et al. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22(6):391–8.
38. Danti G, Castellani L. La prescripción inducida en medicina general. Investigación orientada a la reflexión sobre los estudios de utilización de los fármacos. *Farm Clin* 1991; 8:236–52.
39. Lunde PKM, Baksaas I. Utilización de medicamentos, fármacos esenciales y políticas de salud en países desarrollados. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 25–48.
40. Comité asesor prestaciones farmacéuticas del SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 22 marzo 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Comite_Asesor_PFSNS.htm
41. Comité de expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos nº 615. Ginebra: OMS; 1977.
42. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos U/AN/V1/03092015. Utilización de antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 3 de septiembre 2015.
43. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*. 2012; 44(6):335–47.
44. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop P-H, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia* 2006; 49(9):2024–9.

45. Walley T, Hughes D, Kendall H. Trends and influences on use of antidiabetic drugs in England, 1992-2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(11):769–73.
46. de Lusignan S, Sismanidis C, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Cook DG. Trends in the prevalence and management of diagnosed type 2 diabetes 1994-2001 in England and Wales. *BMC Fam Pract* 2005; 6(1):13.
47. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010; 8:29.
48. Mazzaglia G, Yurgin N, Boye KS, Trifirò G, Cottrell S, Allen E, et al. Prevalence and antihyperglycemic prescribing trends for patients with type 2 diabetes in Italy: A 4-year retrospective study from national primary care data. *Pharmacol Res* 2008; 57(5):358–63.
49. Baviera M, Monesi L, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, et al. Trends in drug prescriptions to diabetic patients from 2000 to 2008 in Italy's Lombardy Region: a large population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(1):123–30.
50. Lub R, Denig P, van den Berg PB, Hoogenberg K, de Jong-van den Berg LTW. The impact of new insights and revised practice guidelines on prescribing drugs in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(6):660–5.
51. Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 Diabetes Mellitus, 1994-2007. *Arch Inter Med* 2008; 168(9):2088–94.
52. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012; 13(4):388–92.
53. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(9):352–5.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560–72.
55. Organización Mundial de la Salud. Informe anual sobre la diabetes 2016. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>

56. Triplitt CL, Reasner CA. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Chapter 83: Diabetes Mellitus. Ed. McGraw-Hill Education; 2011.
57. Arteagoitia Axpe JM, Pinés Raposo JA. Diabetes Mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención. 8ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Sociedad Española de Epidemiología; 2009.
58. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 302 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995):743–800.
59. Indicadores de salud de la WHO/OMS. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&limitstart=2&lang=es
60. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 1–15.
61. Programa de Apoyo al Paciente Polimedocado 5ª actualización enero de 2010. Servicio Extremeño de Salud. Junta de Extremadura.
62. Cohen FJ, Neslusan CA, Conklin JE, Song X. Recent Antihyperglycemic Prescribing Trends for U.S. Privately Insured Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1847–51.
63. IDF Diabetes Atlas, 9ª edición, 2019. <https://www.diabetesatlas.org>.
64. Memorias conferencia científica anual sobre síndrome metabólico 2015-Programa Científico-Taller Dr. Juan Antonio Peralta Calcaneo, Servicio de Endocrinología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
65. Metodología del Centro de la OMS para Estadísticas de Medicamentos Lineamientos para el uso de ATC/DDD. 2004.

VIII. AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

1. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todo el mundo que, en algún momento, durante el desarrollo de esta tesis, me ha aportado algo positivo para que pudiera llegar hasta el final. Nombrarlos uno a uno sería imposible y de seguro dejaría a alguien en el tintero y eso no sería justo.

Esta tesis no se podría haber llevado a cabo sin la cesión desinteresada del análisis de los datos de consumo de fármacos realizados por D. Adrián Llerena y D. Humberto Fariñas. Muchas gracias por vuestra generosidad.

Especialmente doy las gracias a mi familia. Mi hija Carmen, mi mujer María Rosario, que han dado algo tan valioso e irrecuperable como su propio tiempo para que yo dispusiera de él, siempre con ánimo y cariño, siempre mirando hacia delante para no perder el objetivo final. Qué puedo decir, esto no hubiera sido posible sin vuestro permanente apoyo y comprensión... os quiero.

A mis padres, Antonia y Diego, que siempre me han empujado para que avance, que dé un pasito más, que no me quede en la conformidad de las cosas porque siempre se puede hacer algo más. No sería la persona que soy si no fuera por ellos. Mil gracias por ser como sois y apoyarme en todos los momentos de la vida, por darme tanto cariño renunciando incluso a vosotros mismos. Os quiero.

