

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE FARMACIA

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y
Microbiología Médica**



**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DE LOS ANTIDIABÉTICOS
EN ESPAÑA, 2000-2008**

María Isabel Jiménez Serranía

Salamanca, 2012

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE FARMACIA

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y
Microbiología Médica**



**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DE LOS ANTIDIABÉTICOS
EN ESPAÑA, 2000-2008**

María Isabel Jiménez Serranía

Salamanca, 2012

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DE LOS ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008

Tesis presentada por Dña. María Isabel Jiménez Serranía para optar al título de
Doctora en Farmacia

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica
Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca

Directores de tesis: Prof. Dra. Ramona Mateos Campos y Dr. Javier García del Pozo.
Salamanca, Junio de 2012.

A mis padres y hermana

*“La libertad y la salud se asemejan:
su verdadero valor se conoce cuando nos faltan”.*

Henry François Becque (1837-1899)

*“La ciencia será siempre una búsqueda, jamás un descubrimiento real.
Es un viaje, nunca una llegada”.*

Karl Raimund Popper (1902-1994)

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a la directora de esta tesis, D^a. Ramona Mateos Campos, a su codirector D. Javier García del Pozo, y al Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, la oportunidad de trabajar con ellos durante estos años, su apoyo a mis proyectos y sus orientaciones para la realización de este estudio.

A mis padres, por su cariño y paciencia, mi gran soporte para recorrer este camino. A mi hermana, por su comprensión y confianza en mis capacidades.

A Mariano, por animarme y aconsejarme cada día de este último año. A mis amigos de siempre, por escucharme tantos ratos y hacerme sonreír; y a los nuevos, por su compañía en Barcelona, Copenhague y Pittsburgh.

A Rafael, Marjūkka, Volkert, Adolfo, Silvia y Alfonso, por su inestimable ayuda y colaboración.

El presente trabajo ha sido financiado a través de una Ayuda de Formación de Personal Investigador otorgada por la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo (Orden EDU/1165/2007 de 26 de junio); y una subvención de movilidad para la obtención de la Mención Europea concedida por el Ministerio de Educación (BOE-A-2010-9224).

ÍNDICE

SUMMARY.....	I
Abreviaturas.....	33
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO Y SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	37
1.2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS	38
1.3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y CRIBADO DE DM	42
1.4. FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS.....	45
1.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DM.....	64
1.6. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA	77
1.6.1. Estudios de Utilización de Medicamentos.....	80
1.6.2. Farmacovigilancia	82
1.6.3. Farmacoeconomía	87
2. JUSTIFICACIÓN.....	89
3. OBJETIVOS.....	93
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	97
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	99
4.2. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	99
4.3. BASES METODOLÓGICAS	103
4.4. PROCESADO DE LAS BASES DE DATOS.....	123
4.5. ANÁLISIS DE LA OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS	132
4.6. ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS.....	133
4.7. ANÁLISIS DEL COSTE DE ANTIDIABÉTICOS	144
4.8. ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS DEL USO Y GASTO DE ANTIDIABÉTICOS.....	151
4.9. ANÁLISIS DE NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS.....	154
4.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	168

5. RESULTADOS	173
5.1. ESTUDIO DE LA OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008.....	175
5.1.1. Oferta de subgrupos químicos y principios activos antidiabéticos.....	175
5.1.2. Evolución de la oferta de Antidiabéticos.....	178
5.2. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS DEL USO	191
5.2.1. Evolución de la utilización de Antidiabéticos	191
5.2.2. Utilización atribuible de Antidiabéticos en España. Análisis ABC.	198
5.2.3. Utilización de Antidiabéticos en España por Comunidades Autónomas	208
5.2.4. Variabilidad en la Utilización de Antidiabéticos. Comparación entre Comunidades Autónomas.	218
5.2.5. Prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en España	226
5.2.6. Indicadores de calidad de la prescripción de Antidiabéticos en España. 230	
5.3. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS DEL COSTE.....	235
5.3.1. Evolución del coste de Antidiabéticos.....	235
5.3.2. Coste atribuible de Antidiabéticos en España. Análisis ABC.	243
5.3.3. Coste de Antidiabéticos en España por Comunidades Autónomas	254
5.3.4. Variabilidad en el Coste de Antidiabéticos. Comparación entre Comunidades Autónomas.	264
5.3.5. Coste diario del tratamiento farmacológico de Diabetes Mellitus en España. 272	
5.3.6. Coste de Antidiabéticos según Renta Per Cápita. Comparación entre CC.AA. 282	
5.3.7. Análisis de minimización de costes en la prescripción de Antidiabéticos en España. Periodo 2000-2008.	284
5.3.8. Análisis del gasto en Antidiabéticos respecto al gasto farmacéutico público 285	
5.3.9. Estimación de los costes directos de la DM en España.....	287
5.4. RELACIÓN USO-COSTE DE ANTIDIABÉTICOS. COMPARACIÓN ENTRE COMUNIDADES AUTÓNOMAS.	289

5.5. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUANTITATIVO	291
5.5.1. Evolución de la notificación. Tasa de notificación.....	291
5.5.2. Características generales de las notificaciones	293
5.5.3. Fármacos notificados I: Generalidades	299
5.5.4. Fármacos notificados II: Características del tratamiento farmacológico antidiabético.....	308
5.5.5. Reacciones adversas notificadas I: Clasificación MedDRA.....	314
5.5.6. Reacciones adversas notificadas II: Características.....	316
5.5.7. Valoración de la causalidad	317
5.5.8. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa.....	319
5.6. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUALITATIVO.....	326
5.6.1. Evolución de la notificación de fármacos antidiabéticos.	326
5.6.2. Tasa de notificación de Antidiabéticos y riesgo estimado de reacciones adversas relacionadas.	327
5.6.3. Número de fármacos por notificación. Número de Antidiabéticos por notificación.....	331
5.6.4. Análisis estadístico de la edad de notificación.....	333
5.6.5. Análisis estadístico de CC.AA.-género-gravedad de la notificación	337
5.7. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: GRUPOS DE PACIENTES DIABÉTICOS QUE SUFREN RAMs.	339
5.7.1. GRUPO 1: Notificaciones con Insulina en monoterapia.....	339
5.7.2. GRUPO 2: Notificaciones con AHO en monoterapia.....	341
5.7.3. GRUPO 3: Notificaciones con Insulina/s y principios activos no antidiabéticos.....	343
5.7.4. GRUPO 4: Notificaciones con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. AHO en primera posición	345

5.7.5.	GRUPO 5: Notificaciones con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. Principio activo no antidiabético en primera posición.....	347
5.7.6.	GRUPO 6: Notificaciones con combinaciones de Insulina/s y AHO/s	349
5.8.	ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: DETECCIÓN DE SEÑALES POSITIVAS.....	351
5.8.1.	Señales positivas de insulinas.....	351
5.8.2.	Señales positivas de AHOs.....	353
5.8.3.	Señales positivas de fármacos no antidiabéticos.....	356
5.9.	ANÁLISIS DE CASOS ESPECIALES.....	357
5.9.1.	Análisis de casos mortales.....	357
5.9.2.	Análisis de casos con principios activos repetidos.....	359
5.9.3.	Análisis de casos excluidos del estudio.....	361
5.9.4.	Análisis de valores perdidos.....	362
6.	DISCUSIÓN.....	365
6.1.	OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS.....	367
6.2.	USO DE ANTIDIABÉTICOS.....	387
6.3.	COSTE DE ANTIDIABÉTICOS.....	438
6.4.	ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS DEL USO Y GASTO DE ANTIDIABÉTICOS.....	482
6.5.	NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS.....	486
7.	CONCLUSIONS.....	573
	<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>573</i>
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	579
	ANEXOS.....	613

SUMMARY

BACKGROUND

Diabetes mellitus (DM) is defined as a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia with changes in carbohydrates, fats and proteins metabolism derived from defects in the insulin secretion, in its action, or both. Nowadays, this chronic disease is considered as a pandemic suffered by more than 220 millions of people worldwide. Specifically in Spain, there is an estimated prevalence of diagnosed diabetes of 5.9% among the population over 16 years old.

The two main clinical classes of DM are Type 1 diabetes (resulted from cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency) and Type 2 diabetes (resulted from a progressive insulin secretory defect on the background of insulin resistance).

The aim of diabetes treatment and monitoring should be to reduce blood sugar levels to values close to normal, and includes interventions at different levels: non-pharmacological treatment, pharmacological treatment, and diabetes self-management education.

Non-pharmacological treatment is as important as the pharmacological one. In spite of it, the use of insulin is inevitable in type 1 DM. In type 2 DM, after a first step of diet and exercise, the disease progression requires the inclusion of a drug treatment to control signals, symptoms and complications.

Nowadays, two pharmacological approaches can be used for the treatment of DM: insulins (fast, intermediate, biphasic and long acting) and Oral Hypoglycaemic Agents (enhancers of endogenous insulin sensitivity or secretion/release and inhibitors of gastrointestinal absorption of glucose). Over the last years, new active ingredients and administration systems have been included, as well as certain active ingredients have been withdrawn due to toxicity or adverse drug reactions. Because of these

changes, it is very interesting to analyze the supply, prescription, cost and suspected adverse reactions related to pharmacological antidiabetic treatments.

To learn more about the use of these drugs and the adequate management to achieve the maximum drug benefit with the minimum risk, pharmacoepidemiological approaches are applied. In the case of DM, Drug Utilization and Pharmacovigilance Studies are particularly important.

In Spain, Antidiabetic Utilization Studies have been conducted on very specific populations making it difficult to compare with other countries or in periods not concurrent with national safety studies. These last ones are mostly clinical trials and observational studies of specific subgroups or active ingredients, usually novel, with few studies on spontaneous reports. Because of these facts, a global analysis of the use and safety of Antidiabetic drugs is requested.

AIM

To analyze the trends in use and safety of Antidiabetic drugs in Spain during the period 2000-2008, from a regional, national and international approach.

MATERIAL

Use and cost information is obtained from prescriptions of pharmacological treatment for DM charged to the National Health System during the 2000-2008 period and collected in the national database of the Spanish Agency of Medicines (ALHAQUEM). Information of Medicines supply is extracted from the Catalogues of Medicinal Products published by the General Council of Spanish Official Colleges of Pharmacists. Population of all the Autonomous Regions and Spain are included into assessments. Changes in the inflation rate are considered for the normalization of the economic analysis.

Information of spontaneous ADR related to Antidiabetic drugs (SADRs-ADB), including any treatment of A10A 'Insulin and analogues' and/or A10B 'Oral Hypoglycemic Agents', collected during the same 2000-2008 period, was obtained from the Spanish spontaneous ADRs reporting database (FEDRA® 2.0). International terminology on Pharmacovigilance -Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-, definition of severity according to European Union criterion and SADR causality assessment defined by Karch-Lasagna algorithm modified by Naranjo et al. are followed in the database and maintained into the analysis.

METHODS

The international methodology has been applied for the analysis: all drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification/Defined Daily Dose (ATC/DDD) index. We included in the analysis A10A Insulins and analogues and A10B Oral hypoglycaemic agents (OHAs).

Drug Utilization Study

We carry out a quanti-qualitative analysis. We calculate international health indicators -Defined Daily Dose/1,000 inhabitants/day 'DID', Cost/1,000 inhabitants/day 'CID', Daily Treatment Cost 'DTC'- and attributable percentages -ABC analysis- for each pharmacological group, subgroup and antidiabetic active ingredient. We also apply different statistical techniques (linear regression, T-student test and correlation) for identifying trends and assessing differences in the consumption and cost of antidiabetic medication ($p < 0.05$ was considered significant) at regional and national level.

Additionally, we performed complementary analysis as estimation of DM prevalence (Autonomous Regions and Spain) and Prescription Quality Indicators into

the utilization analysis; Cost-Minimization Analysis and Cost/1,000 Inhabitants/Income per Capita analysis -CIIC- into the economic study; use-cost correlation for Autonomous regions along the period, and estimation of DM direct costs in Spain - following International Diabetes Federation Metodology-.

Pharmacovigilance study

For quantitative analysis, we applied descriptive statistical methodology (frequencies, multiple response analysis and attributable percentages in nominal variables, and mean and standard deviation in continuous variables) for the analysis of general characteristics, drugs, ADRs and causal assessment of SADR-ADB. For qualitative analysis, we performed a risk estimation of ADR-ADB, variance analysis (Levene test, F-test, and two samples Kolmogorov-Smirnov-test; $p < 0.05$ considered significant) for studying the age data variance, and Multiple Correspondence Analysis for identifying correlations among qualitative variables gender/Autonomous region/severity of SADR-ADB.

Furthermore, we have applied two data mining models. One of them for obtaining patient profiles on potential risk of suffering an ADR-ADB by web graph analysis and clustering model of Kohonen networks; and the other one for detecting drug-ADR signals by the international methodology of Bayesian Confidence Propagation Neural Network –BCPNN- and extended to the multiple comparison setting (False discovery rate < 0.05).

Data analysis was performed using IBM PASW® Statistics 18; Clementine® SPSS v12.0, R® v2.13.2 and PhViD® v1.0.3.

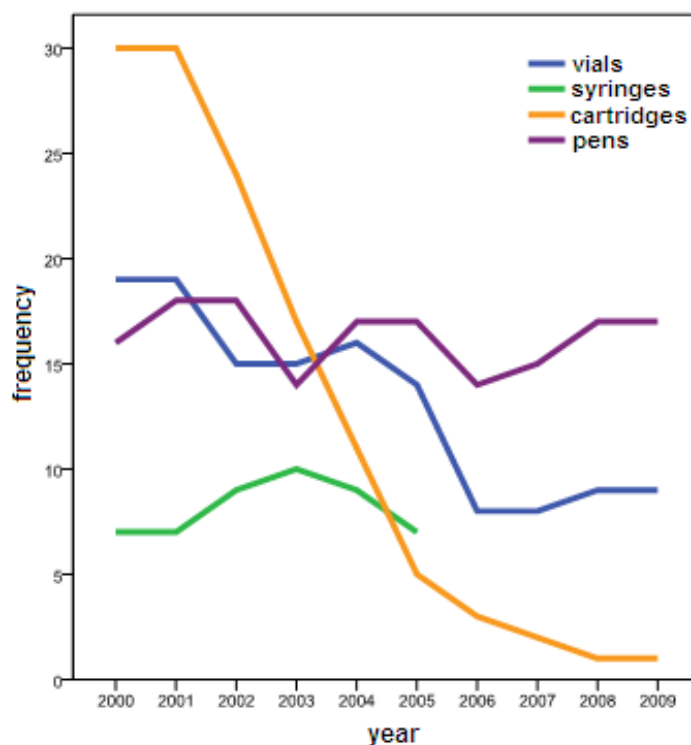
RESULTS

Supply of Antidiabetic drugs

The supply of antidiabetic drugs is influenced by different factors. The decisions adopted by the Ministry of Health for drug regulation –evaluation, authorization and registration- are crucial to the supply of drugs in Spain. Moreover, decisions of business and security strategies by pharmaceutical companies are another significant factor. Finally, and not least important, the treatment recommendations for diabetic patients –derived from large international studies-, pose new therapeutic approaches which achieve requires changes in antidiabetic supply.

Antidiabetic supply has been characterized by the inclusion of insulin analogues made in new administration systems (see Figure 1) and Oral Hypoglycaemic Agents with novel mechanisms of action.

Figure 1. Evolution of the supply of insulin administration systems

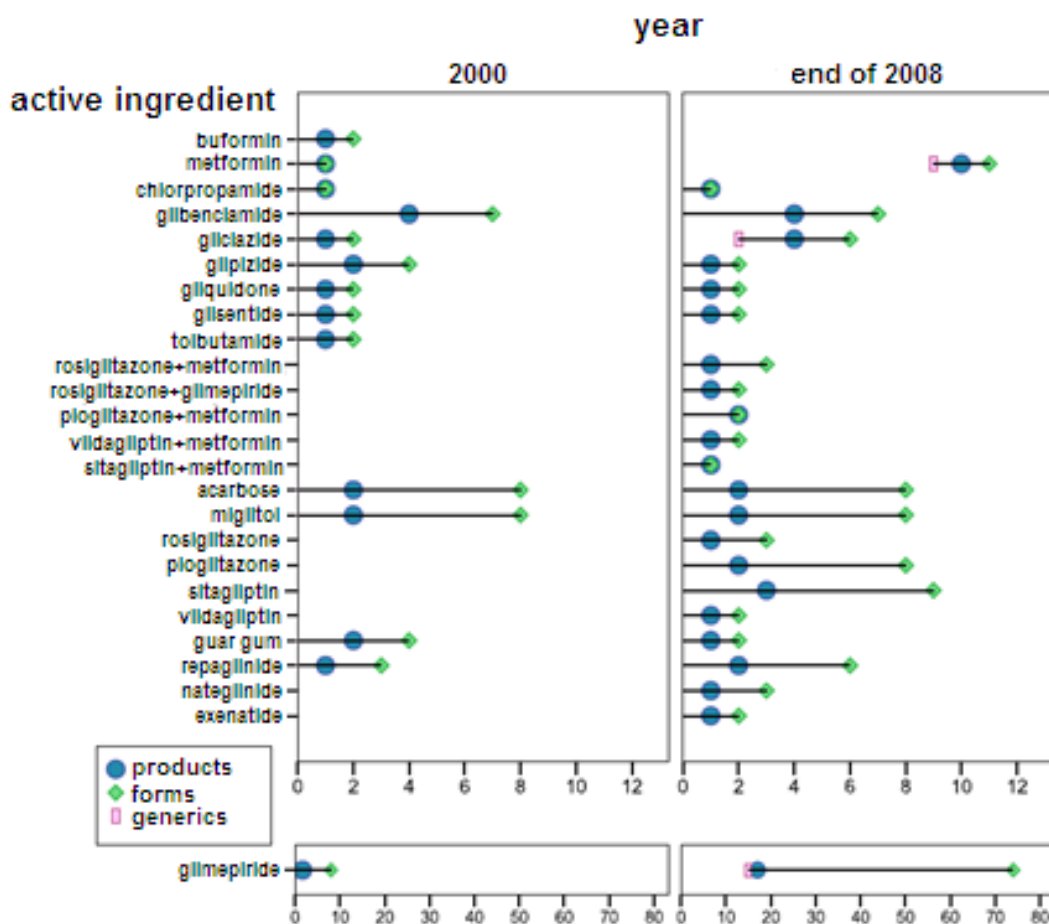


Deeply analyzing the data, we observed that the keystones of the period were:

- 1) the reduction in the number of insulin forms administered in cartridges, mainly affecting the biphasic insulin;
- 2) the withdrawal of insulins in syringes in almost all chemical subgroups –excepted long-acting insulins that do not present-;
- 3) the influence of the insulin concentration change in 2001, with higher relevance for intermediate- and long-acting insulins administered in vials;
- 4) the short sale of inhaled insulin,
- 5) the massive inclusion of generic products of metformin and glimepiride;
- 6) the authorization of DPP-4 Inhibitors with a fast expansion of commercialized forms.

(see Figure 2).

Figure 2. Evolution of OHAs supply



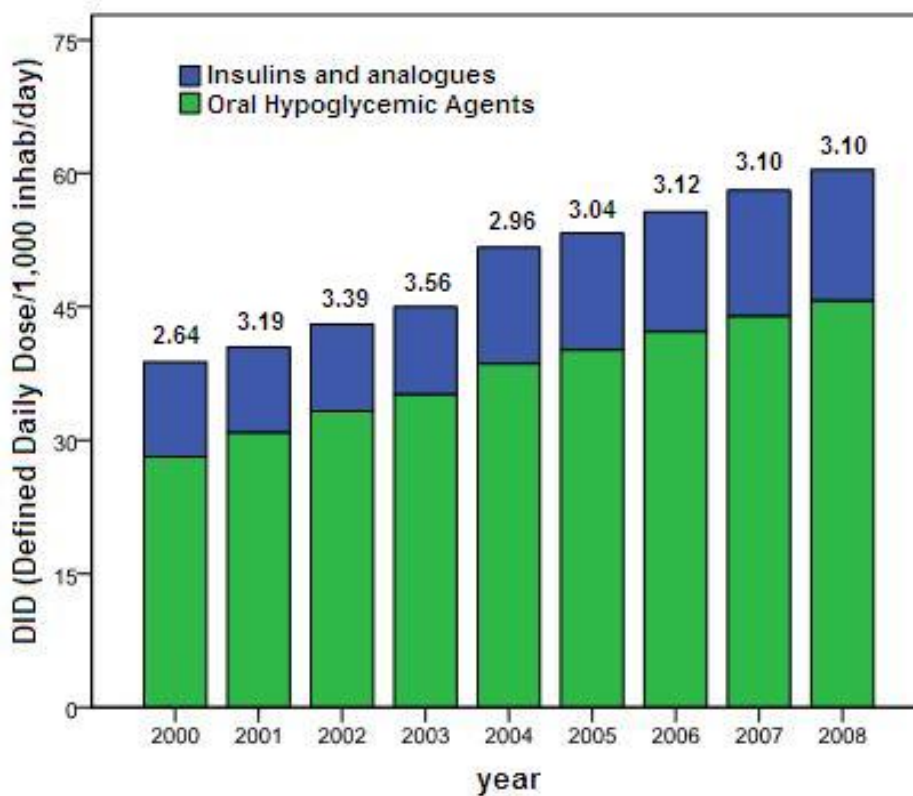
The decrease in the number of pharmaceutical forms and products into the Antidiabetic supply from 2004 to 2006 was due to insulins and analogues, especially regular insulin (fast), isophane insulin (intermediate) and the biphasic combination between them.

In contrast, the increase in Antidiabetic forms at the end of the period is due to OHAs, primarily sulfonylureas, also responsible for the raise in the number of generic products and active ingredients between 2006 and 2007. The growth in the number of active ingredients is because, at the end of the period, of OHAs combinations, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues (exenatide).

Nevertheless, the therapeutic progress has been limited. All therapeutic developments included into OHAs since 2005 would be classified in Category 1 equivalent to 'not a therapeutic advance' or 'nothing new'. Information on the safety profile of these OHAs is the most controversial point, because it comes from clinical trials limited both in time and number of treated patients. Moreover, the OHAs active ingredients included in the supply from the end of the studied period to date (liraglutide, saxagliptin and glimepiride+pioglitazone) are also considered as Category 1.

Utilization of Antidiabetic drugs. Quantitative analysis

The relative proportions of the use of OHAs/Insulins barely changed in Spain during the period, and neither they have changed worldwide. In our country, OHAs use has been, on average, three times that of insulins (see Figure 3), in line with other European countries.

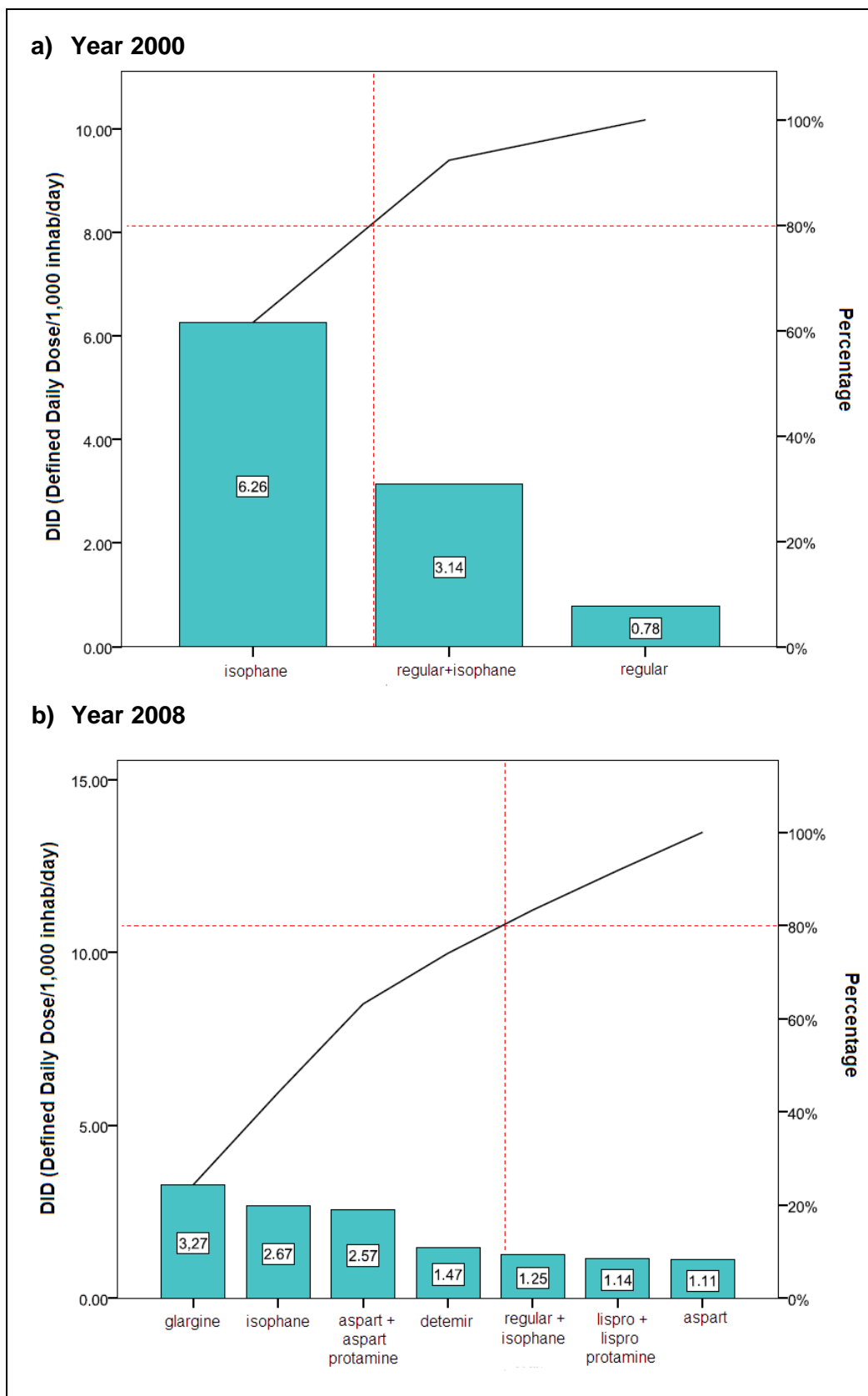
Figure 3. Evolution of Antidiabetic Utilization (DID) during the period 2000-2008

Spain has a consumption 14% higher than average consumption among OECD countries for the period 2000-2007, and is ranked sixth behind European countries as Germany, Finland, Netherlands, Greece and Hungary.

Comparing European countries, there were differences between 2000 and 2003. For this last year, Denmark presented the lowest (28 DID) and Finland the largest value (58 DID). Spain, to our knowledge, would be in an intermediate position with 45 DID.

Antidiabetic consumption has increased by 5.3% due to the use of OHAs. These last ones augmented by 5.8%, and is close to international global annual data. In contrast, values of insulin are 3.5% in Spain, above of the global 6.5%, and showing a different pattern of insulin use.

Figure 4. Attributable use and ABC diagram for active ingredients of Insulins.



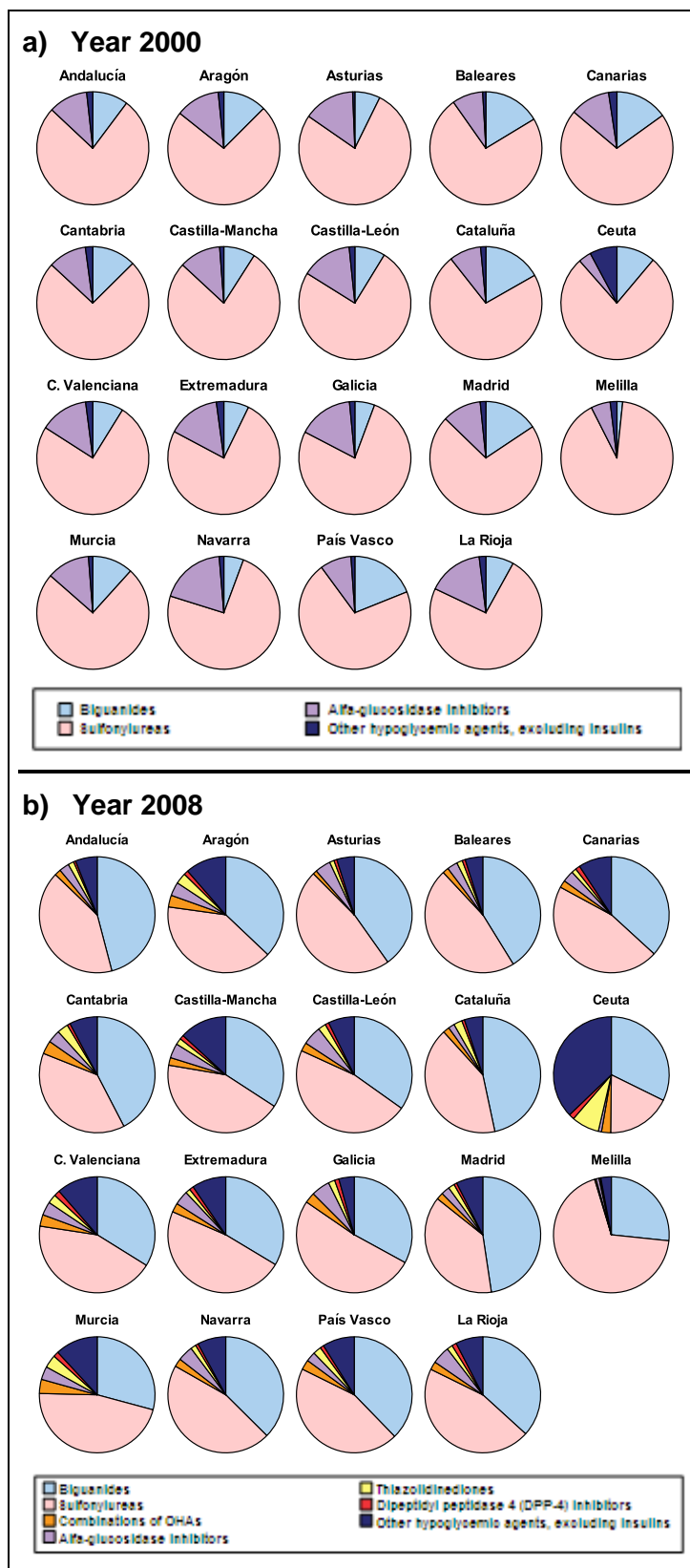
Overall, the progressive rise in the use of Antidiabetic drugs -especially OHAs- is considered, fundamentally, as a derivation of the growing of Diabetes prevalence and the implementation of intensive treatments.

Regarding insulin active ingredients, isophane insulin accounts for almost 60% of the attributable use in 2000. In contrast, there are five active ingredients integrating the most widely used class in 2008, and three of them are insulin analogues (see Figure 4). No presence of fast-acting insulin into the main class. Essentially, more active ingredients are required (almost half, 43.7%) to cover 80% of consumption of insulin (76.1%). In spite of the high consumption of insulin analogues observed in our results, their use as first-line treatment in patients who require insulin, both fast and long-acting, is not justified given the lack of superiority in efficacy and the need to establish the safety and long-term benefits of these.

The use of biphasic insulins, sulfonylureas and glinides varies greatly among regions. In fact, biphasic insulins experienced a high dispersion among the regions, with the lowest use before 2004, but becoming one of the most used insulin thereafter. It would seem that an increase in the use of an insulin chemical subgroup produces more dispersion among regions with higher use of insulin. Even so, the dispersion values remain higher for the intermediate acting insulin in the first part of the period.

Biguanides do not exceed sulfonylureas use at the end of the period. If we perform this analysis by regions, it is noted that Madrid and Ceuta consume more biguanides since 2007, and Andalucía, Cantabria and Cataluña since 2008 (see Figure 5). This is an example of what regions more readily adopt international recommendations and which in 2008 are still far of these objectives, as Galicia with 51.6% of sulfonylureas, and Melilla with 68.7%. Within the subgroup A10BX, Ceuta is the only high outlier.

Figure 5. Attributable use of OHA chemical subgroups by Autonomous region.

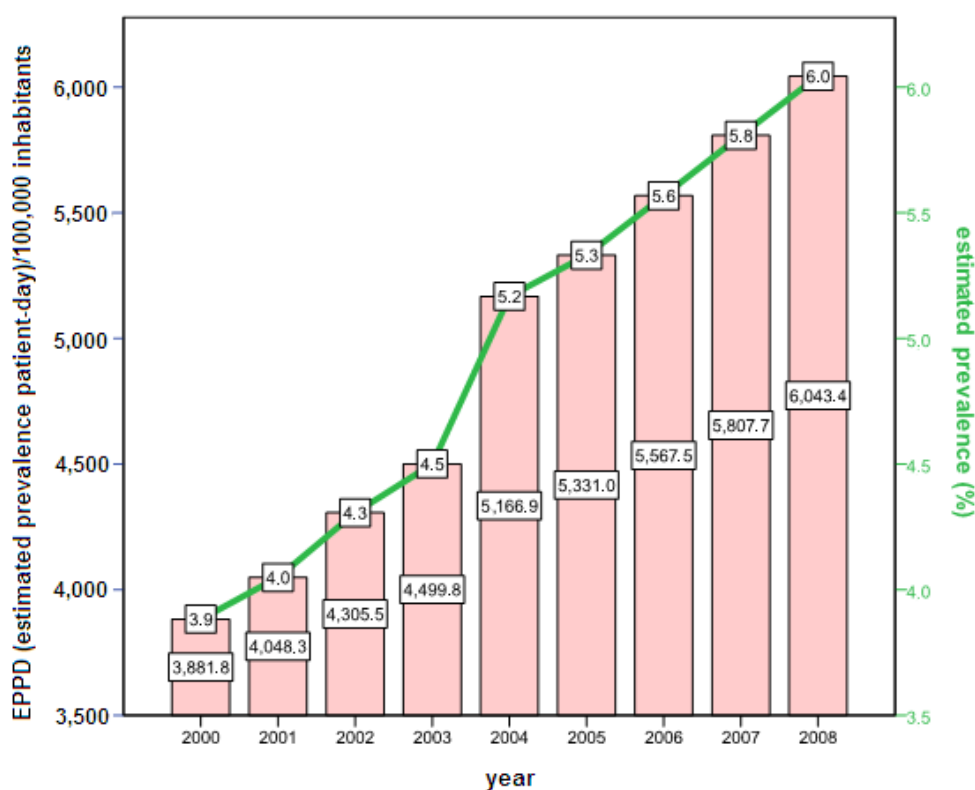


Utilization of Antidiabetic drugs. Qualitative analysis

By the year 2000, our result of estimated prevalence of DM in Spain -3.9%-was over the worldwide value -2,8%- (see Gráfico 36).

The estimated prevalence of DM in Spain has reached 6% in 2008. The largest increases have occurred in Melilla, Extremadura and Canary Islands.

Figure 6. Evolution of Estimated prevalence patient-day per 100,000 inhabitants and estimated prevalence of Diabetes Mellitus treated with drugs, 2000-2008



Furthermore, studies conducted within the period 2000-2008, show that 96% of DM cases produced in Spain, are type 2 DM. This information is useful to try to understand the difference between DM1 and DM2 distribution in northern and southern European countries, and thus, their diverse use of Antidiabetics. For example, prevalence of DM in Denmark and Spain is the same for 2007 (7.5%), but we observed differences in insulin use and the total use of Antidiabetics. One of the most plausible

explanations is the existence of a higher prevalence of DM1 in northern countries and a higher prevalence of DM2 in the southern ones. That is, countries with higher prevalence of DM1 consume fewer drugs than those with higher prevalence of DM2 (most recently receiving combined treatments of 2-3 OHAs as the disease progresses).

The Antidiabetic prescription quality has a positive balance. Inclusion and increase of prescriptions for generic products has been a strategy used to promote rational use of drugs with observable and effective results during our study period (see Table 1). Its value has improved markedly since the implementation of specific regulation (Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios).

Table 1. Indicator of generics (packages of generics / total packages of Antidiabetics)

packages (10 ⁶)	year								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Generic	0	<0.1	0.3	0.2	0.6	1.1	2.8	4.8	7.0
Trademark	17.5	16.0	16.9	18.4	21.7	23.0	23.4	23.7	24.4
Total	17.5	16.0	17.2	18.6	22.3	24.1	26.2	28.5	31.4
Indicator (%)	0	0.1	1.7	1.0	2.7	4.6	10.6	16.9	22.4

Metformin is a relevant case of the period. Its strongly growth has been promoted by many international recommendations for use, evolving from a complement of sulfonylureas to be the first-line choice in obese type 2 DM patients, and then, optionally together with changes in lifestyles in any patient with a DM2 diagnosis.

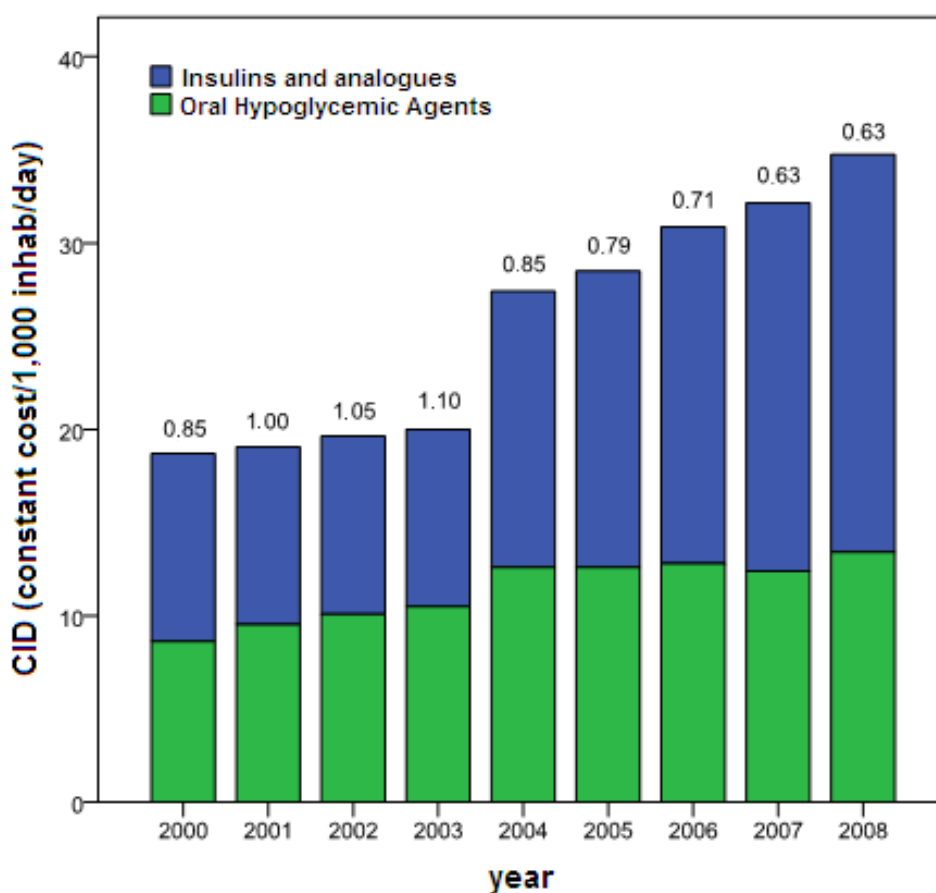
Table 2. Indicator of metformin (DID metformina / DID OHAs)

packages (10 ³)	year								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerator	3.1	4.3	5.8	7.3	9.4	11.3	13.4	15.7	18.2
Denominator	28.2	30.8	33.2	35.1	38.6	40.1	42.2	43.9	45.7
Indicator (%)	11.0	13.9	17.3	20.8	24.3	28.0	31.7	35.6	39.9

Cost of Antidiabetic drugs. Quantitative analysis

The higher expense in insulin than in OHAs can be observed in Spain (see Figure 7), and in other national and European studies over time. Antidiabetic spending has increased by 112%, with a disproportionate share of insulin respect to its use.

Figure 7. Evolution of Antidiabetic Cost (CID) during the period 2000-2008



The complexity of cost comparisons among countries and the scarcity of studies at European level on the evolution and current trends in Diabetes cost from Primary Care data, make somewhat difficult the international analysis of our data.

For example, we estimate that the current cost per antidiabetic-treated patient in Spain is 171.94€ in 2004, differing from Germany where this expenditure by 70.4% from 1994 to 2004, reaching 244€ in 2004.

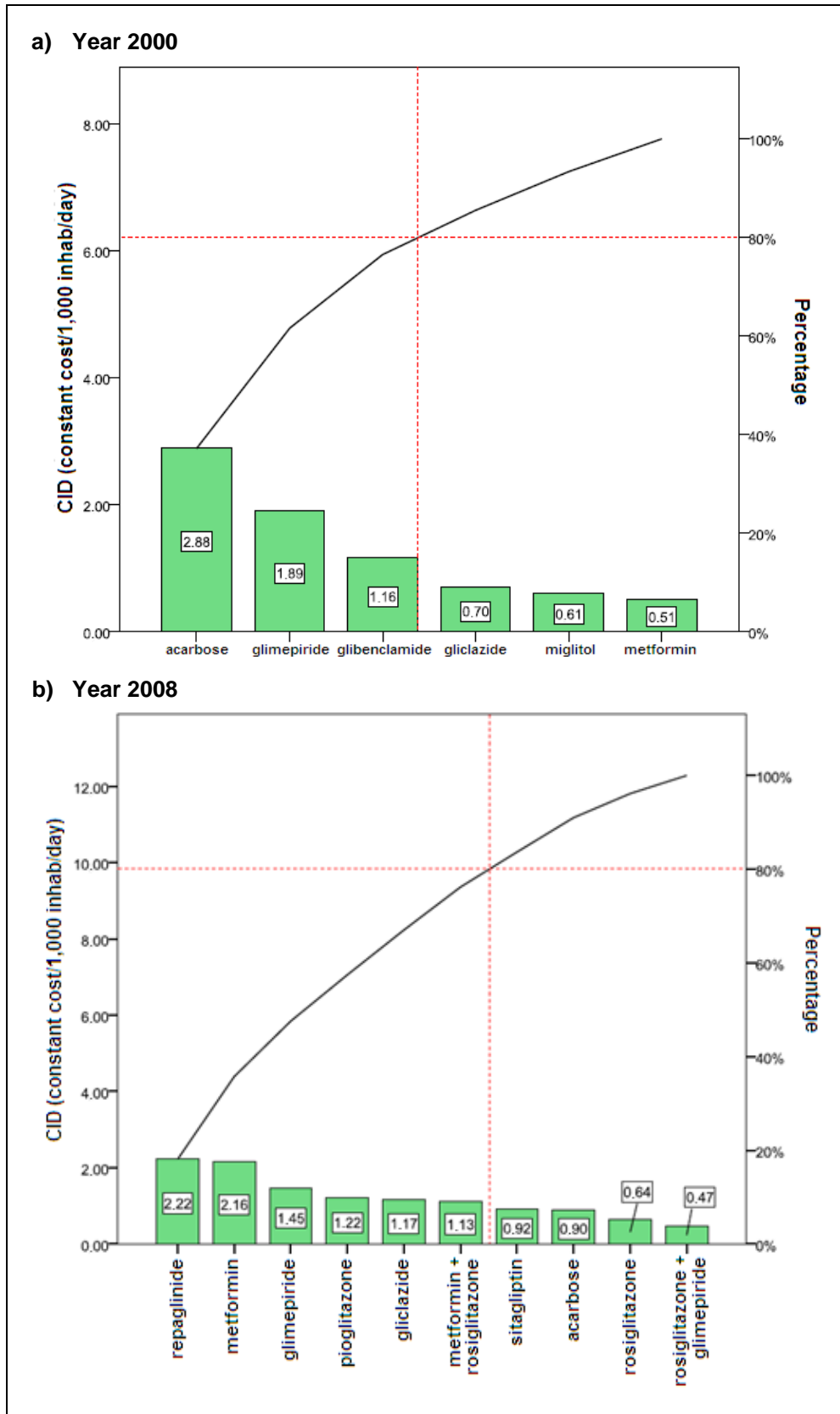
These data are consistent with those obtained in studies of DM2 costs, even, if we break down the values following the pharmaceutical subgroup. In fact, our insulin results (67€/DM2 patient in 2000) agree with the results for Spain in those studies, and locate Spain is in an intermediate position below the European cost average (83€/DM2 patient in 2000). In OHAs, our data for 2000 is slightly lower (58€/DM2 patient) than the estimated one, but, anyway, Spain remains in an intermediate position, below the European average (103€/DM2 patient).

A striking result of our study was that the biphasic-acting insulins surpass before in cost (year 2004) than in use (year 2005) to intermediate-acting insulins. This finding implies that the change in use trends among both subgroups has been an increase in the cost of insulin treatment. That is, the excess cost resulting from the use of biphasic insulin is related to its administration system in pre-filled pen. Also, higher costs in biphasic and long-acting insulin increased the variability among regions.

In Spain, there is high attributable cost for sulfonylureas (20%) and for Other OHAs (23.5%), and lesser for biguanides (5.0%) (see Figure 8). The OHAs attributable cost has been reduced over time, going from 46.1% in 2000 to 38.6% in 2008.

In neighboring countries are various data, but, in general, OHAs generate much less attributable cost than insulins. The differences are shown in the share of OHAs expenditure among subgroups, with higher percentages for biguanides, glitazones or glinides in other European countries. But all concert in a high spending on glitazones, even -according to our results- exceeding in Spain that of metformin in 2004.

Figure 8. Attributable cost and ABC diagram for active ingredients of OHAs.



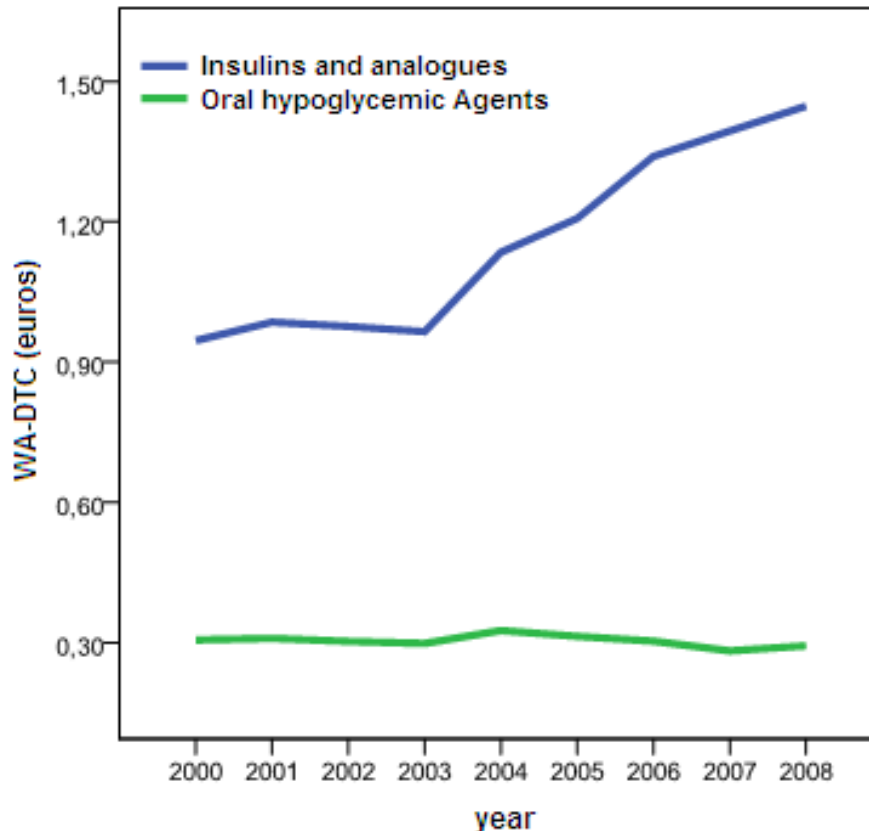
There is a trend towards prescribing newly marketed antidiabetic drugs in Spain, which implies an increase in related costs. Any expenditure control policy aimed at the new long-acting insulin analogues glargina and detemir, or at the biphasic-acting insulin aspart+aspart protamine could generate significant effects.

In OHAs, the intervention, if done, should be primarily leaded to repaglinide, and to a lesser degree to pioglitazone and gliclazide.

Cost of Antidiabetic drugs. Qualitative analysis

The insulin DTC increased by 0.5€ while the OHA DTC decreased by 0.02€ (see Figure 9). The cheapest treatments at the end of the period are for regular insulin (0.97€/day) and glibenclamide (0.08€/day).

Figure 9. Evolution of weighted average of Daily Treatment Cost (WA-DTC) in Diabetes Mellitus treated with drugs, 2000-2008.



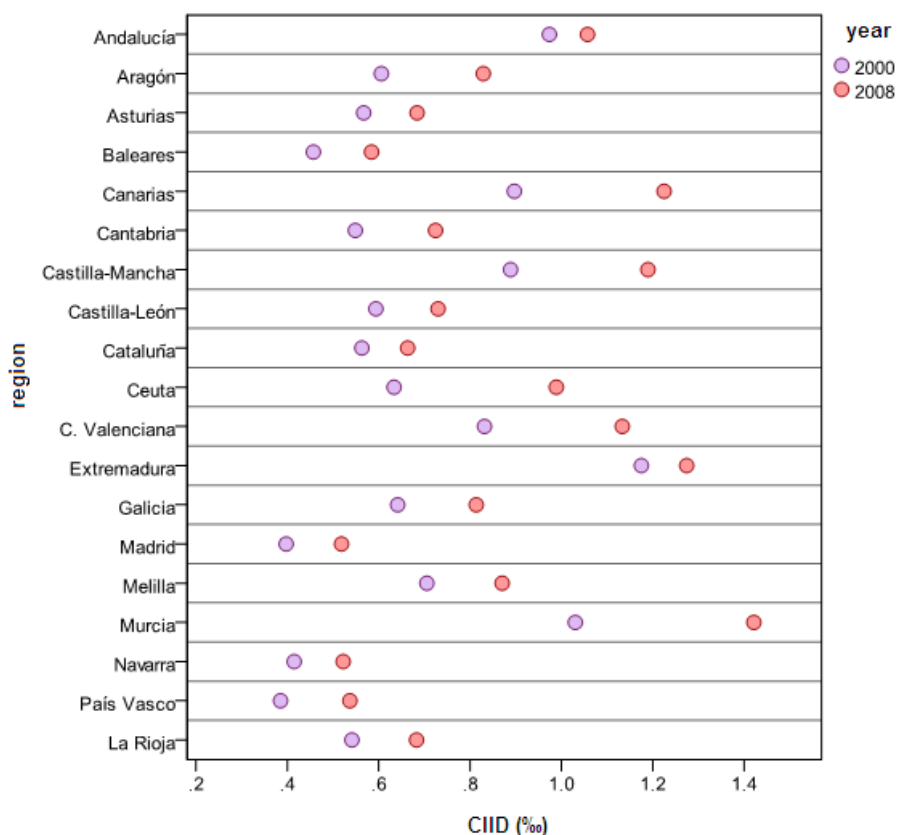
We have only observed reductions in insulin DTCs during the period to those in with an increase in use more than in costs, or with an evolution to its withdrawal from the market. Our OHA DTC for exenatide, sitagliptin and rosiglitazone coincide within the ranges established in other studies.

In Spain, the price of medications are among the cheapest in Europe and are rarely updated. This situation produces a wide difference in drug prices between Spain and the rest of Europe, greater in older drugs than in the new ones. On the other hand and despite the new active ingredient costs, the increase in the OHAs expenditure has been shown to come from the rise in use of older and more economic active ingredients (metformin, glimepiride), and the marketing and growing use of generics of the same.

During the study period, the greatest raises of Antidiabetic CIIC occurred in Ceuta, País Vasco, Murcia and Comunidad Valenciana. At the other extreme, the regions with little increase in CIIC are Andalucía and Extremadura due to their original baselines were higher (see Figure 10).

If we analyze the differences among regions, there was a higher relative expenditure in Antidiabetic drugs in Extremadura and Murcia, both in 2000 and 2008. Instead, regions with less relative expenditure were País Vasco (2000), Navarra (2008) and Madrid (2000 and 2008). These results are consistent with the observations of a greater control of DM in regions such as Madrid or Navarra in some studies. We propose that the assessment of drug CIIC can be a useful tool for the analysis of cost differences among regions, and a threshold of 0.6‰ could be an adequate estimator of an suitable DM control.

Figure 10. Evolution of Antidiabetic constant cost/inhabitant/Income per capita (CIIC) (‰) by Autonomous region.



If during the period, the lowest-price equivalents of medicinal products had been dispensed, it would have produced a potential saving of 222 million €. The greatest savings in the years 2003-2004 would have occurred through the isophane insulin (16.8 million €) and regular+isophane insulin (7.7 million €). In OHAs, the largest savings would have been observed in 2000 considering the cheapest forms of glibenclamide (8.1 million €) and acarbose (7.6 million €), data confirmed by other studies.