Por supuesto a mis directores Pedro Dorado y Humberto Fariñas, por su dedicación y paciencia, por su profesionalidad y amistad que han hecho este largo camino mucho más llevadero al compartir sus increíbles experiencias y muchas, muchas risas. Qué sería de este mundo sin la magia de la risa.

Un agradecimiento concreto quiero dedicar a la persona que me abrió la mente a plantearme dudas, a buscar la verdad, a utilizar la investigación como el camino para adquirir más conocimiento. Una persona que pasó de ser un profesor para ser mi maestro, porque me enseñó el camino a seguir y me acompañó durante el trayecto, el profesor D. Adrián Llerena Ruiz. Siempre estaré agradecido por cada conversación llena de sabiduría.

2. FINANCIACIÓN

La presente tesis se ha realizado en el Centro de Investigación Clínica de Badajoz (CICAB) y en colaboración con el Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE).

La presente tesis no ha recibido financiación externa que pudiera generar conflicto de intereses.

IX. ANEXOS

1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de ventajas, desventajas y contraindicaciones de los principales grupos de antidiabéticos orales.

Tabla 2. Estructura esquemática de la clasificación ATC.

Tabla 3. Consumo de antidiabéticos orales y de insulinas y sus análogos en Extremadura y España expresados en DHD en los años 2010-2014.

2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de diabetes mellitus según su etiología.

Figura 2. Prevalencia de la DM en adultos (20-79 años) en las regiones de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ajustada por edades (2019).

Figura 3. Lugares de acción de los antidiabéticos orales.

Figura 4. Efecto de la SGLT sobre la glucosa sanguínea a nivel del riñón.

Figura 5. Porcentaje de personas tratadas en Extremadura y España en el periodo 1990-2014.

Figura 6. Comparativa de prevalencia de pacientes tratados en Extremadura y prevalencia declarada en Extremadura frente a la prevalencia declarada en España. Años seleccionados.

Figura 7. Evolución del consumo de antidiabéticos en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.

Figura 8. Evolución del consumo de antidiabéticos en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 9. Evolución del consumo de antidiabéticos orales en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.

Figura 10. Evolución del consumo de biguanidas (A10BA) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 11. Evolución del consumo de sulfonilureas (A10BB) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 12. Evolución del consumo de combinaciones de hipoglucemiantes orales (A10BD) en Extremadura y España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 13. Evolución del consumo de otros hipoglucemiantes orales (A10BX) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 14. Evolución del consumo de inhibidores de la DPP-4 (A10BH) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 15. Evolución del consumo de tiazolidinonas (A10BG) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 16. Evolución del consumo de inhibidores de la alfa glucosidasa (A10BF) en Extremadura y en España expresados en DHD en el periodo 2000-2014.

Figura 17. Evolución del consumo de los antidiabéticos orales más consumidos en su grupo terapéutico en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.

Figura 18. Evolución del consumo de antidiabéticos combinados en Extremadura expresados en DHD en el periodo 2005-2014.

Figura 19. Evolución del consumo de insulina según su velocidad de acción en Extremadura expresados en DHD en el periodo 1990-2014.

3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA:	American Diabetes Association
aRGLP:	Agonista del receptor del péptido similar al glucagón
ATC:	Anatomical, Therapeutic, Chemical
ATP:	Adenosin trifosfato
DDD:	Dosis Diaria Definida
DHD:	DDD por habitante y día
dL:	Decilitro
DM:	Diabetes mellitus
DM 1:	Diabetes mellitus tipo 1
DM 2:	Diabetes mellitus tipo 2
DPP:	Dipeptidil peptidasa
FDA:	Food and Drug Administration
FG:	Filtrado glomerular
g:	Gramo
GDM:	Diabetes mellitus gestacional
GIP:	Glucose dependent Insulinotropic Peptide
GLP:	Péptido similar al glucagón
Hb:	Hemoglobina
HbA1c:	Hemoglobina glicosilada
HDL:	High Density Lipids
iAG:	Inhibidor de alfa glucosidasa
iDPP:	Inhibidor de la Dipeptidil peptidasa
IFG:	Impaired Fasting Glucose
IGT:	Impaired Glucose Tolerance
ISFAS:	Instituto Social de las Fuerzas Armadas
kg:	Kilogramo
L:	Litro
LDL:	Low Density Lipids
m ² :	Metro cuadrado
mg:	Miligramo
mmol:	Milimol
MUFACE:	Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
MUGEJU:	Mutualidad General Judicial
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PPAR:	Receptores activados por proliferadores peroxisómicos
SES:	Servicio Extremeño de Salud
SGLT:	Proteínas de transporte sodio-glucosa
SU:	Sulfonilureas
TZD:	Tiazolidinadonas
VIH/SIDA:	Virus Inmunodeficiencia Humana/Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida
WHO:	World Health Organization