In Spain, the costs of DM treatment and its complications have not changed so much, but the cost of diabetic patients care has significantly augmented during the period. The annual DM cost per patient reached 1,922€ in 2008, and the annual care cost per patient -adjusted by inflation- has risen by 44.2% during the period.

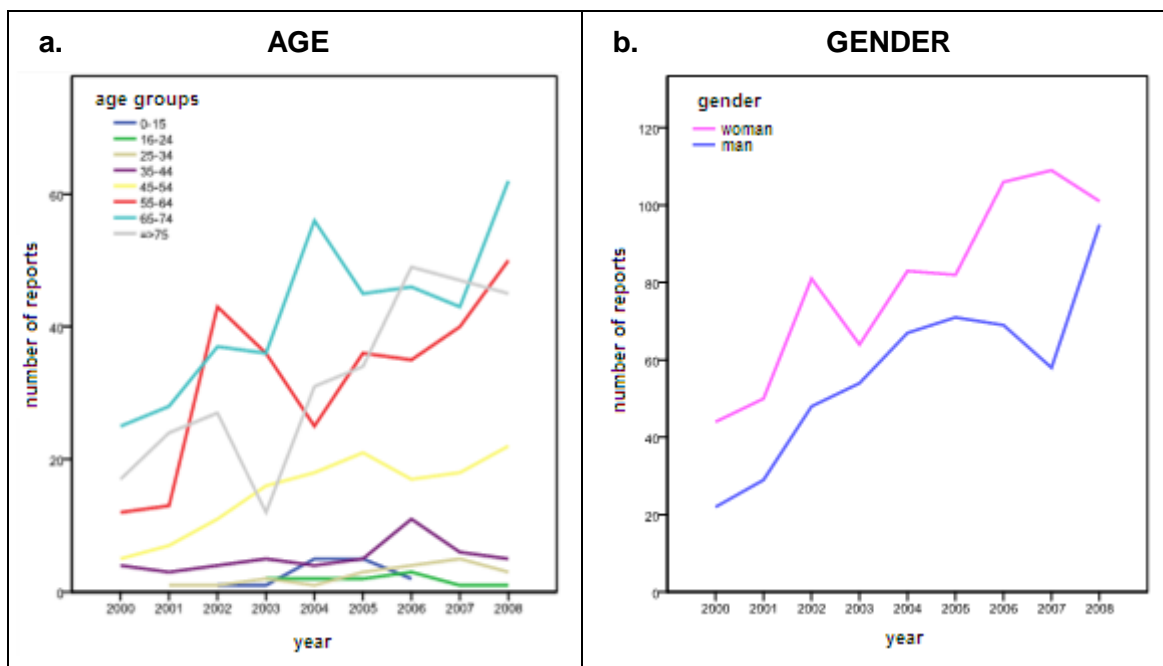
Spontaneous ADR related to Antidiabetic drugs. Quantitative analysis

The number of SADR-ADB reports has increased by 197% during the study period. This rise is also observed in ADRs reports registered in FEDRA database, reflecting both the improved activity of the regional pharmacovigilance centers, and the higher involvement of pharmaceutical companies supported by new European regulations.

The decrease in the number of SADR-ADB reports among patients between 65 and 74 years old occurred from 2005 to 2007 (see Figure 11), presents similarities with the population figures.

It is known that women often have more ADR than men. In case of SADR-ADB reports are also more frequent in women (58%), in concordance with FEDRA general data. The mean age of SADR-ADB is 64.7 years, being closer to the mean age of diabetic patients in women than in men.

Figure 11. Evolution of population characteristics in SADR-ADB: Age and gender.

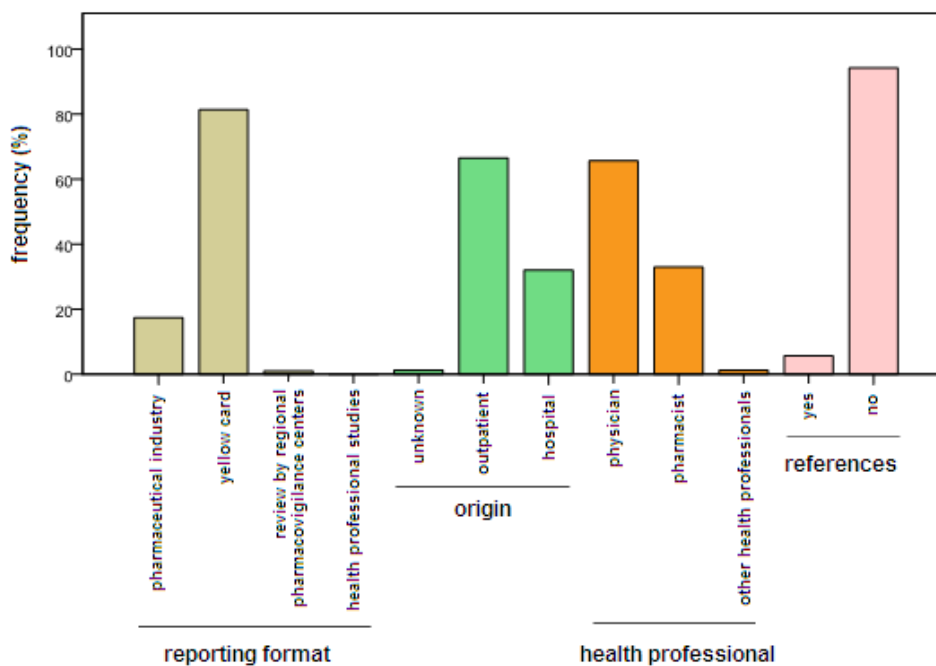


One third of the reports are considered severe. There is a strong increase of severe cases, almost reaching the non-severe ones at the end of the period. However, for general ADRs the crossing has been observed between 2007 and 2008. Non-severe cases increased by 91.1% during the period, while severe by 790%.

In our study there are higher proportions of reports made by Yellow Card (81.4%) and by pharmaceutical industry (17.4%) than in general FEDRA data for the same period. The main changes from previous reporting periods are the lowest share of studies and the greater involvement of the pharmaceutical industry.

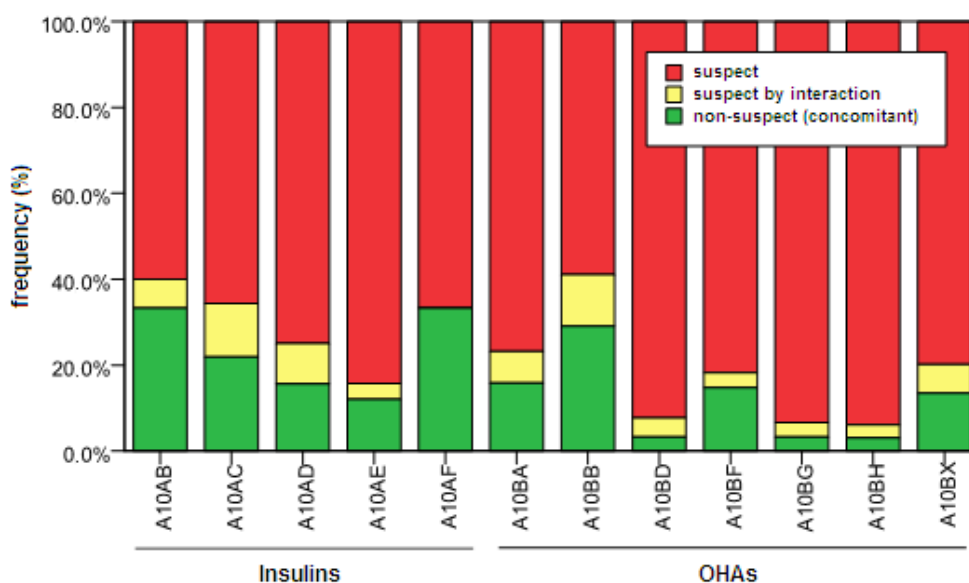
Regarding the professionals who performed the reports, most of them are physicians (65.7%), and a one third part are pharmacists (33.0%) -a higher value than in general reports- (see Figure 12). There is a decreasing trend of pharmacist reports in SADR-ADB, perhaps, due to the rise of severe reports during the period and, therefore, their reporting from hospitals.

Figure 12. Primary sources of reports of SADR-ADB. Global values, 2000-2008.



We have found that almost a half of reported drugs in SADR-ADB are antidiabetics (48.5%) (see Figure 13). Also, there is a greater number of non-suspect drugs (47.8%) than suspect (44.4%), contrasting with the general ADR data of previous periods where the last ones are almost two time more frequent than non-suspected ones.

Figure 13. Frequency of Antidiabetic chemical subgroup reports by suspicion to generate ADRs.



Moreover, only 5.7% of reported drugs are generics. This is a factor to consider in future studies, in order to observe its evolution, since generic antidiabetics were included during these years.

Among the 12 non-antidiabetic therapeutic subgroups more reported in SADR-ADB, there are the 8 subgroups more used by diabetic patients (A02, B01, C09, C10, M1, N02, N05 and N06).

The predominant ADRs (Preferred Term MedDRA) are diarrhea, hypoglycemia, abdominal pain and lactic acidosis; and the most common active ingredients (ATC 5

level) are metformin and glibenclamide. Among non-antidiabetic drugs, the most common are acetylsalicylic acid, enalapril and hydrochlorothiazide.

Regarding regions, Cataluña stands out as the only region with higher number of severe cases than non-severe ones among the SADR-ADB, and Galicia presented the highest reporting rate of severe reactions for the period (3 severe reports per million of inhabitants).

The pronounced geographic pattern observed for the final causality assessment (see Figure 14), responds to neither the antidiabetic use pattern nor the regional reporting rates of SADR-ADB. We consider that there should be a slightly different assessment of some of the evaluation criteria by northeastern regions in Spain.

Figure 14. Causal assessment of SADR-ADB predominant by region. Global values, 2000-2008.



Spontaneous ADR related to Antidiabetic drugs. Qualitative analysis

The average estimated risk of SADR-ADB is 6.3 ADR/100,000 inhabitants/year, being 4.1 for insulins and 7.2 for OHAs (see Figure 15 and Figure 16). As we commented above, OHAs use is three times insulin use, so the increased risk of OHAs is amply justified.

The higher estimated risk observed for insulins, from 2003 to 2004, is consistent with observed changes in the use of these active ingredients mainly due to changing in diagnostic criteria by the American Diabetes Association and the establishment of insulin intensive treatments.

Figure 15. Evolution of reporting numbers of SADR-ADB.

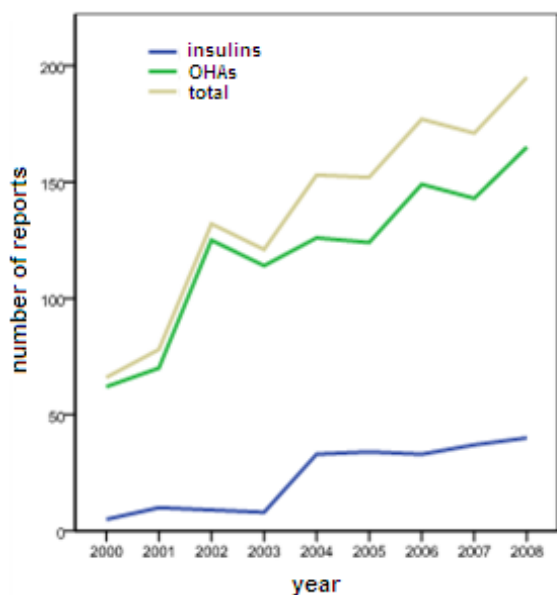
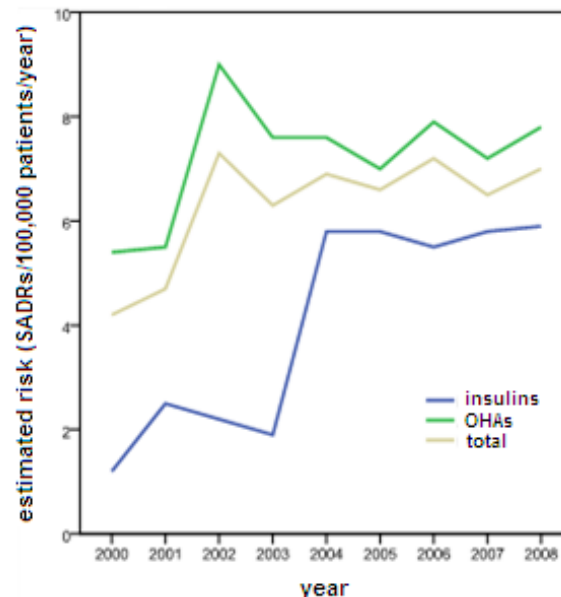


Figure 16. Evolution of estimated risk of ADRs-ADB.



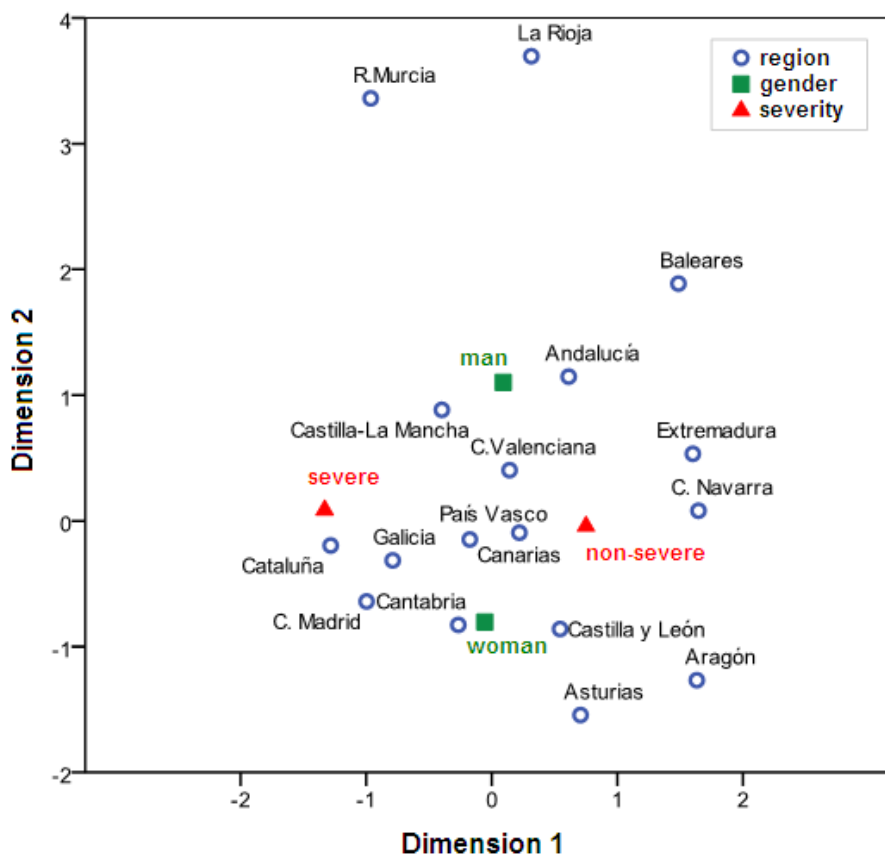
For insulin glargine and lispro+lispro protamine, it holds the epidemiological situation named Weber phenomenon (the highest peak of report during the first 5 years post-marketing of a drug is produced in the second year), widely observed in other therapeutic subgroups.

Apparently, it would seem that metformin, being the active ingredient most reported, is the one with more estimated risk. Instead recently included pioglitazone and nateglinide have the highest estimated risk values for 2002 (520 ADRs/100,000 patients and 191 ADRs/100,000 patients, respectively), and mainly due to their minority use.

The mean age of report varies by gender, Autonomous region and severity of the report, being the latter two ones important variables in the distribution of cases. According to our analysis, the mean age of reporting SADR-ADB is significantly higher in women, in Castilla-Leon and Galicia regions, and in cases reported as severe.

In our study, we observe different behavior for Murcia and La Rioja regions (see Figure 17), characterized by severe ADR-ADB occurred primarily in men, disagreeing with general ADR data.

Figure 17. Region-gender-severity analysis of the SADR-ADB reports.



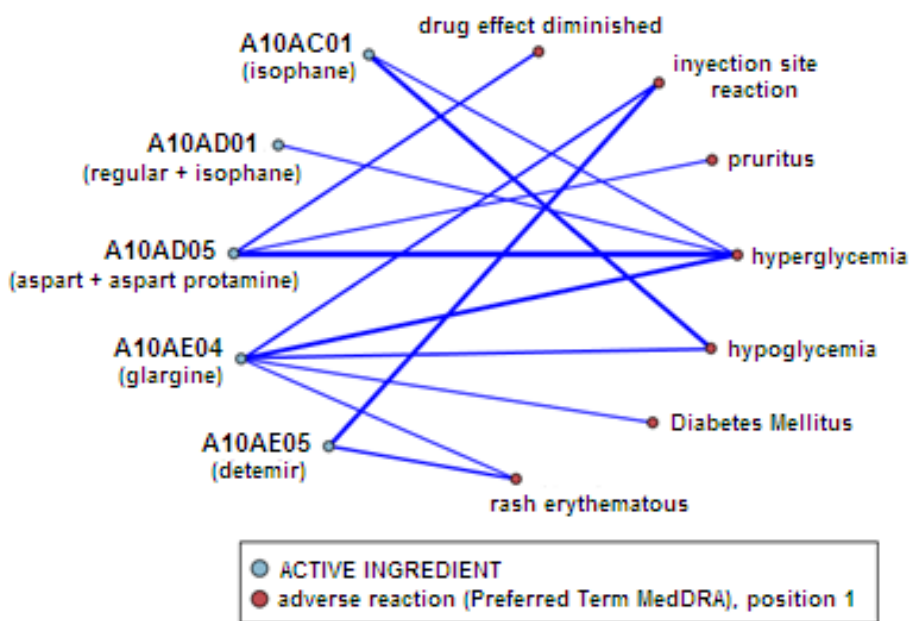
Therefore, it appears to be a specific pattern presented in diabetic patients. Likewise, there are similar profiles, in terms of gender and severity, among regions geographically distant (Navarra-Extremadura, País Vasco-Canarias, Madrid-Galicia). This leads us to hypothesize about the presence of some factor that responds to such groups, since neither age or antidiabetic treatment can explain it.

Spontaneous ADR related to Antidiabetic drugs. Patient profiles.

The most characteristic patterns are non-fatal severe metabolic disorders caused by insulin glargine in women aged 75 or more in Cataluña; and non-serious gastrointestinal disorders caused by metformin in women aged between 65 and 74 in Aragón.

The stronger relationship observed in patients only treated with insulin is aspart+aspart protamine and hyperglycemia (see Figure 18). According to the literature, hyperglycemia is not regarded as ADR, but effect derived from the interaction between insulin and other drugs.

Figure 18. Web graph for SADR-ADB: Monotherapy with insulin.



Other important links are detemir with injection site reaction and glargine with hyperglycemia, also reflected in Profile 1.1 and 1.3, respectively. Both profiles are characterized by occur in women during the second half of the study period and with long-acting insulins reported as suspect.

Among OHAs, the main observations are related to metformin and sulfonylureas because of their frequency of occurrence. The 44% of cases with metformin associated with diarrhea occurred in monotherapy and the characteristics are consistent with the profile 2.3 (see Table 3 below). This is a well-known ADR to metformin, it is dose dependent with use specifications contained in its data fact sheet.

Table 3. Profile of diabetic patients suffering SADR-ADB. Group 2: Reports with OHAs monotherapy.

PROFILE 2.3				
REPORT DATA				
388 reports x=2, y=0	Gender:	woman -> 55,41%	Severity:	no -> 100%
	Age (years):	65 to 74 -> 32,99%	Mortal:	-
	region:	Aragon -> 22,68%		
	Year:	2008 -> 16,24%		
ACTIVE INGREDIENTS (AIs)				
AI1	ATC 4:	A10BA -> 46,13%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 45,88%		
	Suspicion:	suspect -> 99,74%		
	Therapeutic indication:	Diabetes mellitus -> 66,49%		
ADVERSE REACTIONS (ADRs)				
ADR2	SOC	Gastrointestinal disorders -> 50,6%		
ADR3	SOC	Gastrointestinal disorders -> 49,25%		
ADR4	SOC	Gastrointestinal disorders -> 50%		
	Hlt	Diarrhea (excl infectious) -> 16,67%		
ADR5	SOC	Cardiac disorders, Gastrointestinal disorders -> 50%		
	Hlt	Nausea and vomiting symptoms, Cardiac signs and symptoms NEC -> 50%		
	Pt	Palpitations, Vomiting -> 50%		
CAUSAL RELATIONSHIP - Karch y Lasagna Algorithm:			5-8 probable -> 70,36%	

SOC, System Organ Class; Hlt, High level term; Pt, Preferred Term; NEC, Not Elsewhere Classified

According to the methodological approach applied, the profiles obtained for polytherapy-treated patients present less specificity and complex interpretations.

Spontaneous ADR related to Antidiabetic drugs. Positive ADR signals

Positive insulin ADR signals with higher relative risk are hyperglycemia by insulin glargine and aspart+aspart protamine, and injection site reaction by insulin detemir.

We have obtained lower risk of hypoglycemia with detemir than with glargine. These results are in contrast with studies that have found a similar risk of hypoglycemia for both insulins, but agree with others in which the risk of severe nocturnal hypoglycemia was significantly lower with detemir than with glargine.

It is known that the change of regular+isophane insulin to aspart+aspart protamine insulin is considered safe, especially due to the reduction of hypoglycemic episodes. It is striking that we have not observed any positive signal of hypoglycemia with both biphasic insulins. Instead, there is higher frequency of hyperglycemia with the biphasic analogue than with biphasic human insulin.

Isophane insulin is the only intermediate-acting insulin which presents positive signals, especially hypoglycemia and injection site reaction with high relative risk ($RR > 2$, $FDR < 0.05$).

Fast-acting human insulin does not generate any positive signal, in contrast with its analogues lispro and aspart.

Despite its short commercialization, the inhaled insulin produces positive signals with relative risk for metabolic disorders (hyperglycemia) and subcutaneous disorders (erythema).

In general, there are more cases and positive signals of hyperglycemia than hypoglycemia. There are only more cases of hypoglycemia for intermediate-acting insulins, so the change from human insulin to insulin analogues has been helpful in

reducing the risk of hypoglycemic episodes, although it has increased the risk of hyperglycemia.

Positive OHAs ADR signals with higher relative risk are lactic acidosis or diarrhea by metformin, hypoglycemia by glibenclamide, anemia by rosiglitazone, oedema by rosiglitazone or rosiglitazone+metformin, peripheral oedema by pioglitazone, and flatulence by acarbose or miglitol.

Metformin has three positive signals -lactic acidosis, diarrhea and dyspepsia- with high relative risk ($RR > 2$, $FDR < 0.05$). All of them appear in the literature. The presence of metformin-acidosis, as positive signal, is concurrent with studies that report cases of metformin-induced acidosis due to previous ADR to another drug.

According to our results, the relative risk in the occurrence of hypoglycemia associated with glibenclamide is greater than 2 ($FDR < 0.05$), while the risk of glimepiride, although existing, is lower ($RR > 1$, $FDR < 0.05$). This observation is supported by numerous studies showing increased risk of hypoglycemia with the administration of glibenclamide versus glimepiride.

The signals obtained for both acarbose and miglitol are listed as ADRs in the literature.

In our study, we highlight as positive signals -common to both glitazones-, oedema (or peripheral oedema) with a higher relative risk, and both elevated liver enzymes and weight gain with less high relative risk. Rosiglitazone is characterized by high relative risk of heart failure and anemia. Anemia was seen with rosiglitazone alone and with pioglitazone+metformin.

Asthenia by rosiglitazone and myalgia by pioglitazone, are signals observed in our study but not included in their respective fact sheets.

We have obtained positive signals only for OHAs combinations with rosiglitazone. In fact, most ADR are specific to rosiglitazone (anemia, oedema, peripheral oedema, heart failure and increased weight). Only, in the signals with dyspnoea, this may be specific to the other active ingredients of the combination (metformin or glimepiride).

Sitagliptin presents high relative risk of arthralgia and a lower relative risk of sleepiness and myalgia. We only found references to sleepiness in combination with metformin.

Repaglinida presents positive signals (abdominal pain, rash erythematous, hepatocellular traumatic injury and nervousness) but no high risk.

Hence, the novel or little-known signals detected in our study are acidosis/pancreatitis by metformin, asthenia by rosiglitazone, erythema by inhaled insulin, dyspnoea by rosiglitazone + metformin or rosiglitazone + glimepiride, myalgia by pioglitazone, and arthralgia and/or myalgia by sitagliptin.

CONCLUSION

This study provides a wide overview of Antidiabetic drug pharmacoepidemiology in different frameworks and over time, generates new drug utilization indicators and applies new pharmacovigilance methodology; thus serving as a starting point and reference for health policies and further researches.

Abreviaturas

ADA	Asociación de Diabetes Americana
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AHO	Agente Hipoglucemiante Oral
CC.AA.	Comunidades Autónomas (C.A., Comunidad Autónoma)
CODE-2	Coste de la diabetes tipo 2 en Europa
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
EASD	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes
ENSE	Encuesta Nacional de Salud de España
FID	Federación Internacional de Diabetes
GBA	Glucemia basal alterada = IFG (Impaired Fasting Glucose)
GBP	Glucemia basal en plasma venoso = FPG (Fasting Plasma Glucose)
GLP-1	Péptido análogo al glucagón-1 = Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
INE	Instituto Nacional de Estadística
INGESA	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
RA _{ADB}	Reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAG	Tolerancia alterada a la glucosa = IGT (Impaired Glucose Tolerance)
TTOG	Test de Tolerancia Oral a la Glucosa = OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES MELLITUS: CONCEPTO Y SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes Mellitus (DM) como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas (1).

La DM es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por la complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. Según las estimaciones de la OMS, más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes, pudiendo duplicarse este dato antes del 2030 (2).

La prevalencia estimada de Diabetes en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, oscilando en diversos estudios entre el 6 y el 12% (3). La edad avanzada, la obesidad, la presencia de historia familiar de diabetes, el sedentarismo, el nivel socioeconómico bajo, la tolerancia alterada a la glucosa, la hipertensión arterial y la hiperlipemia son factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de Diabetes (4, 5). El aumento en la prevalencia de obesidad y de consumo de tabaco están contribuyendo a aumentar la incidencia de la enfermedad (6-8).

Distintos estudios indican que el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 puede disminuir en un 50% la aparición de complicaciones micro y macrovasculares y reducir el riesgo de mortalidad. Asimismo, mediante la promoción de estilos y hábitos de vida saludables -que contemplan la actividad física y una dieta equilibrada entre otras medidas-, se puede evitar una elevada proporción de casos de Diabetes Mellitus tipo 2 -DM2- (3).

1.2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

1.2.1. Clasificación

En 1997, la Asociación de Diabetes Americana (ADA) estableció nuevos criterios de diagnóstico y clasificación (9); en 2003, se realizaron modificaciones respecto a la diagnosis de la glucemia basal alterada (10). La clasificación presenta cuatro perfiles diferenciados:

- Diabetes tipo 1, derivada de destrucción celular, produciendo generalmente una deficiencia absoluta de secreción de insulina.
- Diabetes tipo 2, producida por un defecto progresivo en la secreción de insulina junto con antecedentes de resistencia a insulina.
- Otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, por ejemplo, defectos genéticos en la función celular, defectos genéticos la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (tales como fibrosis quística), o inducible por fármacos o compuestos químicos (como en el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o tras un trasplante de órganos).
- Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada durante el embarazo).

Algunos pacientes no pueden clasificarse claramente dentro de Diabetes tipo 1 o tipo 2. Las presentaciones clínicas y la progresión de la enfermedad varían considerablemente en ambos tipos de diabetes.

Ocasionalmente, pacientes que aparentemente presentan diabetes tipo 2 pueden manifestar cetoacidosis. De igual manera, pacientes con diabetes tipo 1 pueden tener un inicio retardado y una suave, aunque inexorable, progresión de la enfermedad a pesar de tener características de enfermedad autoinmune.

Estas dificultades de diagnóstico pueden ocurrir en niños, adolescentes y adultos. La diagnosis definitiva puede ser más obvia con el paso del tiempo.

1.2.2. Criterios diagnósticos de DM

Hasta el año 2008, la prueba de glucemia basal en plasma venoso era la prueba recomendada para niños y adultos (excluyendo mujeres embarazadas); mientras que la prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c) no estaba recomendada para el diagnóstico de diabetes (11). Hasta ese momento existían tres métodos de diagnóstico de diabetes diferentes y cada uno de ellos debía confirmarse en un día posterior a no ser que se presentasen síntomas inequívocos de hiperglucemia. Estos tres métodos son (9):

- *Glucemia basal en plasma venoso -GBP-* (en ayunas, sin ingesta calórica durante al menos las 8 horas previas) igual o superior a 126 mg/dl (7.0 mmol/l).
- *Glucemia al azar en plasma venoso* (en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta) igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l), en presencia de sintomatología diabética: polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso.
- Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las dos horas durante la realización de un *Test de tolerancia oral a la glucosa* (TTOG). La prueba TTOG debe realizarse, según describe la OMS, con una *sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua*.

Aunque la prueba TTOG es más sensible y modestamente más específica que la de GBP en el diagnóstico de DM, su reproducibilidad es escasa y difícil de aplicar en

la práctica. Debido a la facilidad de uso, la aceptación de los pacientes y el bajo coste, la medida de GBP es la prueba diagnóstica de elección.

Adicionalmente, hay que considerar que una amplia mayoría de personas que no presentan criterios diagnósticos para diabetes por GBP, aunque sí por TTOG, presentarán valores de HbA1c por debajo del 7,0%. A su vez, aunque no se recomienda la prueba TTOG para uso rutinario, puede ser de utilidad para un análisis más exhaustivo de pacientes con sospecha de DM que presentan valores normales de glucemia basal o tolerancia alterada a la glucosa (11).

ACTUALIZACIÓN DE CRITERIOS. INCLUSIÓN DE HbA1c.

En 2009, un Comité de Expertos Internacionales constituido por representantes de la ADA, la Federación Internacional de Diabetes (FID), y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomendaron el uso del test de HbA1c para diagnosticar diabetes, con un valor umbral mayor o igual a 6,5% (12); y la ADA adoptó este criterio en 2010 (13). El test diagnóstico debe realizarse siguiendo el método certificado por el Programa Nacional de estandarización de la hemoglobina glucosilada (NGSP) y debe ser trazable con el ensayo de referencia del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (14).

Los anteriores criterios establecidos para el diagnóstico de diabetes (GBP y glucemia plasmática a las dos horas de TTOG) continúan siendo válidos igualmente.

Al igual que en la mayoría de las pruebas diagnósticas, un resultado de prueba diagnóstica de diabetes debe repetirse. Es preferible que se confirme con la repetición de la misma prueba, ya que aporta mayor probabilidad de concurrencia. Por ejemplo,

si el resultado para HbA1c es 7,0% y el resultado repetido es 6,8%, se confirmaría el diagnóstico de diabetes.

DIAGNÓSTICO DE PRE-DIABETES

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus (9, 10) aceptó un grupo intermedio de pacientes cuyos niveles de glucemia aun siendo inferiores a los criterios establecidos para el diagnóstico de DM, si bien son lo suficientemente elevados para que no puedan considerarse normales.

Hasta 2008, un valor de hiperglucemia que no alcanzaba los criterios diagnósticos de diabetes, se podía categorizar dependiendo de si se había identificado a través de GBP o por Glucemia plasmática a las dos horas de TTOG en:

- Glucemia basal alterada (GBA), con niveles de GBP entre 100 mg/dl (5.6 mmol/l) y 125 mg/dl (6.9 mmol/l).
- Tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o intolerancia a la glucosa (ITG), con valores de glucosa plasmática a las 2 horas de TTOG entre 140 mg/dl (7.8 mmol/l) to 199 mg/dl (11.0 mmol/l).

Estas dos categorías -GBA y TAG- se han denominado “pre-diabetes” y son factores de riesgo para el desarrollo futuro de diabetes y enfermedad cardiovascular (15). GBA e TAG están asociadas con obesidad (especialmente abdominal u obesidad visceral), dislipemia por elevación de triglicéridos y/o disminución de colesterol HDL, e hipertensión.

Desde 2008, varios estudios prospectivos utilizaron HbA1c para predecir la progresión de diabetes, y han demostrado una fuerte asociación continua entre HbA1c

y una diabetes subsecuente (16, 17). Debido a estas evidencias, en 2010 la ADA ha admitido el intervalo de **HbA1c entre 5,7 y 6,4%** como un tercer método de diagnóstico de prediabetes.

Los pacientes diagnosticados por este método presentan, al igual que aquellos pacientes diagnosticados con GBA o TAG, un riesgo elevado de diabetes y enfermedad cardiovascular, y deben ser aconsejados sobre estrategias efectivas para reducir estos riesgos. Debido a ello, las intervenciones y el seguimiento deben ser intensivos para individuos con niveles de A1C por encima del 6%, considerados de riesgo muy alto (18).

1.3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y CRIBADO DE DM

1.3.1. Prevención primaria

El incremento progresivo del número de diabéticos y las cifras significativas de casos no diagnosticados hacen que las medidas preventivas se constituyan como una de las mejores armas para disminuir la prevalencia de la enfermedad (3).

En el caso de la DM tipo 1, no hay resultados con evidencia científica suficiente que demuestren su prevención o que los factores relacionados con el estilo de vida puedan reducir el riesgo de padecerla (19, 20).

En el caso de la DM tipo 2, en cambio, existe evidencia científica suficiente sobre la asociación de determinados factores de riesgo y el desarrollo de esta enfermedad, tales como la historia familiar, edad avanzada y obesidad entre otros (21, 22). En estos pacientes, la prevención primaria resulta eficaz cuando se actúa sobre

factores de riesgo modificables, especialmente sobre aquellos relacionados con el estilo de vida (23), como son:

- Los cambios en la dieta para combatir la obesidad y el sobrepeso. Según la FID, el 80% de las personas con DM tipo 2 muestran sobrepeso en el momento del diagnóstico, y por cada kilogramo de aumento de peso medio en la población aumenta el riesgo de diabetes en al menos un 5% (24).
- El aumento de la actividad física, que según estudios longitudinales, reduce el riesgo de padecer DM de tipo 2 con independencia del grado de adiposidad. Se calcula que la inactividad física es la causa de más del 10% de los casos de DM (24).

En casos de TAG, se han documentado intervenciones coste-efectivas sobre el estilo de vida, relacionadas con la nutrición y el ejercicio físico que pueden reducir el progreso de TAG a DM en más de un 50% (25, 26).

1.3.2. Cribado de DM

El diagnóstico precoz es una estrategia fundamental para reducir las complicaciones y la mortalidad de los pacientes diabéticos. La DM tipo 1 es muy sintomática en general y sólo una pequeña proporción de casos tarda en diagnosticarse o permanece no diagnosticada. Sin embargo, la DM tipo 2 suele tener una fase preclínica larga y en el momento del diagnóstico la mitad de los pacientes tiene una o más complicaciones de la diabetes (27).

Las recomendaciones de la ADA, consideradas internacionalmente para el cribado de DM en la población adulta (14, 18), indican que deben realizarse pruebas de glucemia en los siguientes casos:

- **En todos los adultos** que presenten sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y que tengan factores de riesgo añadidos, tales como:

- inactividad física
- antecedentes familiares de diabetes en primer grado
- miembros de poblaciones étnicas de alto riesgo (afroamericanos, latinos, asiáticos...)
- mujeres que hayan tenido hijos con un peso al nacer mayor de 4 kilogramos o que fuesen diagnosticadas con Diabetes Mellitus Gestacional.
- hipertensión ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o en terapia antihipertensiva)
- niveles de colesterol HDL menores de 35 mg/dl (0.90 mmol/l) y/o un nivel de triglicéridos mayor de 250 mg/dl (2.82 mmol/l)
- mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- presentar cifras de HbA1c mayores o iguales a $\geq 5.7\%$, GBA o TAG en pruebas anteriores
- otras situaciones clínicas con resistencia a insulina como obesidad severa o acantosis nigricans
- historia de enfermedades cardiovasculares

- En ausencia de los anteriores criterios, las pruebas para el cribado de diabetes deberían comenzar **a los 45 años**.

- Si los resultados son normales, las pruebas se deberían repetir al menos **a intervalos de 3 años**, considerando una frecuencia mayor según los resultados iniciales y la situación de riesgo.

Tanto para la detección de diabetes como para estimar el riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, la determinación de HbA1c, GBP o Glucemia plasmática a las

dos horas de TTOG son parámetros adecuados. En aquellos individuos identificados con riesgo elevado de diabetes futura, se recomienda identificar y, si procede, tratar otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (14).

Para muchas enfermedades hay una distinción mayor entre las pruebas de diagnóstico precoz y ordinario, sin embargo para la diabetes se usan las mismas pruebas en ambos casos. La DM tipo 2 presenta una fase asintomática larga y unos marcadores de riesgo clínicamente significativos.

La diabetes debe poder identificarse en cualquier punto a lo largo de un espectro de escenarios clínicos que van desde un individuo de riesgo aparentemente bajo que se realiza una prueba rutinaria de glucemia, pasando por un individuo con un riesgo mayor que se realiza la prueba por presentar alta sospecha de diabetes, hasta un paciente sintomático.

La discusión se centra fundamentalmente en las pruebas de diabetes para individuos asintomáticos. De hecho, estas pruebas, también detectarían individuos con un aumento de futuro riesgo de diabetes, siendo considerados como prediabéticos (18).

1.4. FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

A continuación se recogen las principales características de los fármacos indicados para el tratamiento de la DM en España, con especial atención a sus mecanismos de acción y perfiles de seguridad.

1.4.1. Aporte exógeno de insulina

La insulina es una hormona pancreática peptídica formada por dos cadenas –A y B-, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por un puente disulfuro. Es sintetizada por las células beta de los islotes de Langerhans y se une a receptores específicos presentes en tejidos sensibles a la insulina, como hígado, tejido adiposo y músculo fundamentalmente. Esta unión afecta al metabolismo de glúcidos - disminuyendo su concentración en plasma y favoreciendo la captación de la glucosa y su utilización-, reduce la movilización de lípidos -por inhibición de la lipasa del adipocito-, favorece el transporte y la acumulación de glúcidos en el tejido adiposo – por estimulación de la lipoproteín-lipasa-, estimula el depósito de triglicéridos, inhibe la beta-oxidación, y favorece la captación de aminoácidos así como la síntesis de proteínas (28).

La insulina debe emplearse siempre en el tratamiento de la DM tipo 1, y en un número importante de diabéticos tipo 2 con deterioro de las células beta y progresión de su enfermedad (29).

Desde que comenzara a usarse en humanos en los Años 20 hasta la actualidad, se han desarrollado diferentes preparados comerciales de insulina que se diferencian en las sustancias añadidas con objeto de modificar sus características farmacocinéticas (comienzo, pico y duración de la acción). Actualmente las insulinas de origen animal -bovino o porcino- han desaparecido prácticamente del mercado y todas ellas son insulinas humanas obtenidas por ingeniería genética (ADN recombinante), presentadas en preparados de tipo monocomponente (sometidas a proceso de ultrapurificación para eliminar todo tipo de proteínas extrañas) y tienen una concentración de 100 unidades/ml (30).

Los **nuevos análogos de insulina humana** son insulinas modificadas por bioingeniería genética en las que se ha sustituido, cambiado de posición o añadido uno o más aminoácidos -o un ácido graso- a la molécula para mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales y superar las limitaciones que éstas pueden presentar en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado (31). Actualmente no está establecido el efecto a largo plazo del uso de análogos de insulina comparados con la ya ampliamente estudiada insulina humana (32).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE INSULINAS

La secreción de insulina fisiológica tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia. En sujetos no diabéticos, la ingesta de comida produce un rápido aumento de la concentración de insulina plasmática a los 30-45 minutos seguido por una disminución a los valores basales a las 2-3 horas. El objetivo del tratamiento insulínico es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena (33).

Las diferencias en la farmacocinética de las distintas insulinas determinan los regímenes de administración, la posología y los usos terapéuticos. Según este criterio, se clasifican en:

Insulinas de acción rápida. Debido a su rápido inicio y corta duración de acción, estas insulinas se emplean fundamentalmente en bolos para controlar las hiperglucemias postprandiales. Se administran en relación con las comidas, en regímenes fisiológicos junto con insulinas intermedias o prolongadas. Según el principio activo puede ser:

- **Insulina humana:** también llamada regular, normal o soluble. Presenta una absorción lenta desde el lugar de administración debido a la asociación de

monómeros de la insulina en dímeros o hexámeros, pudiéndose generar una hiperglucemia postprandial. Su perfil farmacocinético es muy variable con un inicio de acción a los 30-60 minutos, un efecto máximo a las 2-4 horas y una duración de 5-7 horas pudiendo provocar hipoglucemias tardías (33).

- **Análogos: aspart, lispro y glulisina.** Presentan menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico más elevado y su duración más corta (33, 34) por lo que se reduce la incidencia de hipoglucemias graves. Permiten mayor flexibilidad de horarios en su administración inmediatamente antes de las comidas e incluso postprandial. No existen diferencias significativas ni en el control glucémico en comparación con la insulina regular; ni en eficacia y seguridad entre análogos (31).

Insulinas de acción intermedia. Generalmente actúan como insulinas basales y se administran una o dos veces al día, combinadas con insulinas de acción rápida en las comidas o con antidiabéticos orales.

- **Insulinas humanas:** insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) e insulina zinc cristalizada 70%. Presentan una biodisponibilidad muy variable (33). La insulina NPH comienza su acción entre 1-2 horas después de su administración, su efecto máximo se produce entre las 5 y 7 horas y su duración presenta variabilidad inter e intraindividual (12-13 horas). La insulina zinc cristalizada 70% comienza su acción a las 2,5 horas, siendo máxima a las 7-15 horas y tiene una duración de 20-24 horas (30).
- **Análogos: lispro-protamina (NPL).** Presenta un perfil de acción similar al de la insulina NPH. Debido a que las mezclas prefabricadas de insulina lispro con NPH planteaban problemas de estabilidad, se desarrolló este preparado de

insulina lispro combinado con sulfato de protamina en forma de suspensión cristalina (30).

Insulinas de acción prolongada. Se usan en las mismas situaciones que las insulinas de acción intermedia, como insulinas basales administradas 1 o 2 veces al día.

- **Insulinas humanas:** insulina zinc cristalizada 90%. Tiene la misma estructura que la insulina humana aunque diferente cinética debido a su cristalización con sulfato de zinc (35). Su acción comienza 4 horas después de la administración, siendo máxima a las 8-20 horas y tiene una duración de 24-28 horas (30).
- **Análogos: glargina y detemir.** Producen una liberación de insulina más lenta y sin picos comparada con NPH. Las modificaciones realizadas en la molécula estabilizan los hexámeros de insulina retrasando el comienzo y prolongando su acción, posibilitando una única dosis diaria en muchos pacientes. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el control glucémico comparadas con insulina NPH, en cambio presentan menor variabilidad en su absorción y menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que esta última (31).

Insulinas bifásicas o mezclas de insulinas. Son combinaciones de insulinas de acción rápida (regular, aspart, lispro) con insulinas de acción intermedia (NPH, aspart protamina, lispro protamina) en diferentes proporciones. En un mismo dispositivo se administran los dos tipos de insulinas y las características farmacocinéticas se mantienen permitiendo controlar tanto las glucemias basales como las prandiales. Se suelen administrar dos veces al día.

- Insulina humana: Regular/NPH.
- Análogos: Aspart/Aspart protamina y Lispro/Lispro protamina

Habitualmente, las mezclas de análogos se administran 10-20 minutos antes del desayuno y cena, a diferencia de las mezclas de insulinas humanas que se administran treinta minutos antes. En la mayoría de los estudios, los pacientes tratados con mezclas de análogos consiguen valores inferiores de glucemias postprandiales que los tratados con mezclas de insulina humana (36).

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINAS

Actualmente los sistemas de administración disponibles son (35, 37):

Viales. Son los dispositivos tradicionales. La insulina se extrae del vial con una aguja y una jeringa desechable graduada para 100 unidades. Son útiles para mezclar diferentes tipos de insulina en una misma administración, aunque el paciente debe presentar habilidad y capacidad visual suficiente para su uso correcto.

Jeringas precargadas. Son sistemas constituidos por vial y jeringa en una sola pieza. Caracterizadas por estar pre-cargadas, son desechables cuando se acaba la insulina. Vienen preparadas con insulina humana a concentración de 100 UI/ml.

Plumas o bolígrafos. Facilitan la dosificación y administración (no precisa jeringa), por lo que son los dispositivos más adecuados para pacientes con limitaciones físicas o que precisan muchas inyecciones diarias. Se presentan bien como cartuchos recambiables (se reutiliza la pluma) o bien como plumas precargadas desechables. Actualmente todas las insulinas tienen presentaciones en pluma o bolígrafo.

Bombas de insulina o bombas de infusión continua. Son dispositivos externos que administran insulina rápida mediante un ritmo basal continuo, pudiendo programarse bolos de inyección preprandiales. Se minimiza el riesgo de hipoglucemias, y se

recomienda en pacientes con DM tipo 1 en los que no se ha conseguido un control metabólico óptimo con tratamiento intensivo con insulina subcutánea. Su utilización precisa de autorización hospitalaria, así como de entrenamiento y motivación del paciente.

Insulina inhalada. Ha sido la primera forma de administración de insulina no inyectable que ha llegado a comercializarse. Es una insulina humana de acción rápida producida con tecnología de ADN recombinante y presentada en formulación en polvo. Se administra como aerosol justo antes de las comidas. Su comercialización fue aprobada en España a inicios del 2007 para el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 que presentaran un pobre control glucémico y en los que fuese imposible iniciar o intensificar el tratamiento insulínico preprandial por presentar fobia a las inyecciones. Su eficacia es similar a la insulina humana subcutánea. Presenta mayor riesgo de hipoglucemias, tos irritativa, disminución reversible de la función pulmonar y potencial riesgo de cáncer de pulmón en pacientes fumadores. El laboratorio comercializador decidió de forma unilateral retirar el fármaco del mercado a finales del mismo año por motivos comerciales (31, 38).

1.4.2. Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena

Son fármacos normoglucemiantes ya que mejoran la utilización periférica de la insulina.

BIGUANIDAS

La metformina es la única biguanida autorizada actualmente en España. Fenformina y buformina han sido retiradas por su especial relación con el efecto

adverso más peligroso de estos fármacos: la acidosis láctica, siendo su incidencia considerablemente menor con metformina (30).

El mecanismo de acción no es bien conocido. Tiene un efecto antihiper glucemiante por actuar a nivel extrapancreático (no provoca liberación de insulina), aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos. En el hígado, reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenolisis y la gluconeogénesis. En tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo, aumenta la captación y utilización tisular de la glucosa por glucolisis anaerobia lo que produce un aumento del ácido láctico. A su vez, tiene un efecto adelgazante por aumento de la lipólisis y cierta acción anorexígena por lo que es el tratamiento de elección en pacientes obesos. Disminuye el LDL-colesterol así como los triglicéridos, y retrasa la absorción intestinal de glucosa, aminoácidos y otros compuestos (31, 37).

TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)

Su mecanismo de acción se basa en activar los receptores hormonales nucleares PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que regulan la transcripción de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, especialmente aquellos implicados en el control de la producción, el transporte y la utilización de glucosa. Su activación produce un aumento de la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos muscular y graso (30).

También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en menor medida, la gluconeogénesis hepática. No producen hipoglucemia, su absorción intestinal no se ve

afectada por la ingestión de alimentos y se metabolizan en hígado, excretándose por heces y orina (31).

Estos fármacos son capaces de reducir la glucemia tanto en monoterapia como en asociación con sulfonilureas, biguanidas o insulina. En España, el único representante comercializado actualmente es pioglitazona. Rosiglitazona, comercializada desde 2001, ha sido retirada del mercado en diciembre de 2010 (39, 40), tras varios estudios advirtiendo del riesgo cardiovascular asociado a su uso (41-43).

1.4.3. Aumento de la secreción o liberación de insulina endógena

Son fármacos hipoglucemiantes o secretagogos ya que estimulan la secreción endógena de insulina.

SULFONILUREAS

Actúan, principalmente, estimulando la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, siempre que el paciente mantenga mínimamente la funcionalidad del páncreas. Se han descrito otros beneficios a largo plazo a nivel extrapancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia a insulina en tejidos periféricos, posiblemente por inducir la formación de nuevos receptores celulares de insulina, o bien por aumentar la sensibilidad de los ya existentes (31).

Las sulfonilureas se suelen dividir en dos grupos: primera y segunda generación, aun sin existir una innovación terapéutica que las diferencie. Las sulfonilureas más modernas son más potentes (requieren menos dosis) y muchas de

ellas presentan unión a proteínas plasmáticas de tipo no iónico reduciéndose las interacciones medicamentosas por desplazamiento (con warfarina o salicilatos) (30).

Las características que definen a una sulfonilurea son la duración de acción y la vía metabólica principal.

Cuanto mayor sea la duración de acción, menor será la dosis requerida y el número de administraciones, y mayor será el riesgo de hipoglucemias prolongadas. El orden de mayor a menor duración sería (30):

clorpropamida>glimepirida>gliclazida>glibenclamida>glipizida>glisentida>gliquidona.

Se administran por vía oral y se eliminan principalmente por metabolismo hepático, aunque algunos metabolitos son parcialmente activos y se eliminan por excreción renal (clorpropamida y glimepirida pueden producir efecto acumulativo en pacientes con insuficiencia renal). Los alimentos interfieren en su absorción (excepto en el caso de glimepirida y gliclazida) por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta (31).

MEGLITINIDAS (GLINIDAS) Y ANÁLOGOS

Estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas a través de una zona de unión específica distinta a la usada por las sulfonilureas. La secreción de insulina inducida por las glinidas es sensible a glucosa, de forma que disminuye a medida que baja la glucemia provocando menos hipoglucemias (31).

Presentan un inicio de acción rápido (30 minutos), duración de acción corta (4 horas) y metabolismo hepático, por lo que pueden resultar de interés en el control de las hiperglucemias postprandiales, en pacientes con insuficiencia renal o en ancianos.

Su farmacocinética flexible las hace indicadas en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares (se administra exclusivamente unos 15 minutos antes de las comidas que se realicen) (30).

Teóricamente, repaglinida y nateglinida -únicos componentes del grupo- tienden a producir menos desensibilización de las células beta pancreáticas que las sulfonilureas, pudiendo atribuirse a la corta duración del efecto farmacológico.

FÁRMACOS REGULADORES DE LAS INCRETINAS

Estos fármacos de reciente inclusión están basados en las acciones glucorreguladoras de las incretinas. Las incretinas son una familia de hormonas endógenas que son liberadas en el intestino de forma continua, incrementándose sus niveles tras la ingesta, y actuando sobre las células beta del páncreas estimulando la secreción de insulina (responsables de más del 50% de la secreción postprandial de insulina). Las incretinas más conocidas son GLP-1 (péptido análogo al glucagón-1) y GIP (péptido insulínico dependiente de la insulina) que son hidrolizadas rápidamente (1-2 minutos) por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (30, 31).

Estas moléculas participan en la regulación de la homeostasis de la glucosa combinando el incremento de los niveles de insulina con una reducción de los niveles de glucagón, resultando un descenso de la producción hepática de glucosa, y por tanto, una reducción efectiva de la glucemia. Este mecanismo no se activa en situaciones de hipoglucemia (30). Actualmente hay dos tipos de fármacos relacionados con incretinas:

Análogos del GLP-1 (péptido análogo al glucagón-1) o incretin-miméticos

Son péptidos con una secuencia homóloga a los GLP-1, con una vida media más larga. Se unen a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas estimulando la secreción de insulina. Los dos representantes de este grupo son exenatida y liraglutida.

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), potenciadores de las incretinas o gliptinas.

Las enzimas DPP-4 convierten el GLP-1 y GIP secretados por las células L del yeyuno e íleon en moléculas inactivas, de modo que entre el 70% y el 80% del GLP-1 secretado tras la ingesta es degradado antes de alcanzar las células beta pancreáticas.

Las gliptinas inhiben las DPP-4 aumentando los niveles postprandiales de GLP-1 y GIP, resultando en una disminución de la resistencia a la insulina así como de los triglicéridos postprandiales. Los fármacos constituyentes de este grupo son sitagliptina y vildagliptina. Estimulan la secreción de insulina, suprimen la secreción de glucagón, mejoran la sensibilidad a la insulina, enlentecen el vaciamiento gástrico, reducen el apetito y a largo plazo mejoran la función y el número de células beta pancreáticas (aumenta la proliferación y disminuye la apoptosis) (31).

1.4.4. Reducción de la absorción digestiva de glucosa

INHIBIDORES DE LAS α -GLUCOSIDASAS

Acarbosa y miglitol tienen un efecto antihiper glucemiante. Inhiben de forma competitiva y reversible las α -glucosidasas presentes en las microvellosidades intestinales (degradan los oligosacáridos de la dieta en monosacáridos), retrasando la

absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico postprandial. No causan hipoglucemia en monoterapia (31).

FIBRA VEGETAL Y DERIVADOS: GOMA GUAR

Es una fibra soluble de origen vegetal que mezclada con agua forma un mucílago muy viscoso no absorbible. El mecanismo de acción no es bien conocido. Posiblemente el aumento de la viscosidad del contenido intestinal dificulte la acción de los enzimas pancreáticos, o bien retenga la glucosa en el lumen intestinal. En ningún caso debe ingerirse como polvo seco por el riesgo de obstrucción esofágica (30).

1.4.5. Seguridad de los fármacos antidiabéticos

En las siguientes tablas se recoge la información sobre las contraindicaciones (Tabla 1), efectos adversos (Tabla 2) e interacciones (Tabla 3) de los fármacos antidiabéticos presentes en la terapéutica durante el periodo de estudio (30, 31, 37, 44-48).

Tabla 1a. Contraindicaciones de los medicamentos antidiabéticos

CONTRAINDICACIONES	INS	BI	SU	I-αG
Alergia/intolerancia (principio activo o excipiente)	x	x (galactosa, agentes yodados de contraste)	x (sulfamidas, tiazidas)	x
Embarazo y lactancia		x	x	x
Insuficiencia hepática severa, alcoholismo o cirrosis		x	x	x
Cetoacidosis diabética, con o sin coma		x	x	x
Diabetes tipo 1 (o diabetes secundaria a enfermedad pancreática)			x	x
Insuficiencia renal		x	severa	severa
Insuficiencia cardíaca o respiratoria		severa	ICC, IR, EPOC	
Ancianos		(mayores de 80 años)	x	
Insulina (monoterapia o triple terapia)				
Alteraciones gastrointestinales graves o crónicas				x
Otras contraindicaciones específicas de grupo	Hipoglucemia, reacciones cruzadas insulinas humanas y animales	Desnutrición (déficit de vit. B12 y ácido fólico). Patologías psiquiátricas. Suspender transitoriamente en cirugía mayor, IAM, infecciones graves	Cirugía mayor o enfermedad grave	Enfermedad inflamatoria intestinal, hernias mayores, obstrucción intestinal

Adaptado de (30, 31, 37, 44-48). INS, insulina; BI, biguanidas; SU, sulfonilureas; I-αG, inhibidores de α-glucosidasas; TZD, tiazolidindionas; I-DPP4, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; Glin, Glinidas; A-GLP1, análogos de GLP-1.

Tabla 1b. Contraindicaciones de los medicamentos antidiabéticos (continuación)

CONTRAINDICACIONES	TZD	I-DPP4	GLIN	A-GLP1
Alergia/intolerancia (principio activo o excipiente)	x (agentes yodados de contraste)	x	x	x
Embarazo y lactancia	x	x	x	x
Insuficiencia hepática severa, alcoholismo o cirrosis	x	x	x	
Cetoacidosis diabética, con o sin coma	x	x	x	
Diabetes tipo 1 (o diabetes secundaria a enfermedad pancreática)	x	x	x	
Insuficiencia renal		x	severa	severa
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	ICC, IM reciente, shock. Rosiglitazona: cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica			
Ancianos	x			
Insulina (monoterapia o triple terapia)	x	x		x
Alteraciones gastrointestinales graves o crónicas				gastroparesia
Otras contraindicaciones específicas de grupo				Antecedentes de pancreatitis

ICC, Insuficiencia cardíaca congestiva; IR, Insuficiencia respiratoria; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IM, infarto de miocardio; IAM, infarto agudo de miocardio

Tabla 2a. Efectos adversos de los fármacos antidiabéticos

EFFECTOS ADVERSOS	INS	BI	SU	I-αG
Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)		x diarrea dosis dependiente, acidez, sabor metálico, pérdida de apetito	x	x flatulencia dosis, dieta y tiempo dependientes; tolerancia
Hipoglucemia	Leve: todas Graves: inhalada>humana rápida>análogos rápida		glibenclamida, clorpropamida> glimepirida> gliclazida	terapia combinada
SNC		cefaleas	x	x
Aumento de peso	NPH>detemir		x	
Hepatotoxicidad			Alteración pruebas hepáticas	x
Alteraciones del sistema inmunológico			Neumonitis	Infecciones urinarias y respiratorias
Alteraciones en el lugar de administración y reacciones cutáneas	Lipohipertrofia localizada, lipoatrofia. Hipersensibilidad. Análogos lenta>humana lenta		Rash cutáneo, púrpura, prurito, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso, fotosensibilidad.	
Edema	(insulínico)			
Hemáticas		Anemia, reducción de absorción de ácido fólico y vit. B12	Anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia	
Cardiovasculares				
Musculo-esqueléticas				
Visuales				
Pancreatitis aguda				
Específicas de grupo	I.inhalada: tos irritativa remitente, disminución progresiva de función pulmonar, riesgo de cáncer de pulmón en fumadores	Acidosis láctica	Colestasis, Hipotiroidismo subclínico transitorio. Hiponatremia, efecto diurético	

Adaptado de (30, 31, 37, 44-48). INS, insulina; BI, biguanidas; SU, sulfonilureas; I-αG, inhibidores de α-glucosidasas; TZD, tiazolidindionas; I-DPP4, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; Glin, Glinidas; A-GLP1, análogos de GLP-1.

Tabla 2b. Efectos adversos de los fármacos antidiabéticos (continuación)

EFFECTOS ADVERSOS	TZD	I-DPP4	GLIN	A-GLP1
Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)		x	x	x
Hipoglucemia	raras ocasiones		repaglinida > nateglinida	
SNC		cefaleas		cefaleas
Aumento de peso	ligero		(con repaglinida)	
Hepatotoxicidad	x		Alteración pruebas hepáticas	
Alteraciones del sistema inmunológico		Nasofaringitis, rinorrea	Síndrome pseudogripal	x
Alteraciones en el lugar de administración y reacciones cutáneas			Reacciones de hipersensibilidad cutánea	
Edema	Retención hidrosalina	x		
Hemáticas	Anemia dilucional leve			
Cardiovasculares	Aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca. Rosiglitazona: aumento del riesgo de infarto		Síndrome coronario	
Musculo-esqueléticas	Fracturas óseas en mujeres	Mialgias, artralgias		
Visuales	(Pioglitazona: edema macular diabético)		x	
Pancreatitis aguda		x		x
Específicas de grupo	Hiperlipidemia e hipotrigliceridemia	Pérdida de peso		Reacción anafiláctica

Tabla 3a. Interacciones con fármacos antidiabéticos o con el control de la glucemia

INTERACCIONES				
EFFECTO	INS	BI	SU	I-αG
Hipoglucemia	Ácido acetilsalicílico (dosis mayores a analgésico), amitriptilina, fluoxetina	Alcohol	Ácido acetilsalicílico, AINEs, anticoagulantes orales, fibratos	Orlistat (con acarbosa)
Hiperoglucemia (o disminución de efecto hipoglucemiante)	Clonidina, corticosteroides, diazóxido, fenitoína		Corticoides, diuréticos, estrógenos, fenitoína.	
Disminución del efecto antidiabético	Antagonistas del calcio (diltiazem, nifedipino). Azúcares (glucosa, fructosa, sacarosa)		Consumo crónico de alcohol	Adsorbentes intestinales (carbón activo), enzimas digestivas (amilasa, pancreatina). Acarbosa: ácido nicotínico, antagonistas del calcio, contraceptivos orales, corticoides, estrógenos, fenitoína, fenotiazinas, isoniazida simpaticomiméticos, tiazidas
Potenciación del efecto antidiabético (aumento de toxicidad/ riesgo de hipoglucemia)	Alcohol, anabolizantes hormonales, antidiabéticos orales (SU, metformina, acarbosa), lanreótido/octeótrido, disopiramida, fenfluramina, gemfibrozilo, guanetidina, IECAs, IMAOs, tetraciclinas	Alcohol		Resinas de intercambio iónico -colestiramina- (+acarbosa)
Disminución de la tolerancia a la glucosa	Anabolizantes			
Reducción, pérdida o inhibición de actividad terapéutica	Diuréticos tiazídicos, glucosamina, isoniazida, naltrexona		Bosentan (+ glibenciamida)	
Disminución de concentración y efecto				Digoxina. Miglitol: propranolol, ranitidina y enzimas digestivos
IC y edema pulmonar	TZD			
Hipoglucemia grave			Ingestión aguda de alcohol (con clorpropamida). Disminución u omisión de la ingesta	
Efecto antabús			Ingestión aguda de alcohol (con clorpropamida)	
Otros	Pérdida del control de la glucemia -hipo o hiperoglucemia- (anticonceptivos hipoglucemia si alto contenido estrogénico, inicio del tratamiento, β-bloqueantes, ciclofosfamida)	Riesgo de acidosis láctica (consumo crónico de alcohol, cimetidina, medios de contraste yodados parenterales). Trombocitopenia (ketotifeno)	Reacciones alérgicas (sulfamidas)	Aumento de molestias gastrointestinales -flatulencia, diarrea- (Neomicina)

Adaptado de (30, 31, 37, 44-48). INS, insulina; BI, biguanidas; SU, sulfonilureas; I-αG, inhibidores de α-glucosidasas; TZD, tiazolidindionas; I-DPP4, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; Glin, Glinidas; A-GLP1, análogos de GLP-1.

Tabla 3b. Interacciones con los fármacos antidiabéticos o con el control de la glucemia (continuación)

INTERACCIONES					
EFEECTO	TZD	I-DPP4	GLIN	A-GLP1	Otros
Hipoglucemia	Gemfibrocilo, SU	SU, TZD, INS	Trimetoprim. (R): alcohol, AINEs, β -bloqueantes no selectivos, cloranfenicol, esteroides anabolizantes, IECAs, IMAOs, probenecid, salicilatos, sulfonamidas, warfarina	SU	Alcohol, ARA II, β-bloqueantes, bortezomib, disopiramida, IECAs, IMAOs, lanreótido /octeótrido, orlistat
Hiperoglucemia (o disminución de efecto hipoglucemiante)	Rifampicina		(R): ácido nicotínico, antagonistas del calcio, corticoides, estrógenos, hidantoínas, isoniazida, simpaticomiméticos, tiazidas,		Bortezomib, tiazidas, glucocorticoides sistémicos, lanreótido , octeótrido,
Disminución del efecto antidiabético			Anticonceptivos orales, corticoides, danazol, hormonas tiroideas, tiazidas, simpaticomiméticos. Inductores de CYP450		
Potenciación del efecto antidiabético (aumento de toxicidad/riesgo de hipoglucemia)			Inhibidores de CYP3A4 (R,N) Inhibidores de CYP450 (R) Inhibidores de CYP2C8 (R) Inhibidores de CYP2C9 (N) (N)+metformina		
Disminución de la tolerancia a la glucosa					Anabolizantes
Reducción, pérdida o inhibición de actividad terapéutica					
Disminución de concentración y efecto			Warfarina (R)		
IC y edema pulmonar	INS				
Hipoglucemia grave			Gemfibrocilo (R) , consumo de alcohol		
Efecto antabús			(R)		
Otros	Retención de líquidos (AINEs)			Enlentecimiento del vaciado gástrico (medicamentos con degradación gástrica o cubiertas gastro-resistentes). Aumento del INR, episodios hemorrágicos (anticoagulantes orales)	

AINE, Antiinflamatorio no esteroideo; ARA-II, Antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMAO, Inhibidores de la monoaminoxidasa; β -bloqueantes: acebutolol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol; Lanreótido/octeótrido: derivados de somatostatina; Inductores de CYP450: rifampicina, fenitoína; Inhibidores de CYP450: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina; INR (International Normalized Ratio) mide el tiempo de coagulación de la sangre.

1.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DM

El tratamiento de la diabetes debe estar encaminado a reducir los niveles de glucemia a valores próximos a la normalidad. Con ello se evitan descompensaciones agudas (cetoacidosis o síndrome hiperosmolar), se alivian los síntomas asociados, se minimiza el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares (retinopatía, nefropatía y/o neuropatía) y, también, se reduce la mortalidad.

El tratamiento y seguimiento de la diabetes incluye intervenciones a diferentes niveles:

- Medidas no farmacológicas
- Tratamiento farmacológico
- Autocontrol de la enfermedad y Educación diabetológica

1.5.1. Medidas no farmacológicas

El tratamiento no farmacológico va a tener tanta importancia como el farmacológico. La dieta y el ejercicio constituyen conjuntamente el tratamiento inicial de la DM tipo 2, siendo suficiente en etapas iniciales, que debido a la progresión de la enfermedad, requerirá de la inclusión de un tratamiento farmacológico posteriormente. En la DM tipo 1 el uso de insulina es inevitable, pero la dieta y el ejercicio seguirán siendo partes centrales del manejo de la enfermedad.

DIETA

Tanto si existe tratamiento farmacológico como si no, el paciente diabético debe mantener una alimentación sana y equilibrada que le permita conseguir y

mantener unos niveles óptimos de glucosa y lípidos en sangre, normalizar la presión arterial y alcanzar un peso razonable y estable (44).

La dieta debe incluir raciones adecuadas de todos los grupos de alimentos que componen la pirámide nutricional. Interesa confeccionar una dieta individualizada, según el tipo de diabetes, las necesidades energéticas del paciente, su peso, su medicación (antidiabéticos orales, insulina, medicación para otras patologías), la presencia de enfermedades concomitantes (hipertensión, hiperlipidemias), sus preferencias alimentarias y su estilo de vida (práctica de actividad física habitual).

La energía aportada debe distribuirse de tal manera que el 55-60% proceda de los hidratos de carbono, el 15% de las proteínas y menos del 30% de los lípidos. Se consideran adecuadas las dietas ricas en verduras, legumbres, cereales integrales y frutas; así como bajas en grasas siendo estas preferentemente mono y poliinsaturadas evitándose las grasas saturadas y trans. Se debe priorizar el consumo de pescados frente a carnes, y dado el caso, estas últimas deben ser carnes con bajo contenido en grasa (pollo, pavo, ternera, conejo). Se recomienda consumir lácteos desnatados, así como evitar quesos curados y embutidos. La sal no debe superar los 3 g/día en ausencia de hipertensión y se considera fundamental mantenerse una hidratación adecuada (14).

Estudios aleatorizados han mostrado que seguir una terapia nutricional mediante la reducción de ingesta calórica, grasa y de carbohidratos, tanto sola como combinada con educación diabetológica, puede mejorar el control de la glucemia (49).

EJERCICIO

La práctica de ejercicio físico produce una disminución de la glucemia debido al consumo de glucosa por las células musculares. A su vez, disminuye la resistencia a la insulina, mejorando la respuesta a la acción de la misma.

Adicionalmente, la actividad física ayuda a alcanzar y mantener un peso adecuado, disminuir los valores de presión arterial y mejorar las dislipemias, reduciendo el riesgo cardiovascular.

Se recomienda realizar ejercicio de intensidad media o moderada (correr, caminar, montar en bicicleta o nadar) durante 30-60 minutos de 3 a 5 días a la semana. El tipo de ejercicio estará adaptado a la edad del paciente, su capacidad y preferencias (50).

1.5.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento del enfermo diabético se basa fundamentalmente en conseguir el descenso de los niveles de glucemia hasta valores próximos a la normalidad, siempre que esto sea posible. Numerosos estudios han demostrado que el control glucémico se relaciona con una mayor supervivencia y menor incidencia de complicaciones derivadas, habiéndose observado tanto en DM tipo 1 –DCCT, EDIC- (51, 52), como en DM tipo 2 –Kumamoto study, UKPDS, VADT, ADVANCE- (32, 53, 54).

Aunque para cada paciente hay que establecer unos objetivos concretos adaptados a sus características individuales, de manera general los objetivos de tratamiento del paciente diabético deben estar orientados a lograr la ausencia de síntomas diabéticos derivados de la hiperglucemia, prevenir las complicaciones

agudas y crónicas (macro y microangiopatía), alcanzar una expectativa y calidad de vida de un individuo sin diabetes, disminuir las hipoglucemias y su sintomatología asociada, controlar las enfermedades relacionadas y mantener un peso adecuado (44).

En relación a los niveles de glucemia a alcanzar, éstos deben ser más estrictos en personas de menos edad ya que las posibilidades potenciales de desarrollar cualquier complicación diabética son mayores. En personas mayores de 75 años o con una esperanza de vida muy limitada, no es necesario alcanzar una normalidad glucémica estricta. La calidad de vida de estos pacientes se ve más beneficiada con pequeñas mejoras en los valores glucémicos (55).

El fármaco de elección en DM tipo 1 es la insulina. También se requiere este tratamiento en pacientes embarazadas con diagnóstico de DMG y en caso de cetonuria intensa o glucemias ≥ 250 mg/dl (44).

En el caso de la DM tipo 2, la elección del tratamiento para cada paciente depende de ciertos factores, como la progresión de la enfermedad, la sensibilidad a la insulina, la aparición de hipoglucemia y si ésta es fundamentalmente postprandial.

RÉGIMEN INSULÍNICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

En la DM1 el uso de insulina será inevitable, ya que el tratamiento representa la sustitución de una hormona deficitaria en el organismo. La dieta y el ejercicio seguirán siendo partes centrales del manejo de la enfermedad.

Pocos años después del diagnóstico las necesidades de insulina suelen mantenerse relativamente estables, tendiendo a disminuir con el paso del tiempo. Tras

5 años de evolución de la enfermedad, los pacientes con DM1 no presentan secreción insulínica residual, por lo que los niveles de glucosa deben controlarse a través del tratamiento de sustitución con insulina exógena y medidas de autocontrol. La elección de la pauta de insulina, la dosis y su ajuste deben ser consecuencia de un consenso entre el equipo terapeuta y el paciente, requiriéndose una buena educación diabetológica para obtener buenos resultados (37).

Según la reproducción del perfil de secreción de insulina exógena, los regímenes de insulina pueden ser (35):

Regímenes fisiológicos

- **Régimen convencional:** Mezcla de insulina rápida e insulina intermedia administradas 2 veces al día, habitualmente antes del desayuno y cena. Presenta la ventaja del reducido número de inyecciones diarias, pero requiere un control estricto de los horarios, ya que un retraso en la hora de las comidas puede ocasionar hipoglucemias. Algunos pacientes necesitan un aperitivo a media mañana ya que en este momento coinciden los efectos de ambos tipos de insulina y pueden aparecer hipoglucemias.

- **Régimen intensivo:** Administración de 1 o 2 dosis diarias de insulina intermedia o prolongada (una de ellas antes de dormir) y bolos de insulinas de acción rápida antes de las comidas (3 o 4 inyecciones al día). Este régimen requiere un mayor número de inyecciones, pero permite una mayor flexibilidad con los horarios de las comidas.

Regímenes no fisiológicos

Basados en la administración de una o dos dosis diarias de insulina de acción intermedia o prolongada. Este tipo de regímenes se utiliza fundamentalmente en

pacientes con DM1 de reciente diagnóstico y con células beta aún funcionales (también en DM2 al inicio de la insulinización).

TERAPIA COMBINADA EN DM TIPO 2 (DM2)

Una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 será conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo una HbA1c <6,5% en las primeras fases de la enfermedad y <7,5% en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

La elección del tratamiento dependerá de las características del fármaco (potencia para reducir HbA1c, riesgo de hipoglucemias, riesgo de efectos adversos, coste) y del paciente (peso corporal, dislipemia, progresión de la enfermedad, sensibilidad a la insulina, tolerancia, hipoglucemias, hiperglucemia posprandial, patologías concomitantes) (44, 45).

El tratamiento actual se divide en tres escalones:

Primer escalón

- Si la **hiperglucemia no es excesiva** (HbA1c entre 6,5 y 8,5%), la metformina es el fármaco de elección, estando aconsejada su asociación desde el inicio junto con la modificación del estilo de vida -consenso ADA/EASD- (56), aunque el paciente no tenga sobrepeso. Para mejorar la tolerancia a este fármaco, se aconseja una titulación progresiva de las dosis.

Sólo en casos de intolerancia, habitualmente gastrointestinal, o contraindicación se usarán otros fármacos alternativos (45):

- Sulfonilureas: gliclazida de liberación modificada o glimepirida. Se requiere dosificación adecuada para evitar hipoglucemias, produce aumento de peso
 - Inhibidores de la DPP-4: sitagliptina. Posee un riesgo mínimo de hipoglucemias, no alteran el peso del paciente
 - Glinidas: repaglinida. Presenta riesgo de hipoglucemias, indicado en pacientes con irregularidades en la dieta y en la actividad física
 - Tiazolidindionas: pioglitazona. Se precisan de 10 a 12 semanas para conseguir máxima eficacia, aumentan el peso del paciente, presentan riesgo de anemias, fracturas e insuficiencia cardiaca
 - Inhibidores de α -glucosidasas: acarbosa o miglitol. Tienen menor potencia, no generan hipoglucemias, pueden generar intolerancia intestinal, mejoran el riesgo cardiovascular)
 - Insulina basal en pacientes en los que estén contraindicados los fármacos orales.
- Si la **hiperglucemia es elevada** (HbA1c >8,5%) en el momento del debut, suele ser necesario comenzar el tratamiento con insulina, sola o asociada con metformina. Si las necesidades de insulina descienden, puede mantenerse el control con fármacos orales, bien en monoterapia o en combinación (57, 58).
- Si el **paciente es asintomático** se recomienda comenzar con metformina y, según la respuesta, asociar un segundo fármaco, controlando la evolución a corto plazo para ajustar el tratamiento definitivo (45).

La diabetes es una enfermedad progresiva, por lo que con el tiempo la monoterapia con fármacos se muestra insuficiente y el número de pacientes que no responden a ella aumenta, como ya se demostró en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study -UKPDS- (59). Por lo tanto, la politerapia con un segundo

fármaco oral está justificada no sólo por el fracaso de la monoterapia sino porque la terapia combinada se ha demostrado que aprovecha el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos permitiendo así utilizar dosis más bajas disminuyendo los efectos adversos dosis-dependientes (59-61).

Segundo escalón

Consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica, es decir, con un mecanismo de acción diferente y complementaria. Debe incrementarse la dosis del fármaco añadido según la respuesta del paciente, siempre inferior a la dosis máxima permitida.

Dentro de las **combinaciones con metformina** destacan:

- Sulfonilureas: eficacia y seguridad contrastadas extensamente; riesgos similares a los observados en monoterapia (32, 58).
- Glinidas: en pacientes con ingestas más irregulares, pacientes alérgicos a sulfamidas o con insuficiencia renal moderada; riesgos similares de hipoglucemia y aumento de peso (62).
- Inhibidores de la DPP-4: en pacientes con hipoglucemia inasumible; presentan desconocimiento de seguridad a largo plazo, bajo riesgo de hipoglucemias y neutralidad en el peso (63).
- Agonistas del receptor de GLP-1: administración parenteral, reducción de peso, mejora de factores de riesgo cardiovascular (64).
- Tiazolidindionas: asociación frecuente, en pacientes con buen control prandial de la glucemia y elevación de la glucemia basal; riesgos similares a los observados en monoterapia (65).

- Insulina basal: seguridad y eficacia probadas, recomendado en pacientes con buen control prandial pero HbA1c elevada o en aquellos con limitaciones para glitazonas; riesgo de hipoglucemia (66).
- Inhibidores de α -glucosidasas: no producen hipoglucemias, tienen eficacia limitada; producen intolerancia digestiva (67).

Tercer escalón

Implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización (56, 68, 69).

- **Insulinización.** Se procede a la introducción de insulina basal posteriormente a tratamiento con combinaciones de metformina con secretagogos. Tras un periodo de 3 años, se requerirá pauta intensificada de insulina, suspendiéndose todo tratamiento antidiabético oral, excepto metformina.
- **Triple terapia oral.** La combinación [metformina + sulfonilurea + pioglitazona] presenta la mayor experiencia de uso. En caso de pacientes ancianos se recomienda [metformina + repaglinida + pioglitazona]. Si hay limitaciones con glitazonas se recomienda sustituir pioglitazona por inhibidores de DPP-4: [metformina + sulfonilurea + inhibidores de DPP-4], o, [metformina + repaglinida + inhibidores de DPP-4].

ALGORITMOS DE MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DM2. Comentario

En los últimos años se han desarrollado diferentes algoritmos de manejo terapéutico de la DM2, tales como el del Consenso ADA/EASD desde el año 2006 (56, 68, 69), así como el del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE, *National Institute for Clinical Excellence*) (70, 71) que son actualizados periódicamente.

Las adaptaciones españolas de estos algoritmos incluidas en guías y actualizaciones farmacoterapéuticas (31, 37, 44, 46, 47, 72) son heterogéneas y su diferente estructuración podría dar lugar a errores de interpretación.

Este es el caso del algoritmo presentado en el documento ‘Actualización del tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2’ (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2008) (31) y también recogido en la ‘Guía rápida de Atención Farmacéutica al paciente diabético’ (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010) (44); y adaptados del algoritmo ADA/EASD 2006. En ambos casos puede llegar a interpretarse como opción terapéutica en el tercer escalón la combinación de dos sulfonilureas (‘añadir sulfonilureas’) o de dos glitazonas (‘añadir glitazonas’) entre sí, cuando tales combinaciones no se justificarían al tener los mismos mecanismos de acción (69, 71).

Es por ello que consideramos como referencia las recomendaciones internacionales y las últimas actualizaciones nacionales (31, 45).

1.5.3. Autocontrol de la DM. Educación diabetológica.

AUTOCONTROL

Se denomina autocontrol a la implicación activa del paciente en el proceso terapéutico de su enfermedad. En el caso de los pacientes diabéticos, el autocontrol permitirá realizar ajustes en su alimentación, ejercicio, e incluso en la medicación que emplean, con el fin de prevenir o retrasar la aparición de complicaciones asociadas y mejorar su calidad de vida (44).

Dentro del autocontrol de la diabetes, las actividades recomendadas internacionalmente son:

Control de la glucemia. En pacientes con DM1 es una práctica rutinaria y fundamental para hacer ajustes oportunos de la dosis de insulina. En pacientes con DM2, se considera una práctica de interés para valorar cómo el cambio a hábitos saludables y la medicación afectan a los niveles de glucemia y, por lo tanto, para reforzar la adherencia a los mismos (11, 14, 18).

Control de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Informa sobre los niveles de glucemia en los 2-3 meses previos al análisis e indica la cantidad de glucosa transportada por los eritrocitos, debiendo determinarse cada 3-6 meses (11, 14, 18).

Control de lípidos en sangre. De manera general, en la mayoría de los adultos se recomienda una analítica anual para conocer los niveles de colesterol y triglicéridos, ya que su control ayuda a prevenir complicaciones cardiovasculares (14, 44).

Control de proteínas en orina. La microalbuminuria, eliminación anormal de pequeñas cantidades de proteína por la orina, puede ser indicativa de la aparición de problemas renales y cardiovasculares, por lo que se recomienda la determinación anual de los niveles de creatinina y albúmina en orina (14, 18).

Control de cetonas. La aparición de cetosis ocurre fundamentalmente en pacientes con DM1 en situaciones de enfermedad, traumatismo o estrés (glucemias > 250 mg/dl) al requerir mayor cantidad de insulina. Las determinaciones se realizan en orina a través de una tira reactiva (18, 44).

Control de la presión arterial. Debería realizarse en cada visita médica rutinaria que el paciente diabético realice, o al menos, cada 3 meses. En caso de hipertensión debe confirmarse el diagnóstico repitiendo la medición otro día (14, 44).

Control del peso. Se considera un buen indicador del cumplimiento de la dieta especialmente en pacientes con DM2, debiendo determinarse cada 15 días en casos de sobrepeso u obesidad, y una vez al mes en caso de normopeso (44).

Revisiones dentales. Se recomiendan 2 veces al año (44).

Revisiones oculares. Debe realizarse un estudio oftalmológico dentro de los 5 primeros años de desarrollo de la enfermedad en DM1, o en el momento del diagnóstico en DM2. Los análisis subsecuentes se realizarán anualmente para minimizar el riesgo de desarrollo de retinopatías (14).

Revisiones neurológicas. Todos los pacientes diabéticos deben realizarse la prueba de cribado para polineuropatía simétrica distal en el momento del diagnóstico de la enfermedad; y posteriormente, al menos una vez al año. El cribado de neuropatía autónoma (asociada a disfunción eréctil en los hombres) se realizará en el momento de diagnóstico en DM2, o en los 5 primeros años desde el diagnóstico en DM1. (14)

Revisión del estado de los pies. El pie diabético consiste en un grupo de síndromes que aparecen como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad (neuropatía, isquemia e infección) y que conducen a una ruptura tisular, a una disminución de la movilidad y a posibles amputaciones. Una revisión anual exhaustiva realizada por un especialista permite identificar factores de riesgo predictivos de úlceras y amputaciones (14). Por parte del paciente, debe revisarse metódicamente para prevenir la aparición de lesiones, como mínimo una vez por semana, y en caso de riesgo elevado diariamente (44).

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

Los cambios en el estilo de vida o la capacidad de autocontrol de la enfermedad requieren una educación sanitaria adecuada (44).

El paciente diabético tiene que asumir una responsabilidad en el control diario de su enfermedad. Por lo tanto, la educación diabetológica se considera una parte fundamental en el cuidado de la diabetes, demostrando ser la medida más eficaz para conseguir un control metabólico óptimo y reducir las complicaciones de la enfermedad (18, 24).

Según el NICE del Reino Unido, el objetivo de la educación de las personas con diabetes es mejorar el conocimiento y las habilidades, capacitándolas para asumir el control de la enfermedad e integrar el autocontrol de la enfermedad en la vida cotidiana (73).

Para ello, se debe establecer un programa de educación diabetológica que debe personalizarse en función del tipo de diabetes, la presencia de complicaciones y el nivel sociocultural del paciente. En líneas generales, dichos programas deberían contener cuatro bloques educativos (44):

- Conceptos generales: páncreas, insulina, diabetes, tipos de enfermedad.
- Bases del tratamiento: alimentación, ejercicio, antidiabéticos.
- Autocontrol: autoanálisis, adaptación al tratamiento, situaciones especiales.
- Complicaciones agudas (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, acidosis láctica), y crónicas (retinopatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad cardiovascular, neuropatía diabética, pie diabético).

Se ha descrito que el entrenamiento grupal en estrategias de autocuidado en personas con DM2 es efectivo para mejorar el nivel de glucosa en ayunas, la hemoglobina glicosilada y el conocimiento sobre la enfermedad. A su vez, las intervenciones institucionales pueden mejorar el tratamiento y el manejo de la diabetes facilitando formación y educación sanitaria regular a los pacientes diabéticos (3).

En este sentido, la Unidad de Educación Diabetológica se define como el equipo encargado de dar a conocer al paciente los fundamentos de la diabetes y de desarrollar en él habilidades para la resolución de problemas relacionados con el manejo de la enfermedad (14).

1.6. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

La farmacoepidemiología es la ciencia que estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones utilizando para ello el método epidemiológico (74).

Puede aplicarse, además de a nivel poblacional, a pacientes individuales y a grupos de pacientes. En pacientes individuales se utiliza para analizar las causas y factores asociados con la eficacia y las reacciones adversas a los fármacos. En grupos de pacientes analiza si los hábitos de prescripción son excesivos o inadecuados, si la utilización de los medicamentos se adapta a las características del paciente y si hay una relación entre el patrón de utilización y los resultados terapéuticos y tóxicos obtenidos. Finalmente, en poblaciones estudia si hay una relación causal entre la exposición al fármaco y la respuesta observada y compara la efectividad y la toxicidad que se puede conseguir con diferentes opciones de tratamiento(74).

Esta disciplina emergente se ha desarrollado a lo largo de la década de los noventa. Aunque su nacimiento se puede situar unos años antes, es precisamente en este periodo cuando aparecen los primeros artículos (75, 76) y libros sobre la materia (77, 78), se inicia la edición de revistas específicas ('Pharmacoepidemiology') y se crea la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (International Society for Pharmacoepidemiology -ISPE-).

En España, el 31 de diciembre de 1997 se crea la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el primer organismo regulador con evidente vocación farmacoepidemiológica (79). Es un organismo público con carácter autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, cuyo objetivo es garantizar a la sociedad la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y los animales. Dentro de su organigrama, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia pertenece a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano (80).

Además de la AEMPS, en España existen varios centros y organismos que desarrollan actividades de investigación en el campo de la Farmacoepidemiología, destacando la Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF) -centro colaborador de la OMS-(81), el Instituto de Farmacoepidemiología (IFE) (82) y el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) (83), entre otros.

Actualmente, cabe destacar el proyecto BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria). Este proyecto comenzó formalmente en el año 2003 mediante la colaboración de AEMPS y CEIFE con el objetivo de crear una base de datos al servicio del Sistema Nacional de Salud que incluyera información aportada por los médicos de Atención Primaria (médicos de

familia y pediatras), con la finalidad de realizar estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia. Desde junio de 2010 este proyecto es gestionado a través de la Fundación para la Cooperación y Salud Internacional (FCSAI) (84).

El tipo de estudio más representativo de la Farmacoepidemiología es el llamado estudio observacional. En él, el investigador aparentemente no introduce ninguna modificación en la población estudiada y por tanto las condiciones del estudio son las mismas que las condiciones reales en que se desenvuelve el uso de los medicamentos (85). Algunos autores no incluyen dentro de la Farmacoepidemiología los estudios experimentales -representados por el ensayo clínico- (74), mientras que otros los incluyen por considerarlos tanto por sus objetivos como por su método estudios propios de Farmacovigilancia (85, 86). En los estudios experimentales se manipula la realidad con el fin de crear las mismas condiciones basales en los grupos que se pretende comparar (85).

A su vez, los estudios farmacoepidemiológicos observacionales pueden ser de tipo prospectivo o retrospectivo, y se realizan a partir de datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, y bases de datos específicas o elaboradas con otros fines. Sus resultados pueden ser cualitativos y cuantitativos, así como descriptivos (si sólo incluyen a un grupo de pacientes) o analíticos (si comparan dos grupos de pacientes). Permiten establecer una relación, aunque no una relación causal *ad hoc* ya que puede haber errores de selección e información, así como factores de confusión (74).

El objetivo final de la Farmacoepidemiología es contribuir a obtener el máximo beneficio de los medicamentos con el mínimo riesgo. Para la consecución de este

objetivo, se aplica el método epidemiológico tanto al **estudio de utilización de medicamentos** como a la **farmacovigilancia** (74).

Los resultados de estas investigaciones se materializan en un uso más racional de los fármacos, y especialmente, en la adopción de medidas regulatorias (85).

1.6.1. Estudios de Utilización de Medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos han sido definidos por la OMS, como aquellos que 'comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas' (87).

Un estudio de utilización de medicamentos (EUM) puede centrarse en el medicamento, en el prescriptor o en el consumidor, y tiene como objetivo cuantificar la utilización de los medicamentos (frecuencia, diferencias geográficas y evolución con el tiempo), hábitos de prescripción (adecuación a un estándar e identificación de desvíos y de sus posibles causas), con el fin de conocer si el uso coincide con lo recomendable, identificar los hábitos de prescripción que debieran modificarse, detectar problemas terapéuticos que deban estudiarse más detalladamente y valorar los efectos de medidas de información o control del uso de los medicamentos (74).

TIPOS DE ESTUDIOS

La siguiente tabla recoge los diferentes métodos empleados en Estudios de Utilización de Medicamentos.

Tabla 4. Métodos empleados en Estudios de Utilización de Medicamentos (EUMs)

Estudios de oferta de medicamentos	Analizan la cantidad y la calidad de la oferta y de la información ofrecida en los registros nacionales, catálogos nacionales oficiales y catálogos elaborados por la industria farmacéutica.
Estudios cuantitativos de consumo	Analizan ciertos parámetros que dan una idea del uso cuantitativo de fármacos. Las tendencias de consumo pueden expresarse a través de indicadores de uso -como el número de envases, número de unidades o número de dosis diarias definidas (DDD)-, o a través de indicadores de gasto -como la prestación farmacéutica en moneda constante, porcentaje del gasto de un grupo de medicamentos respecto al gasto farmacéutico total o el Coste Tratamiento Día (CTD)-.
Estudios cualitativos de consumo	Analizan la calidad farmacéutica, farmacológica y terapéutica de los medicamentos más utilizados, así como su evolución; y caracterizan la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario, a partir de un muestreo sobre los medicamentos más vendidos, con o sin receta.
Estudios de cohorte de un grupo	Relacionan el consumo de medicamentos, expresado como dosis diaria definida, con las indicaciones, permitiendo identificar variaciones en los patrones de uso de medicamentos entre países. También puede relacionarse el consumo de medicamentos con los resultados del tratamiento y con registros de natalidad, mortalidad y morbilidad.
Estudios de hábitos de prescripción médica	Analizan la prevalencia de la prescripción médica y la relación entre indicación y prescripción a partir de las cifras de venta obtenidas por empresas privadas especializadas, de las cifras de adquisiciones elaboradas por organismos oficiales, de las historias clínicas o de un muestreo de prescripciones médicas hospitalarias y extrahospitalarias.
Estudios de cumplimiento de la prescripción	Comparan la frecuencia de prescripción con la de uso, o la información del paciente sobre su enfermedad y tratamiento y la relación médico-paciente. Se realizan a partir de técnicas indirectas como la obtención de información de los pacientes, de los médicos y de otro personal sanitario; o de técnicas directas como la determinación del fármaco o sus metabolitos en líquidos biológicos.
Estudios orientados a problemas específicos	Se analizan los criterios de utilización de fármacos y de técnicas y protocolos terapéuticos a partir de historias clínicas, o de subgrupos y tratamientos de alto riesgo.

Adaptado de (74, 88, 89)

1.6.2. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia ha sido definida por la OMS como ‘la ciencia y las actividades relacionadas con la identificación, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o de cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos’ (90). En el año 2002 se amplía esta definición para incluir plantas medicinales, medicinas tradicionales y complementarias, hemoderivados, productos biológicos, dispositivos médicos y vacunas.

Los objetivos que persigue son, por tanto, ‘identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público en general sobre estas cuestiones’ (91).

A su vez, la OMS define como **reacción adversa** producida por un medicamento a ‘cualquier efecto perjudicial o no deseado que se presente tras la administración de las dosis [de medicamento] normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad’ (92).

En general se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, en la que se definen dos grandes grupos de reacciones adversas: aquellas que responden al mecanismo de acción normal del medicamento aunque con efecto aumentado (de tipo A o *augmented*), y aquellas que no responden al mecanismo de acción del medicamento y presentan efectos anormales e inesperados (tipo B o *bizarre*) (93). Posteriormente se han añadido otros dos tipos para las reacciones asociadas a tratamientos prolongados (tipo C o *chronic*) y para carcinogénesis o teratogénesis (tipo D o *delayed*) (94).

En nuestro país, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) -desde el inicio de sus actividades en 1999 como único organismo regulador e interlocutor en materia de medicamentos (79)-, ha tenido entre sus objetivos específicos planificar, coordinar, evaluar y desarrollar **el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano** (SEFV-H) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, cuya Unidad de Coordinación del SEFV-H asume la Secretaría del Comité Técnico de Farmacovigilancia (80, 95).

El Sistema Español de Farmacovigilancia se constituye como una estructura descentralizada que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan para recoger, elaborar, y en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos, y en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos (96).

A su vez, en el año 2002 se aprobó el Real Decreto que regula las actividades de Farmacovigilancia en España (97).

TIPOS DE ESTUDIOS

La siguiente tabla recoge los diferentes métodos empleados en Farmacovigilancia.

Tabla 5. Métodos empleados en Farmacovigilancia

Análisis de estadísticas vitales	Permiten detectar reacciones agudas o subagudas relacionadas de manera bastante específica con la administración de un medicamento a través de los registros de mortalidad y morbilidad.
Casos clínicos	Describen casos aislados sobre la eficacia o toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversas, aunque no permiten establecer una relación causal.
Serie de casos	Pueden proceder de un investigador, de un grupo de investigadores, de un hospital, de una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil del efecto terapéutico o de la reacción adversa. No permiten establecer relación causal ni frecuencia de aparición.
Monitorización intensiva en pacientes hospitalizados	A partir de la historia clínica del paciente (especialmente al ingreso y al alta) y de entrevistas estructuradas con el paciente y con el médico, se estudian los efectos agudos y subagudos, y se detectan nuevas interacciones y reacciones adversas, así como valorar cuantitativamente las sospechas previas. Ejemplo: Boston Collaborative Drug Surveillance Program (University of Boston) desde 1966.
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción o vigilancia posterior a la comercialización (<i>Prescription Event Monitoring, PEM</i>).	Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y establecer incidencia de reacciones en nuevos fármacos (orden 1/10.000) a partir de impresos diseñados específicamente para que notifiquen los pacientes tratados con un nuevo medicamento.
Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (Post-marketing surveillance)	Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y establecer incidencia de reacciones en nuevos fármacos (orden 1/10.000) a partir de impresos diseñados específicamente para que notifiquen los pacientes tratados con un nuevo medicamento.
Fusión de registros clínicos (Record Linkage Systems).	Recoge en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos hospitalarios o extrahospitalarios recibidos. Ejemplos: General Practitioners Research Database (GPRD) del Reino Unido, Medicaid en Estados Unidos y Saskatchewan en Canadá.
Metaanálisis	Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento. También se utilizan como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudios de farmacoeconomía.
Estudios epidemiológicos observacionales de cohortes y caso-control	Son estudios en los que se comparan dos poblaciones de características similares, donde una ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra no lo ha recibido. Son adecuados para verificar hipótesis.
Estudios de cohortes	Pueden ser prospectivos o retrospectivos. Se identifican pacientes expuestos y pacientes no expuestos a un fármaco, detectándose las patologías sufridas por cada grupo y reacciones adversas. Se hace un seguimiento de cada grupo, a partir de impresos específicamente diseñados o de las historias clínicas, para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas a valorar.
Estudios de caso-control	Se identifican pacientes con una enfermedad determinada (casos) y sin la enfermedad (controles) considerada una reacción adversa relacionada con la exposición previa a uno o varios fármacos comparándose los riesgos relativos. Se pueden realizar a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes y son muy útiles para la cuantificación de riesgo de reacciones adversas graves y poco frecuentes.
Estudios de caso-cohorte	Los casos se identifican como en los estudios de casos-control y se compara con una cohorte de individuos expuestos.
Notificación espontánea	Permite la generación de hipótesis de relaciones de causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Es considerada el pilar básico de todos los sistemas de farmacovigilancia, por lo que será tratada en profundidad a continuación.

Adaptado de (74, 88, 89)

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las fuentes de datos en farmacovigilancia se pueden generar a partir de estudios específicos -en los que se conoce previamente la población expuesta-, de las historias clínicas o de los sistemas estables de recogida de reacciones adversas. Estos últimos aglutinan mayor número de reacciones y son de gran utilidad para estudiar los problemas de seguridad de los medicamentos (85).

El sistema de recogida de reacciones adversas más extendido internacionalmente es el Sistema de Notificación Espontánea de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para tratar de evitarlas (74).

Este sistema de notificación espontánea es el utilizado por el **Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS**, que viene funcionando desde 1968 y que actualmente se encuentra integrado por más de 100 países (95).

En cada país participante hay un centro coordinador nacional donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente se envía al Centro Colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia, de la OMS (98).

En nuestro país, dichas funciones las realiza **el Sistema Español de Farmacovigilancia**, cuya estructura descentralizada facilita la proximidad al lugar donde se ha producido la notificación (74, 99). Se desarrolla, por tanto, una red constituida por 17 Centros Regionales de Farmacovigilancia (uno por cada Comunidad

Autónoma -C.A.-) y un Centro Coordinador Nacional en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS (95).

Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por los profesionales sanitarios que las detecten a los Centros Regionales de Farmacovigilancia en un impreso específico denominado **Tarjeta Amarilla**. Los Centros Regionales de Farmacovigilancia, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del profesional notificador, se encargan de codificar las notificaciones, evaluarlas y enviarlas al Centro Coordinador Nacional (74, 95).

De esta forma, las notificaciones de sospechas de RAM quedan integradas en una base de datos centralizada establecida desde 1992, denominada FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas, con acceso telemático en tiempo real desde cada centro. Las notificaciones de esta base de datos se migran periódicamente a Eudravigilance -la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)-, y a Vigibase -la base de datos del Centro de Monitorización de Uppsala, centro internacional dependiente de la OMS (95)-.

Este sistema de notificación espontánea es particularmente útil para generar 'alertas', entendiéndolas -según la definición de la OMS- como notificaciones sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, normalmente desconocida o poco documentada (100). Estas alertas son el origen de las hipótesis sobre las que se pueden realizar estudios de farmacovigilancia tales como ensayos clínicos u otros estudios epidemiológicos específicos. A su vez, el almacenamiento de las notificaciones recibidas presenta aplicaciones como banco de datos acumulativo internacional y como fuente de datos de perfiles que permiten prever acontecimientos cuando se comercializa un nuevo fármaco (98, 101).

El programa de la Tarjeta Amarilla

El programa de la Tarjeta Amarilla es el sistema de vigilancia post-comercialización más barato, sencillo y rápido, realizándose un seguimiento de los fármacos desde el momento de la comercialización hasta su retirada del mercado. A su vez, al ser un estudio observacional no plantea problemas éticos a diferencia de los ensayos clínicos (101).

La Tarjeta Amarilla es el impreso modelo que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de RAM (101). Surge por primera vez en el Reino Unido en el año 1964 auspiciada por el Comité para la Seguridad de los Medicamentos como un intento de crear un vehículo a la comunicación espontánea (99).

En la actualidad este programa es una herramienta insustituible y de gran valor en la supervisión de la seguridad de los medicamentos (99).

1.6.3. Farmacoeconomía

La farmacoeconomía se define como la disciplina que estudia el coste del tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y la sociedad. Es una rama de la economía sanitaria que se apoya en la farmacoepidemiología y ayuda a tomar decisiones sobre el desarrollo de nuevos medicamentos, su producción, consumo, prescripción y utilización en la práctica clínica (74).

Su objeto es analizar la eficiencia de los fármacos (es decir, el coste de la efectividad de un fármaco) para proporcionar elementos de decisión que ayuden a encontrar soluciones socialmente aceptables para la utilización de los medicamentos,

en el contexto de una demanda sanitaria ilimitada y de una limitada capacidad de la sociedad para satisfacerla.

Entre los diferentes estudios farmacoeconómicos, se encuentra el estudio de minimización de costes. En este tipo de análisis, el criterio principal y los resultados obtenidos en dicho criterio principal (p. ej., la efectividad) debe ser el mismo para dos tratamientos a evaluar, por lo que la evaluación se centra en comparar el coste de cada uno. Si el resultado principal (efectividad) es el mismo, pero hay diferencias en otros resultados secundarios (como las reacciones adversas), el análisis del coste debe incluir el derivado de estas diferencias secundarias (74).

Las contribuciones más características de la farmacoepidemiología están referidas a la seguridad y al coste de los medicamentos. Este último se ha convertido en una preocupación creciente debido a que un mayor gasto de medicamentos no conlleva siempre mejoras en los indicadores de salud. A su vez, las reacciones adversas también generan importantes costes indirectos (85).

2. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo exponencial de los medicamentos, y su respectiva utilización en la población, ha multiplicado los problemas relacionados con su correcta selección, prescripción, consumo, efectividad y seguridad; y ha generado un importante gasto farmacéutico a los Sistemas Sanitarios.

Para conocer cómo son utilizados los medicamentos, y las consecuencias de dicho uso, se aplica la Farmacoepidemiología. La información obtenida permite adoptar las medidas más adecuadas para conseguir el máximo beneficio de los medicamentos con el mínimo riesgo.

A su vez, la DM es una enfermedad crónica considerada actualmente pandemia, siendo padecida por más de 220 millones de personas en el mundo (102). En concreto en España, existe una prevalencia estimada de diabetes diagnosticada del 5,9% entre la población mayor de 16 años (103).

Debido a la evolución de esta enfermedad, las personas diabéticas precisan de tratamiento farmacológico para controlar los signos, síntomas y complicaciones posteriores. Es por ello que, en el caso concreto de la DM, tanto los Estudios de Utilización de medicamentos como los Estudios de Farmacovigilancia adquieren especial importancia.

En España, los Estudios de Utilización de Antidiabéticos se han venido realizando sobre poblaciones muy concretas (104-110) dificultando su comparación con otros países; o bien, en periodos no concurrentes con estudios de seguridad nacionales (111-114).

Por su parte, los estudios de Farmacovigilancia de Antidiabéticos disponibles son mayoritariamente ensayos clínicos y estudios observacionales de principios activos o subgrupos concretos, habitualmente novedosos (42, 115-117), siendo

escasos los estudios sobre notificaciones espontáneas (95). Estos hechos hacen complejo el análisis conjunto de la utilización y seguridad de los medicamentos antidiabéticos (118).

Ante esta situación, el presente trabajo trata de analizar en profundidad la evolución experimentada en la utilización y seguridad de los fármacos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2008, abordándolo desde un enfoque autonómico, nacional e internacional.

3. OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar la utilización y seguridad de Antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2008.

Objetivos específicos:

1. Conocer la evolución de la oferta de Antidiabéticos en España durante el periodo de estudio.
2. Analizar la evolución del consumo global y atribuible de Antidiabéticos en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD), a nivel autonómico y nacional.
3. Evaluar la utilización de Antidiabéticos a nivel autonómico y nacional, a través de indicadores cuantitativos y cualitativos de uso (Estimación de la prevalencia, Indicadores de Calidad de la prescripción).
4. Valorar la evolución del coste global y atribuible de Antidiabéticos en Coste por 1.000 habitantes y día (CHD), a nivel autonómico y nacional.
5. Examinar el coste de Antidiabéticos a nivel autonómico y nacional, a través de indicadores cuantitativos y cualitativos de gasto (CTD, Análisis de minimización de costes).
6. Analizar las notificaciones espontáneas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos, a nivel autonómico y nacional.
7. Identificar patrones de pacientes que sufren reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos.
8. Detectar señales positivas de reacciones adversas a Antidiabéticos.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Estudio Farmacoepidemiológico de Medicamentos. Estudio descriptivo transversal.
- Unidades de estudio: Prescripciones y notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al tratamiento farmacológico de la DM.
- Marco de estudio: España y Comunidades Autónomas. Periodo comprendido entre los años 2000 y 2008.

4.2. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS

4.2.1. Fuentes de obtención de datos de la Oferta

Analizamos la información sobre los principios activos, especialidades y presentaciones de medicamentos antidiabéticos, registrados y comercializados en España entre los años 2000 y 2008, ambos inclusive, obtenida a partir de los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas publicados por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (30).

4.2.2. Fuentes de obtención de datos de Uso y coste

En España se dispone de la base de datos ALHAQUEM -antes ECOM- perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo (119). Esta base recoge, siguiendo la clasificación Anatómica Terapéutica Química (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC) (120), las dispensaciones hechas a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS) de los medicamentos prescritos en España, quedando excluidas de la misma la utilización hospitalaria, la utilización a través de seguros privados o la

realizada con cargo a mutuas (MUFACE, ISFAS y MUGEJU), así como los medicamentos sin receta o no financiados.

En el presente estudio, analizamos la información de todas aquellas prescripciones correspondientes al Subgrupo Terapéutico A10 'Fármacos usados en Diabetes' registradas en ALHAQUEM entre los años 2000 y 2008, ambos inclusive, facilitada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en archivos Excel.

Hemos considerado para el análisis todas las variables, tanto cualitativas como cuantitativas, incluidas en la base de datos. Las prescripciones se encuentran agrupadas según las variables Comunidad Autónoma (C.A.), año, Código Nacional (C.N.), clasificación ATC del subgrupo químico y principio activo, y nombre comercial de la especialidad farmacéutica incluyendo el tipo de presentación. Por lo tanto, en cada registro disponemos de los valores agregados para las variables número de envases dispensados e importe a precio de venta al público -en euros corrientes- con impuestos incluidos (PVP IVA).

Para realizar el análisis de los datos indicados se utilizaron adicionalmente las siguientes bases de datos:

ÍNDICE ATC/DDD

El Centro Colaborador de Oslo sobre Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) de la OMS recomienda aplicar el Sistema ATC/DDD. Este sistema se basa en la Clasificación ATC y en la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada Dosis Diaria Definida (DDD)(121).

Hemos extraído del Índice ATC/DDD -dispuesto a tal efecto (122, 123)-, los valores de código ATC, nombre del principio activo, DDD, unidades de medida de la DDD y forma de administración registrados para cada principio activo perteneciente al Subgrupo Terapéutico A10 y que esté presente en nuestro estudio (ver Tabla 6).

CIFRAS POBLACIONALES

La información sobre las cifras oficiales de población, tanto a nivel nacional como autonómico, se ha obtenido de los censos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (124). Concretamente, se ha utilizado el dato del padrón municipal referido al 1 de Enero de cada año incluido en el estudio.

ÍNDICE DE PRECIOS AL CONSUMO

Los valores del Índice de Precios de Consumo (IPC) permiten actualizar el gasto en euros corrientes de cada año a euros constantes, tomando como referencia el valor del dinero en el último año incluido en el análisis.

El objetivo es eliminar el efecto de la inflación anual en los precios durante el periodo de estudio para obtener la variación real de los mismos. Para ello se han utilizado los valores de IPC-base 2006 correspondientes al mes de diciembre de cada año al ser el valor final y más elevado (125), coincidiendo así con la base de datos ALHAQUEM que recoge los costes totales anuales, cuyo recuento finaliza en diciembre.

4.2.3. Fuentes de obtención de datos de Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

La base de datos FEDRA® 2.0 (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), perteneciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento (126), contiene la información sobre las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) detectadas y notificadas por los profesionales sanitarios y por los laboratorios farmacéuticos, tras el inicio de comercialización de medicamentos y productos sanitarios.

En nuestro estudio analizamos la información de todas aquellas notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas realizadas entre los años 2000 y 2008, ambos inclusive, en las que participasen fármacos antidiabéticos (Grupo Terapéutico A10). Esta información fue solicitada en forma de consulta abierta -previo permiso de la Agencia Española del Medicamento (127)-, y facilitada por el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid en archivos Excel.

4.3. BASES METODOLÓGICAS

4.3.1. Bases metodológicas para el Estudio de Utilización de Medicamentos. El Sistema ATC/DDD

La presentación de los datos obtenidos en los EUM requiere una clasificación adecuada de los medicamentos o las especialidades farmacéuticas y unos parámetros de medida cuantitativos adecuados para garantizar la calidad y comparabilidad de los mismos.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA: CLASIFICACIÓN ATC DE LA OMS.

Es necesaria una clasificación uniforme de las especialidades farmacéuticas, que sea aplicable en todos los países y estable en el tiempo, para hacer comparables los datos. Como hemos indicado anteriormente, aunque existen distintas clasificaciones de medicamentos, la OMS recomienda aplicar la Clasificación ATC. En ella, los principios activos se dividen en diferentes grupos según el órgano o sistema en el que actúan, subdividiéndose consecutivamente según sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Se genera así una clasificación en cinco niveles, siendo el quinto nivel el correspondiente al principio activo como tal (121, 123).

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo estableció el compromiso de adoptar esta Clasificación ATC, en el Real Decreto 1663/98 de financiación selectiva de medicamentos, aprobándose definitivamente por el Real Decreto 1348/2003, que adapta la Clasificación anatómica de medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (128). Desde Enero de 2007, está vigente una actualización del Sistema ATC/DDD internacional (122), adoptada por España al inicio del año siguiente (129).

Las denominaciones actuales -según el Sistema ATC/DDD- de los subgrupos antidiabéticos incluidos en el presente trabajo se recogen en la Tabla 6.

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA: DOSIS DIARIA DEFINIDA

En los estudios de consumo los parámetros de medida pueden ser muy variados resultando difícil hacer comparaciones adecuadas. La unidad técnica internacional de cuantificación de consumo de medicamentos recomendada por el Centro Colaborador de la OMS para Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) es la **Dosis Diaria Definida (DDD)**. Esta unidad que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas del medicamento (89, 121).

La DDD es la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal. Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis terapéutica (88, 121, 123). En el presente trabajo, los valores de DDD recomendados para los principios activos antidiabéticos a analizar, así como sus modificaciones a lo largo del periodo de estudio, se recogen en la Tabla 6.

En general, la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, está referida a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración, aunque para fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen valores de DDD específicos (123, 130, 131).

En el caso de combinaciones de fármacos a dosis fijas seguimos la metodología internacional ya que, para estos casos, la OMS genera una nueva unidad de medida denominada *Unit Dose* (UD) o dosis unitaria, que equivale a un comprimido (u otra unidad de administración). Para cada especialidad que esté constituida por una combinación de fármacos, su DDD vendrá definida por el número de UD's, es decir, el número diario de unidades de administración (132).

La DDD permite realizar estudios comparativos de consumo en distintas zonas geográficas y, dentro de una misma zona, en distintos períodos de tiempo. Sin embargo, la DDD también presenta algunas limitaciones. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitado, ya que, no equivale a la dosis diaria prescrita y, además, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen. Por otro lado, la DDD no refleja las indicaciones para las que se utilizan los medicamentos y, además, un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones (130).

En el caso de los antidiabéticos, ya sean insulinas o Agentes Hipoglucemiantes orales (AHOs), estas limitaciones quedan soslayadas, ya que, la dosis diaria prescrita prácticamente no presenta disparidad con la DDD de cada principio activo (130). A su vez, las indicaciones de la terapéutica antidiabética, debido al carácter crónico y específico de la enfermedad, son exclusivas de ésta y no pueden aplicarse en otras patologías (123).

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA: DOSIS DIARIA PRESCRITA

La otra unidad de medida utilizada es, por tanto, la **dosis diaria prescrita (DDP o PDD)**. Es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación. Aunque, para la mayoría de los subgrupos químicos (por ejemplo,

analgésicos) pueden existir diferencias importantes según se utilice como unidad de medida la DDD o la PDD, en el caso de fármacos antidiabéticos, como ya se ha indicado, no existe gran diferencia en los resultados (130, 131).

En comparación con la DDD, la PDD permite una mejor estimación de la proporción de la población tratada; sin embargo, no es uniforme porque puede variar en las distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona geográfica a lo largo del tiempo pudiendo perder utilidad en los estudios comparativos. Su mayor inconveniente comparado con la DDD es que la información sobre la dosis que se ha prescrito realmente a cada paciente es muy difícil de conseguir y requiere un diseño complejo que además suele tener unos costes elevados (130).

En el presente estudio, para aquellos principios activos antidiabéticos que no tienen definidos sus valores de DDD, consideramos las PDDs de aplicación en España (ver Tabla 6b).

Tabla 6a. Fármacos antidiabéticos incluidos en el estudio. Sistema ATC/DDD.

A Tracto digestivo y metabolismo A10 Fármacos usados en Diabetes A10A INSULINAS Y ANÁLOGOS		DDD	unidades	vía
A10AB Insulinas y análogos, acción rápida Insulinas y análogos para inyección, acción rápida				
A10AB01	Insulina (humana) regular	40	UI	p
A10AB04	Insulina lispro			
A10AB05	Insulina aspart			
A10AB06	Insulina glulisina			
A10AC Insulinas y análogos, acción intermedia Insulinas y análogos para inyección, acción intermedia				
A10AC01	Insulina (humana) NPH o isofánica Insulina (humana) zinc 70%	40	UI	p
A10AC04	Insulina lispro protamina			
A10AC30	Combinaciones bovina+porcina zinc 70%			
A10AD Insulinas y análogos, acción intermedia combinada con acción rápida Insulinas y análogos para inyección, acción intermedia combinada con acción rápida				
A10AD01	Insulina (humana) regular + NPH	40	UI	p
A10AD04	Insulina lispro + lispro protamina			
A10AD05	Insulina aspart + aspart protamina			
A10AE Insulinas y análogos, acción prolongada Insulinas y análogos para inyección, acción prolongada				
A10AE01	Insulina (humana) zinc 90%	40	UI	p
A10AE04	Insulina glargina			
A10AE05	Insulina detemir			
A10AF Insulinas y análogos para inhalación				
A10AF01	Insulina (humana)	15	mg	i

Adaptado de (122, 132, 133). Cambios en Índice ATC/DDD 2007. Unidades: UI, Unidad Internacional; mg, miligramos. Vía: p, parenteral; i, inhalada

Por motivos de simplificación en el presente estudio, nos referiremos al Subgrupo farmacológico A10A como 'Insulinas'; y al Subgrupo farmacológico A10B como 'AHOs', ya que, a excepción de exenatida, todos los demás principios activos que lo componen son de administración oral.

Tabla 6b. Fármacos antidiabéticos incluidos en el estudio. Sistema ATC/DDD (continuación)

A Tracto digestivo y metabolismo				
A10 Fármacos usados en Diabetes				
A10B AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES				
Agentes hipoglucemiantes, excluyendo insulinas		DDD	unidades	vía
A10BA Biguanidas				
A10BA02	Metformina	2	g	o
A10BA03	Buformina	0,2	g	
A10BB Sulfonamidas, derivados de urea				
A10BB01	Glibenclamida	10	mg	o
A10BB02	Clorpropamida	0,375	g	
A10BB03	Tolbutamida	1,5	g	
A10BB07	Glipizida	10	mg	
A10BB08	Gliquidona	60	mg	
A10BB09	Gliclazida	0,16	g	
		60	mg	
A10BB12	Glimepirida	2	mg	
A10BB00	Glisentida*	(9)	(mg)	
A10BD Combinaciones de agentes hipoglucemiantes orales				
A10BD03	Metformina y rosiglitazona	2	UD	o
A10BD04	Glimepirida y rosiglitazona	1	UD	
A10BD05	Metformina y pioglitazona	2	UD	
A10BD07	Metformina y sitagliptina	2	UD	
A10BD08	Metformina y vildagliptina	2	UD	
A10BF Inhibidores de alfa-glucosidasa				
A10BF01	Acarbosa	0,3	g	o
A10BF01	Miglitol	0,3	g	
A10BG Tiazolidindionas				
A10BG02	Rosiglitazona	6	mg	o
A10BG03	Pioglitazona	30	mg	
A10BH Inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4)				
A10BH01	Sitagliptina	0,1	g	o
A10BH02	Vildagliptina	0,1	g	
A10BX Otros agentes hipoglucemiantes orales				
Otros agentes hipoglucemiantes, excluyendo insulinas				
A10BX01	Goma guar*	(9)	(g)	o
A10BX02	Repaglinida	6	mg	
		4	mg	
A10BX03	Nateglinida	0,36	g	
A10BX04	Exenatida	15	mcg	p

Adaptado de (122, 132, 133). Cambios en Índice ATC/DDD 2004. Cambios en Índice ATC/DDD 2007. Cambios en Índice ATC/DDD 2011. Unidades: g, gramos; mg, miligramos; UD, dosis unitaria. Vía: o, oral; p, parenteral. *Dosis Diaria Prescrita (PDD) en España.

4.3.2. Bases metodológicas para el estudio de Farmacovigilancia de Medicamentos. La Tarjeta Amarilla.

TERMINOLOGÍA INTERNACIONAL EN FARMACOVIGILANCIA

Esta terminología está recopilada en el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que se fundamenta en herramientas básicas del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS: el diccionario WHO-ART (WHO Adverse Drug Reaction Terminology), para codificar las reacciones adversas; y la 9ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9-MC/ICD-9-CM (The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification), para codificar las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a dichas reacciones, entre otros (95).

La base de datos FEDRA ® 2.0 emplea la versión en Español de dicho diccionario MedDRA, cuya traducción incluye –manteniendo el orden jerárquico- los términos de bajo nivel (LLT), los términos preferentes (Preferred term: PtRAM), los términos de alto nivel (High level term: HltRAM), y el órgano o sistema correspondiente (System Organ Class, SOC) (134, 135). Las normas y criterios empleados por el SEFV para elegir los términos MedDRA están en consonancia con las normas establecidas ‘MedDRA Term Selection: Points to Consider’ por MSSO (Maintenance Support and Services Organization), organización encargada de la distribución y mantenimiento a nivel internacional del diccionario MedDRA (136).

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE RAM

En la base de datos FEDRA ® 2.0 se recogen las notificaciones de sospechas de RAMs comunicadas mediante Tarjeta amarilla, así como los casos procedentes de las revisiones bibliográficas realizadas por los Centros Autonómicos de

Farmacovigilancia (CAFV), de los estudios de profesionales sanitarios no comunicados por la industria farmacéutica, y de las notificaciones telemáticas transmitidas por la industria farmacéutica a una base de datos intermedia, denominada Pre-FEDRA. Posteriormente, los técnicos del SEFV evalúan estas notificaciones y, mediante un proceso de validación, incorporan esa información en FEDRA (134). Excepcionalmente, cuando la transmisión electrónica de una sospecha de reacción adversa grave no es posible, ésta se comunica mediante un formulario de notificación individual adaptado del modelo CIOMS I -modelo internacional de formulario para notificar sospechas de RAM-, y exclusivo para los laboratorios farmacéuticos (137).

Dentro de la base FEDRA, se clasifica como notificación espontánea de sospecha de RAM a toda *'observación individual no procedente de un estudio, independientemente si procede de una publicación o si el profesional sanitario lo ha comunicado directamente al CAFV o a la Industria Farmacéutica'* (134).

En el presente trabajo analizamos todas aquellas notificaciones espontáneas de sospechas de RAMs -en las que se registran fármacos antidiabéticos-, tanto comunicadas por Tarjeta Amarilla como por cualquiera de las otras vías de notificación indicadas. Hemos incluido estas vías alternativas debido al aumento en su número de comunicaciones -en especial por parte de la industria farmacéutica-, durante los años que corresponden a nuestro periodo de estudio; tal como indican los últimos análisis de evolución de FEDRA (138).

Para el tratamiento de la información de sospechas de RAM, hemos respetado los *'Criterios para la utilización de los datos de la Base de Datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia'* -SEFV/1/CT- (139) y las *'Normas para la correcta interpretación y utilización de los datos del SEFV'* -SEFV/2/CT- (140). A este respecto,

hemos tenido en especial consideración que, para cualquier notificación, no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa comunicada.

La Tarjeta Amarilla

Es el sistema de notificación espontánea por excelencia. Consiste en un impreso estandarizado que recoge la información necesaria para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco (101). Esta información se puede dividir en cuatro bloques diferenciados: datos del **paciente** (nombre, edad, peso), datos del **fármaco** (principio activo o preferentemente nombre de la especialidad, dosis diaria, vía de administración, indicación), datos de la **reacción adversa** (descripción según el diccionario WHO-ART, fecha de inicio y fin, desenlace), y **observaciones** que el notificador considere de interés (reexposición, complicaciones)(98, 101). Los datos referidos al paciente y al notificador son estrictamente confidenciales.

VALORACIÓN DE GRAVEDAD Y CAUSALIDAD

La gravedad y la causalidad de las notificaciones son examinadas y evaluadas diariamente en cada Centro Regional de Farmacovigilancia.

- La gravedad de la reacción se clasifica en cuatro categorías: **mortal**, **grave** –si la reacción amenaza directamente la vida del paciente-, **moderada** –si la reacción provoca hospitalización, atención en Servicio de urgencias, baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente-; y **leve** -grupo en el que se incluye cualquiera que no cumpla las condiciones anteriores- (98).

- Los criterios para la evaluación de la relación causal en cada notificación, entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de la reacción adversa, están inspirados en el algoritmo de Karch-Lasagna (141, 142).

La reproducibilidad del método se asegura mediante un protocolo estandarizado cerrado, por el que se recoge la información fundamental en una serie de criterios: la **secuencia temporal** entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción; el **conocimiento previo** de la reacción adversa a un medicamento; el **efecto de la retirada** del fármaco sospechoso, el **efecto de la reexposición** al fármaco sospechoso, la **existencia de una causa alternativa** al fármaco de igual o mayor verosimilitud, la **información adicional** de factores del paciente o de su enfermedad -consignada según el código de la 9ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-9)-, y las **exploraciones complementarias** para establecer el diagnóstico diferencial (98, 99, 101). Los 5 primeros criterios son los que constituyen del algoritmo de Karch-Lasagna como tal (141, 142).

Para cada criterio, se dispone de una serie de respuestas cerradas y codificadas en una escala numérica estandarizada, siendo más elevado su valor cuanto más verosímil sea el criterio. Una vez elegidos dichos valores, se aplica el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo y cols. (143), y se genera el resultado de la evaluación.

De esta manera, una RAM queda clasificada según la evaluación de causalidad en (99, 101):

- Definitiva o cierta (valor ≥ 9): cuando ocurre en un plazo de tiempo aceptable respecto a la administración de un fármaco, y no puede ser explicada por otro proceso intercurrente u otro fármaco o sustancia química. La respuesta a la retirada del

fármaco debe ser clínicamente verosímil. El evento debe ser confirmado como definitivo farmacológica y fenomenológicamente, usando si fuera necesaria la reexposición al fármaco.

- Probable (valor 5-8): cuando presenta una razonable secuencia en el tiempo tras la administración del fármaco -improbable de ser atribuida a otros fármacos o sustancias químicas-, y va seguida de una respuesta clínica razonable tras la retirada. No es necesaria la información de reexposición.

- Posible (valor 1-4): cuando se presenta en una secuencia de tiempo razonable tras la administración del fármaco, pero que puede ser también explicada por un proceso intercurrente u otro fármaco o sustancia química. No se dispone de la información sobre la retirada o ésta es confusa.

- Condicional (valor 0): cuando se precisa de mayor información para una adecuada valoración o, simplemente, cuando la documentación disponible esté siendo sometida a revisión.

- Improbable o no relacionada: cuando presenta una relación temporal tras la administración del fármaco que hace improbable una relación causal, mientras que otros fármacos, compuestos químicos o procesos subyacentes, suministran una explicación verosímil.

- Inclasificable: cuando existe un informe que sugiere que la relación causal no puede ser establecida por datos incompletos o contradictorios y que no pueden ser corregidos o verificados.

Actualmente, existen dos escalas para expresar el resultado de valoración de causalidad: la clásica del Sistema Español de Farmacovigilancia (que se ajusta a las

definiciones anteriores de 'Definida', 'Probable', 'Posible' y 'Condicional'), y la clasificación de la Unión Europea sobre causalidad denominada Sistema ABO. Las categorías de este sistema (A, B y 0) son asimilables a las categorías del SEFV, según lo cual la categoría A comprende 'Definida' y 'Probable', la categoría B corresponde a 'Posible', y la categoría 0 correspondiente a 'Condicional' (99).

4.3.3. Bases metodológicas para el estudio de Farmacovigilancia de Medicamentos. Identificación de patrones por minería de datos.

La posibilidad de registrar varios principios activos sospechosos y varias RAMs por notificación hace complejo un análisis integral de los datos por métodos convencionales. Es por ello que, para manejar de forma eficiente el volumen de información disponible para cada caso, se hace uso de los métodos de minería de datos.

La minería de datos ('data mining') está constituida por una serie de técnicas que permiten identificar información de interés existente en los cuerpos de datos para aplicarla en áreas como la toma de decisiones, predicción, pronóstico y estimación. A diferencia de muchos métodos estadísticos tradicionales, no es necesario tener un objetivo o resultado diana al inicio del proceso. La técnica para construir estos modelos se denomina aprendizaje o modelado automático (144).

La minería de datos presenta gran utilidad es en el entorno farmacéutico, ya que, permite analizar bases de datos muy amplias y resultantes de procedimientos automáticos o semi-automáticos, cada vez más utilizados, tales como los registros de prescripciones o de sospechas de reacciones adversas.

ANÁLISIS DE ENLACES

En muchas ocasiones, el objetivo prioritario es encontrar relaciones de causalidad, hecho que cuando hay un número elevado de variables deja de ser trivial. Sin embargo, la asociación es una condición necesaria y previa para una relación causal, por lo que encontrar un conjunto de eventos que se correlacionan con muchos otros es un objetivo frecuente y puede servir como fuente de información para investigaciones posteriores.

El análisis de red de enlaces o, simplemente, análisis de enlaces, explora la asociación entre un elevado número de objetos de diferentes tipos y encuentra aquellos conjuntos de objetos que se producen con mayor frecuencia, es decir que presentan una densidad más alta. Una de sus aplicaciones más conocidas es la evaluación de los efectos adversos de los medicamentos en su etapa de vigilancia post-comercialización, permitiendo determinar si un efecto adverso particular puede 'enlazarse' (o correlacionarse) con un único medicamento o con varios medicamentos (145).

El Análisis de enlaces se puede visualizar mediante un resumen gráfico de frecuencias de co-ocurrencia -denominado **Gráfico de red** o 'nodo de red'- entre valores de dos o más variables categóricas. El aumento del grosor del trazo de unión equivale a una mayor frecuencia, por lo que las conexiones que muestran una línea gruesa indican que los términos enlazados están fuertemente relacionados (146).

MODELOS DE SEGMENTACIÓN O AGRUPACIÓN. MODELO DE REDES DE KOHONEN

Los modelos de segmentación ('segmentation models' o 'clustering models') están enfocados a identificar grupos con registros similares y a clasificar dichos

resultados según el grupo al que pertenecen. Este procedimiento se realiza sin ningún conocimiento previamente establecido de los grupos y sus características -por lo que sólo pueden aplicarse en casos en los que el resultado específico se desconoce-, como ocurre, por ejemplo, cuando se quieren identificar nuevos patrones o grupos de interés (147, 148).

Se basan en la medida de las distancias entre los registros (casos) y entre los grupos. Los casos se asignan a los grupos de tal manera que se tiende a minimizar la distancia entre los casos pertenecientes al mismo grupo (147).

Este tipo de aprendizaje se denomina aprendizaje no supervisado, ya que no hay una referencia externa con la que juzgar la clasificación realizada por el modelo. La validez del modelo se determina según su capacidad de recoger agrupamientos interesantes de los datos y proporcionar descripciones útiles de esos grupos (147, 148). Dentro de este tipo de modelos se incluye el modelo de redes de Kohonen.

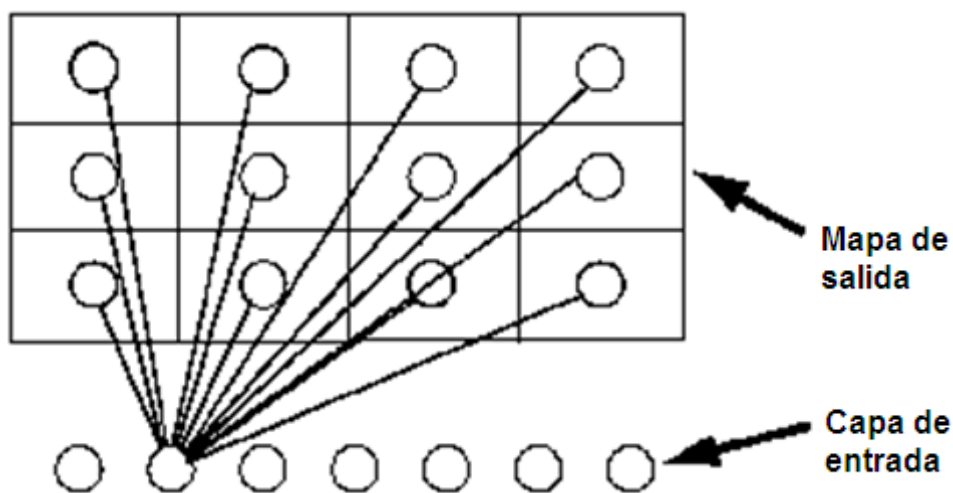
Modelo de auto-organización de Kohonen o modelo de redes de Kohonen.

El modelo de red preliminar, denominado mapa auto-organizado (Self-Organizing Map, SOM)(149), estaba basado en ciertas evidencias descubiertas a nivel cerebral con un gran potencial de aplicabilidad práctica. Estas evidencias han seguido desarrollándose hasta lo que actualmente conocemos como redes neuronales.

Las redes neuronales son modelos simplificados del mecanismo que utiliza el cerebro humano para procesar la información. Las unidades básicas son las neuronas que se organizan típicamente en capas. Funciona mediante la simulación de un gran número de unidades simples de procesamiento interconectadas que asemejan una versión abstracta de las neuronas.

En el modelo de redes de Kohonen actual se genera un tipo de red neuronal que agrupa los registros de una base de datos en diferentes grupos cuya existencia no se conoce al inicio. En este modelo, las neuronas se organizan en dos capas, la capa de entrada ('input layer') y la capa de salida ('output layer') también llamada mapa o malla de salida (ver Figura 1). Todas las neuronas de entrada están conectadas a todas las neuronas de salida, y estas conexiones tienen unas fuerzas, o pesos, asociados a ellas. El mapa de salida es una red o cuadrícula bidimensional de neuronas, sin conexiones entre las unidades (147, 148).

Figura 1. Estructura de un modelo de red de Kohonen*



*todas las neuronas de la capa de entrada están conectadas a todas las neuronas del mapa de salida. En la figura mostramos las conexiones que establecería una de las neuronas de la capa de entrada. Adaptado de (147)

El aprendizaje comienza con la presentación de cada registro a analizar a la capa de entrada. Ésta propaga los valores de los datos a la capa de salida, donde cada unidad compite con todas las demás por 'ganar' cada registro. La neurona de salida con la respuesta más fuerte se dice que es la ganadora y será la respuesta para esa entrada. Este aprendizaje se repite con cada registro.

Cuando la red está completamente 'entrenada', los registros de dentro de un grupo se consideran similares y deben aparecer más cercanos en el mapa de salida, mientras que los registros entre grupos se consideran diferentes y aparecen alejados. Se puede analizar el número de registros capturados en cada unidad, de tal forma que las agrupaciones –o unidades- más fuertes serán aquellas que resumen muchos registros, y que a su vez dan una idea del número de grupos adecuado (147, 148).

4.3.4. Bases metodológicas para el estudio de Farmacovigilancia de Medicamentos. Detección de señales por minería de datos.

No existe actualmente una definición unificada para el término 'señal' en Farmacovigilancia. Según la OMS, una señal o alerta es una *'notificación de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, previamente desconocida o documentada de forma incompleta'* (100); mientras que según el grupo de trabajo PhRMA-FDA para Métodos de Evaluación de Seguridad (Pharmaceutical Research of Manufacturers of America-Food and Drug Administration Collaborative Working Group on Safety Evaluation Tools), una señal es *'una relación entre un medicamento y un acontecimiento lo suficientemente fuerte, usando un umbral predeterminado o un conjunto de criterios definidos por el analista, como para garantizar su evaluación posterior'* (150).

Los sistemas de notificación espontánea en Farmacovigilancia poseen grandes bases de datos y están enfocados principalmente a la detección precoz de reacciones adversas de medicamentos comercializados (151).

En el pasado, la detección de señales se basaba en el análisis caso por caso. En los últimos años, las técnicas de minería de datos se han convertido en un método más eficiente.

Como ya se indicó en el apartado anterior, el término de ‘minería de datos’ se refiere al análisis de datos desde diferentes perspectivas y a la extracción de la información pertinente de los mismos.

En el caso de la detección de señales, estos métodos automatizados utilizan algoritmos para descubrir acontecimientos inesperados dentro de las grandes bases de datos de Farmacovigilancia. Estos algoritmos se basan en analizar cuánto difiere el número de casos observados a través de las notificaciones del número de casos esperados; es decir, calculan estimadores de desproporcionalidad de las notificaciones (152). Es por ello que, actualmente, además de las alertas generadas en los Centros Regionales de Farmacovigilancia, puede realizarse una búsqueda activa de señales mediante estos métodos automatizados.

Desde 1998, el Centro Internacional de Uppsala utiliza el método Bayesiano denominado Red neuronal de propagación de confianza bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN), como sistema automatizado para la detección de señales a partir de la base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de la OMS (153).

Se ha demostrado que estos métodos bayesianos dan mejores resultados que otros métodos de minería de datos que usan como estimadores de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (*proportional reporting ratio*, PRR) o la *odds ratio* de notificación (*reporting odds ratio*, ROR) (154). Adicionalmente, la capacidad del método BCPNN para la detección temprana de nuevas RAMs ha sido ampliamente demostrada (151, 153, 155-160).

RED NEURONAL DE PROPAGACIÓN DE CONFIANZA BAYESIANA (BCPNN)

Este método se basa en que, para cada notificación individual en la base de datos, existe una probabilidad de que una RAM específica ya se encuentre recogida en esa base, es decir, la probabilidad anterior. Si las notificaciones de estos casos contienen un fármaco específico, se tendrá la probabilidad posterior. Si la probabilidad posterior es mayor que la probabilidad anterior significa, por un lado, que la presencia del fármaco en la notificación aumenta la probabilidad de que la RAM esté presente; y por otro, que el par fármaco-RAM está presente en la base de datos más frecuentemente de lo esperado (153, 161).

El modelo BCPNN se basa en el cálculo del Componente de Información (*'information component'*, IC) para cada combinación fármaco-RAM de la base (157).

El componente de información (IC)

El IC es la medida logarítmica de la desproporcionalidad utilizada por el método BCPNN. Se define matemáticamente por la ecuación:

$$IC = \log_2 (P_{XY} / P_X P_Y)$$

donde,

P_X = probabilidad de encontrar un fármaco determinado en una notificación

P_Y = probabilidad de encontrar una reacción adversa determinada en una notificación

P_{XY} = probabilidad de encontrar una combinación fármaco-reacción adversa en una notificación

Adaptado de (162). La fuente de comparación es la base de datos íntegra.

Al calcularse a partir de un número finito de notificaciones, se trata realmente de una estimación del verdadero valor de IC.

Las combinaciones fármaco-RAM con valores de IC positivos representan las combinaciones notificadas con más frecuencia de lo esperado; mientras que aquellas con IC negativos representan las combinaciones notificadas con menor frecuencia de lo esperado (162).

El modelo BCPNN adopta un enfoque bayesiano asumiendo una distribución previa centrada alrededor de un riesgo relativo de 1 ($RR_0=1$, se interpreta como la ausencia de relación entre fármaco y RAM), basado en pruebas empíricas. Los niveles de IC son, por tanto, promedios de la distribución posterior del riesgo relativo verdadero (153, 161). A partir de la distribución de IC obtenida, se calcula la varianza exacta y la desviación estándar, siendo esta última la medida de robustez de IC (163).

Una vez calculado el IC, se genera una señal si el cuantil 2,5% de la distribución de IC es mayor de 0 ($Q_{0.025}IC > 0$). La distribución de IC inicialmente se aproximaba a la distribución normal (153), y posteriormente se propuso un modelo más preciso basándose en pruebas empíricas a partir de la base de datos de la OMS (161), y en las extensiones de las simulaciones de Monte Carlo (164).

Hay que tener en cuenta que el valor IC sólo ofrece una indicación cuantitativa de la correlación entre un medicamento y una RAM. Para establecer una relación causal entre estos últimos, se debe calcular la fuerza del diagnóstico clínico estudiando las notificaciones individuales o por medio de ensayos controlados (155).

AMPLIACIÓN DE BCPNN AL MARCO DE COMPARACIÓN MÚLTIPLE

Las reglas de decisión originales para la generación automática de señales en Farmacovigilancia incluyen modelos como BCPNN que están basados en límites arbitrarios, es decir, no hay una medida de evaluación de las señales asociada a la regla de decisión adoptada.

Debido a este aspecto, la revisión realizada dentro de la estructura de decisión bayesiana general del modelo BCPNN aplicado en Farmacovigilancia ha resultado en un procedimiento de ordenación nuevo de los pares fármaco-RAM basado en la probabilidad posterior de la hipótesis nula de interés (151). El enfoque utilizado permite obtener, indirectamente, los estimadores bayesianos para falsos positivos (FDR) y para falsos negativos (FNR) que sirven de medida de evaluación de las señales detectadas (165). También se consideran de utilidad los estimadores bayesianos de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp)(166).

FDR y FNR

Se parte de dos parámetros, uno que define el estado de la hipótesis nula (z_{ij}), entendiendo como tal la no asociación entre un medicamento determinado y una reacción adversa en la base de datos; y d_{ij} , que representa la decisión de generar una señal o no. A partir de estos valores se definen la proporción de falsos positivos y de falsos negativos. Como los valores esperados de estas proporciones son bastante difíciles de obtener -ya que implican variables aleatorias-; la alternativa propuesta consiste en calcularlos a partir de los propios datos de la base, quedando definidos como *Razón de falsos positivos basada en los datos* ('False Discovery Rate given the data', FDR*) y *Razón de falsos negativos basada en los datos* ('False Negative Rate given the data', FNR*) (165). En la práctica, se denominan por las siglas FDR y FNR, respectivamente.

Para el cálculo de estos últimos se genera el parámetro v_{ij} , que es la probabilidad posterior de la hipótesis alternativa de ser cierta.

La determinación de v_{ij} depende de la hipótesis nula a probar, es decir, si buscamos señales de asociación positiva en la base de datos ($RR_0 > 1$); o si estamos

interesados en asociaciones de medicamentos-RAM con riesgos relativos por encima de un límite determinado (p.ej. $RR_0 > 2$ o $RR_0 > 3$).

Respecto al parámetro de decisión, d_{ij} , también necesario para obtener FDR* y FNR*, la estructura de decisión bayesiana general permite estimar las características operacionales de cualquier regla de decisión siempre que ésta se base en los datos, por lo que se pueden seguir aplicando el $Q_{0,025}$ IC del modelo BCPNN tradicional.

Por tanto, la regla de decisión, demostrada como óptima, es la generación de una señal si v_{ij} es mayor de $1-\alpha$, donde $\alpha=0,025$. Los resultados se clasifican según la probabilidad posterior de la hipótesis nula (151).

4.4. PROCESADO DE LAS BASES DE DATOS

4.4.1. Creación y procesado de la base de datos de la Oferta

Se genera una base de datos -en formato Excel y SPSS- que recoge las siguientes variables:

Tabla 7. Variables incluidas en el análisis de la oferta de Antidiabéticos en España, 2000-2008.

subgrupo farmacológico (nivel ATC 3)	sistema de administración
subgrupo químico (nivel ATC 4)	número de presentaciones
principio activo (nivel ATC 5)	genérico/marca comercial
especialidad farmacéutica	año

4.4.2. Creación y procesado en la base de datos de Uso y Coste

A partir de la base de datos facilitada realizamos una serie de inclusiones, precisiones y cálculos en los archivos originales consistentes en:

- Unir los archivos individuales anuales en un único archivo global 2000-2008 (.xls) manteniendo las variables de origen.
- Actualizar la codificación ATC de subgrupos farmacológicos (nivel ATC 3) y subgrupos químicos (nivel ATC 4) según la normativa específica (129).
- Revisar y corregir la codificación ATC de los principios activos (nivel ATC 5)(30). Los principios activos presentes en las bases de datos a analizar aparecen recogidos en la Tabla 6.
- Introducir los valores de DDD de cada principio activo presente en la base de datos haciéndolos corresponder con los definidos según la metodología internacional (ver Tabla 6). Hemos tenido en cuenta tres situaciones particulares:
 - El valor de DDD para repaglinida es de 6 mg hasta 2003, y de 4 mg a partir de 2004. Ha sido el único cambio producido en los valores de DDD del subgrupo terapéutico A10 entre los años 2000 a 2008 (133).
 - Los principios activos glisentida y goma guar no tienen definidos sus valores de DDD, y se recurre a la aplicación de la dosis diaria prescrita (PDD) en España, que es de 9 mg y 9.000 mg respectivamente (30).
 - En el caso de las combinaciones de antidiabéticos orales a dosis fijas, la OMS establece la DDD de rosiglitazona+metformina y de pioglitazona+ metformina en 2 UD -equivalente a dos comprimidos diarios-, y de glimepirida+rosiglitazona en 1 UD -equivalente a un comprimido diario- (132).

- Incluir para cada especialidad farmacéutica de la base de datos original:

- Forma farmacéutica: de insulinas (vial, cartucho, jeringa precargada, pluma precargada, inhalador) y de AHOs (comprimidos, grageas, sobres y plumas precargadas).
- Número de formas farmacéuticas por envase' [FF/E].
- mg (o UI) por forma farmacéutica [mg (o UI)/FF]
- Genérico o marca comercial.

- Calcular los mg totales consumidos, teóricamente, a partir de los datos obtenidos anteriormente, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{mg consumidos}^* = E \times \text{FF}/E \times \text{mg}/\text{FF}$$

donde E es el nº de envases, FF es el nº de formas farmacéuticas, mg son miligramos de principio activo. *En el caso de las insulinas, el consumo se valora en Unidades Internacionales (UI), en vez de en miligramos (mg). En el caso de combinaciones de fármacos a dosis fijas, el consumo se valora en número de comprimidos al ser las unidades de medida de su DDD (se multiplica por 1 en el último factor). Adaptado de (88, 123).

- Calcular las Dosis Diarias Definidas absolutas (DDD).

El valor de DDDs es el número de veces que se ha dispensado una DDD de un principio activo -es decir, el número de dosis dispensadas- durante un periodo de tiempo determinado (123, 167). Se obtiene a partir de la fórmula:

$$\text{DDD}s \text{ absolutas} \\ \text{o n}^\circ \text{ de DDD} = \frac{\text{mg de principio activo}^* \text{ consumidos en un año}}{\text{DDD del principio activo}^{**}}$$

*UI en caso de insulinas, nº de comprimidos en caso de combinaciones a dosis fijas. **DDD del principio activo, UD de las combinaciones a dosis fijas. Adaptado de (88, 123).

- Introducir cifras poblacionales.

Concretamente, es el número de habitantes de España y de cada Comunidad Autónoma censados a fecha de 1 de enero de cada año para el periodo 2000-2008 (ver Tabla 8).

Tabla 8. Cifras poblacionales nacionales y autonómicas. Periodo 2000-2008

Comunidad Autónoma	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	7340052	7403968	7478432	7606848	7687518	7849799	7975672	8059461	8202220
Aragón	1189909	1199753	1217514	1230090	1249584	1269027	1277471	1296655	1326918
Asturias (Principado de)	1076567	1075329	1073971	1075381	1073761	1076635	1076896	1074862	1080138
Baleares (Islas)	845630	878627	916968	947361	955045	983131	1001062	1030650	1072844
Canarias	1716276	1781366	1843755	1894868	1915540	1968280	1995833	2025951	2075968
Cantabria	531159	537606	542275	549690	554784	562309	568091	572824	582138
Castilla y León	2479118	2479425	2480369	2487646	2493918	2510849	2523020	2528417	2557330
Castilla - La Mancha	1734261	1755053	1782038	1815781	1848881	1894667	1932261	1977304	2043100
Cataluña	6261999	6361365	6506440	6704146	6813319	6995206	7134697	7210508	7364078
Comunidad Valenciana	4120729	4202608	4326708	4470885	4543304	4692449	4806908	4885029	5029601
Extremadura	1069420	1073381	1073050	1073904	1075286	1083879	1086373	1089990	1097744
Galicia	2731900	2732926	2737370	2751094	2750985	2762198	2767524	2772533	2784169
Madrid (Comunidad de)	5205408	5372433	5527152	5718942	5804829	5964143	6008183	6081689	6271638
Murcia (Región de)	1149328	1190378	1226993	1269230	1294694	1335792	1370306	1392117	1426109
Navarra (Comunidad Foral de)	543757	556263	569628	578210	584734	593472	601874	605876	620377
País Vasco	2098596	2101478	2108281	2112204	2115279	2124846	2133684	2141860	2157112
Rioja (La)	264178	270400	281614	287390	293553	301084	306377	308968	317501
Ceuta	75241	75694	76152	74931	74654	75276	75861	76603	77389
Melilla	66263	68789	69184	68463	68016	65488	66871	69440	71448
TOTAL (ESPAÑA)	40499791	41116842	41837894	42717064	43197684	44108530	44708964	45200737	46157822

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)(124).

- Introducir índices de IPC

Se incluyen en la base de datos los valores de IPC-base 1992 (periodo 2000-2001) e IPC-base 2006 (periodo 2002-2008) correspondientes a cada mes de diciembre, al ser el valor final y más elevado de cada año (125) (Tabla 9). Asimismo,

estos valores están en concordancia con la base de datos a analizar, donde se registra el recuento de los costes totales anuales al término de diciembre de cada año.

Tabla 9. Índices de IPC-base 1992 e IPC-base 2006.

	años	IPC (diciembre)
IPC-base 1992	2000	133,366
	2001	136,978
IPC-base 2006	2002	89,654
	2003	91,989
	2004	94,957
	2005	98,504
	2006	101,131
	2007	105,399
	2008	106,909

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)(125).

Los valores de IPC-base 1992 deben transformarse a valores de IPC-base 2006 a través del coeficiente LAU. Se trata de un factor de conversión ya calculado, independiente del año y tabulado para cada mes (168).

coeficiente LAU (diciembre): 1,588942

- Actualizar los costes de antidiabéticos en euros constantes a través de los índices IPC para el periodo 2000-2008.

En Enero de 2002 se renovó completamente la metodología del IPC y se introdujo un nuevo sistema de cálculo que es el que está actualmente en vigor (168).

Por lo tanto, para poder transformar los costes de antidiabéticos, considerando diciembre de 2008 como momento actual, hay que tener en cuenta si el año es anterior o posterior a 2002:

- Si el año es posterior a 2002, la fórmula para la transformación sería:

$$\text{Costes constantes} = \text{costes corrientes} \times \frac{\text{IPC mes final}^*}{\text{IPC mes inicial}^{**}}$$

*Diciembre de 2008. **Diciembre de cada uno de los años del periodo 2002-2008.

- Si el año es anterior a 2002, la fórmula para la transformación sería:

$$\text{Costes constantes} = \text{costes corrientes} \times \frac{\text{Índice LAU}^* \text{ mes final}}{\text{IPC mes inicial}^{**}}$$

*El índice LAU de cada mes y año concreto se obtiene multiplicando el índice general del mes (IPC) y el coeficiente LAU del mismo mes. En este caso, si IPC del mes final (diciembre de 2008) es 106,909, y el coeficiente LAU para ese mismo mes es 1,588942; entonces el índice LAU para diciembre de 2008 es 169,872. Este último valor es el que debemos utilizar en el numerador para todos los años previos a 2002. **Diciembre de cada uno de los años del periodo 2000-2001

Los índices se obtienen de las tablas que a tal efecto facilita el Instituto Nacional de Estadística (ver Tabla 9).

-Finalmente, se genera una base de datos adicional en SPSS donde, manteniendo el sistema ATC/DDD, se codifican las variables anteriormente procesadas y que recogemos en la siguiente tabla:

Tabla 10. Variables incluidas en el análisis de uso y coste de Antidiabéticos en España, 2000-2008.

Variables relacionadas con el fármaco	Variables relacionadas con metodología
subgrupo farmacológico (nivel ATC 3)	año
subgrupo químico (nivel ATC 4)	Comunidad Autónoma
principio activo (nivel ATC 5)	habitantes/CC.AA./año
genérico/marca comercial	nº envases
sistema de administración	mgs totales (UI o UD)
nº formas farmacéuticas/envase	DDDs (DDD absolutas)
mgs/forma farmacéutica	coste en euros corrientes
DDD (dosis diaria definida)	coste en euros constantes

4.4.3. Procesado de la base de datos de notificaciones de reacciones adversas

La base de datos se facilita en 9 hojas de cálculo (formato .xls) donde se recogen las notificaciones de sospechas de RA relacionadas con Antidiabéticos correspondientes a cada año en estudio, considerando como referencia para la búsqueda la fecha de inicio de la RA (campo obligatorio). Cada hoja de cálculo presenta las pestañas 'pacientes', 'notificaciones', 'fuentes primarias', 'emisores', 'RAM' y 'fármacos'.

Según nuestras observaciones, cada caso queda identificado inequívocamente por la combinación de las variables 'número de notificación', 'año' y 'CC.AA.' (ya que hay casos donde coinciden los números de notificación y Comunidad). Las operaciones más relevantes realizadas en la base de datos, a efectos de interpretación, han sido:

- Unir los 9 archivos individuales anuales en un único archivo global 2000-2008 (.xls) manteniendo los datos clasificados en las mismas pestañas de origen.

- Corregir la CC.AA. de origen del paciente, ya que los datos del paciente se codifican por CC.AA. en la que se ha recogido dicha notificación. Se utiliza la información de la pestaña 'Fuentes primarias' para cotejar y hacer las correcciones.

En FEDRA ® 2.0 se clasifica en la categoría 'Pruebas' de la variable CC.AA., aquellas notificaciones registradas en los primeros años de implantación del Sistema de Notificación Espontánea. En los análisis de comparación entre diferentes CC.AA., estos datos quedan excluidos al desconocerse su origen geográfico.

- Codificar la variable continua 'edad' en grupos de edad acordes con los establecidos en la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) realizada por el INE (169).

- Incluir del código ATC en sus 5 niveles para cada principio activo o producto notificado (3.929 principios activos), considerando como referencia la especialidad farmacéutica registrada en aquellos casos donde fuese necesario.

- Excluir 7 casos en los que los pacientes toman suplementos dietéticos y/o vitamínicos solos o combinados con fármacos que no pertenecen al grupo A10. Estas notificaciones se incluyen dentro de las asociadas a Antidiabéticos por la presencia de goma guar (como principio activo saciante, no por sus propiedades antidiabéticas) en la composición de dichos suplementos. Se decide excluir estos casos de la base de datos general por no existir constancia de su indicación para el tratamiento de DM y por aumentar de forma desproporcionada el número de principios activos por notificación (hasta 73 principios activos por notificación). Se realiza un análisis de las características de estas notificaciones por separado (Apartado 5.9.3 'Análisis de casos excluidos del estudio' más adelante)

- Identificar las variables recogidas en cada pestaña. Para identificar los acrónimos con los que se nombran las variables, así como la codificación aplicada en sus correspondientes categorías, se utiliza el Manual de usuario FEDRA ® 2.0 (Alta de notificaciones)(134). En el caso de la codificación de las reacciones adversas y las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a dichas reacciones se mantiene la terminología del diccionario MedDRA (135, 136), codificándose 380 términos preferentes (PtRAM), 236 términos de alto nivel (HItRAM), 25 órganos o sistemas afectados (SOC), y 185 términos de bajo nivel (LLT) para la indicación terapéutica.
- Generar un archivo en formato .sav (paquete estadístico SPSS) para la información recogida en cada pestaña ('pacientes.sav', 'fármacos.sav', etc.), recodificando las variables presentes.
- Reestructurar en un único registro la información de las diversas fuentes primarias, RAM y fármacos notificados en cada caso. En el proceso se mantiene el orden de registro, especialmente importante en las reacciones adversas y fármacos al ser reflejo de su gravedad y grado de sospecha, respectivamente. Para ello, se generan grupos de variables identificadas según dicho orden. Así, por ejemplo, una notificación con 3 fármacos (presentada originalmente en 3 registros) queda reestructurada en un único registro con las variables fármaco1, fármaco2 y fármaco3.
- Fundir en el archivo 'definitivo.sav' la información original con registro único por caso ('pacientes.sav', 'notificaciones.sav') y la información reestructurada ('fuentes primarias.sav', 'RAM.sav' y 'fármacos.sav') mediante su identificación por número de notificación, año y CC.AA.. Se obtiene así una base de datos con una única entrada para cada caso notificado en la que está registrada toda la información disponible.

- Realizar ajustes en el archivo 'denitivo.sav' para la aplicación de los modelos de análisis de enlaces y de segmentación (recodificación en variables cadena, selección de variables de interés).
- Extraer del archivo 'denitivo.sav' información pareada de fármacos sospechosos y reacciones adversas -en formato .xls-, y convertirla en formato .csv (paquete estadístico R) para la aplicación del modelo de detección de señales.

4.5. ANÁLISIS DE LA OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS

Cuantitativamente se analiza la evolución del número de principios activos, especialidades -diferenciando genéricos y marcas comerciales-, presentaciones y sistemas de administración para cada subgrupo químico.

Cualitativamente se analizan las inclusiones y retiradas de subgrupos químicos, principios activos, especialidades farmacéuticas, presentaciones y sistemas de administración de medicamentos antidiabéticos durante el periodo de estudio; así como la influencia de las medidas reguladoras en materia de gestión farmacéutica puestas en marcha durante estos años.

4.6. ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS

La cuantificación del consumo de medicamentos puede ser abordada desde distintos enfoques según la aplicación del análisis. Si se busca su aplicación en el plano administrativo y de políticas sanitarias, interesa expresar el consumo en número de unidades. Si, en cambio, se busca su aplicación en el plano farmacoepidemiológico, interesa utilizar unidades de medida que permita realizar comparaciones del consumo de un determinado fármaco o grupo terapéutico dentro o fuera de un mismo país y a lo largo del tiempo (123).

Según la unidad de medida y métodos aplicados, obtenemos diferentes indicadores de uso que nos permiten analizar las tendencias de consumo de Antidiabéticos.

4.6.1. Número de envases de Antidiabéticos dispensados

Se considera un envase a una 'unidad' de una especialidad farmacéutica, independientemente del número de formas farmacéuticas por envase o del contenido ponderal de estas últimas.

La expresión del consumo de medicamentos en número de unidades vendidas proporciona, únicamente, una idea aproximada de la intensidad absoluta de la farmacoterapia. Este análisis no contempla los cambios que se producen en la composición de los envases -bien en un mismo país a lo largo del tiempo, o bien entre diferentes países-; por lo que las variaciones reales del consumo pueden quedar enmascaradas (123).

Es por ello que, en nuestro caso y a título informativo, recogemos en tablas el número de envases (o unidades) de principios activos de los subgrupos

farmacológicos A10A 'Insulinas' y A10B 'AHOs' dispensados a nivel nacional y autonómico.

4.6.2. Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día: DHD de Antidiabéticos

Siguiendo la Metodología Internacional de la OMS, el consumo de un principio activo en un área geográfica determinada se expresa en DDD por 1.000 habitantes y día -DHD- (123, 131, 170). Para ello, se considera la Clasificación ATC y los valores de DDD recomendados por la OMS e indicados anteriormente (122).

Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco, siempre que se trate de tratamientos crónicos como en el caso de la diabetes (130).

En el presente trabajo, calculamos las DHD de los diferentes principios activos antidiabéticos a partir de las DDDs consumidas a nivel nacional y autonómico para cada año de estudio (valorado en días); y según la siguiente fórmula:

$$\text{DHD (DDD/1.000 hab/día)} = \frac{\text{DDDs de p.a. consumidas en un año}^* \times 1.000}{365 \text{ días} \times \text{n}^\circ \text{ de habitantes}^*}$$

DDD, Dosis Diarias Definidas absolutas; p.a., principio activo. *Ambos referidos a la misma población -nacional o autonómica- y año. Adaptado de (88, 123).

A su vez, el carácter aditivo del parámetro DHD –considerando una misma población y año-, nos permite analizar el consumo de los distintos subgrupos químicos, subgrupos farmacológicos y sistemas de administración de antidiabéticos.

4.6.3. Razón DHD AHOs/DHD Insulinas

Es el cociente que permite estudiar la evolución anual de la relación de consumo de insulinas y AHOs para cada año de estudio.

DHD AHOS / DHD INSULINAS

4.6.4. Mapas de DHD de Antidiabéticos por CC.AA.

Considerando las poblaciones autonómicas para su cálculo, analiza la distribución geográfica de la utilización de Antidiabéticos en España, comparando la situación al inicio y al final del periodo de estudio. Los valores de DHD se distribuyen en cinco rangos de tamaños iguales para mejorar la visualización del resultado. Las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla se consideran conjuntamente a efectos gráficos.

4.6.5. Análisis de la variabilidad de uso de Antidiabéticos entre CC.AA.

Evaluamos la dispersión del consumo de antidiabéticos, medido en DHD, entre las CC.AA. a lo largo del periodo de estudio.

Para ello utilizamos las representaciones de gráficos de caja (*'box-plot'* ó *'box and whisker plot'*)(171). Estos gráficos aportan información sobre la distribución de la variable continua de interés -tendencia central, dispersión y simetría- ya que se construyen a partir de medidas descriptivas de dicha variable como son la mediana, el recorrido o rango intercuartílico (RI, cuartil 3º [Q3] - cuartil 1º [Q1]), el valor máximo ($Q3 + 1,5RI$) y el valor mínimo ($Q1 - 1,5RI$). Adicionalmente, permiten identificar valores atípicos u *'outliers'* dentro de los datos, pudiendo ser extremos ($Q3 + 3RI$, o bien, $Q1 - 3RI$) o moderados (situados entre los valores máximo o mínimo y los valores atípicos extremos). Ante un valor atípico siempre hay que considerar su origen y, en caso de no ser erróneo, debe darse a conocer su presencia.

La ventaja de este tipo de estudio estriba en que permite comparar el comportamiento de una variable entre distintos grupos, así como, comparar a la vez varios grupos de datos sin perder información (172). Esto nos permite segregar

nuestro análisis según los diferentes subgrupos farmacológicos y subgrupos químicos antidiabéticos, y contrastar los resultados entre ellos.

4.6.6. Utilización atribuible de Antidiabéticos

Este indicador nos permite conocer el porcentaje atribuible de uso tanto de un principio activo antidiabético en el subgrupo químico al que pertenece, como de este último en el correspondiente subgrupo farmacológico. Realizamos el cálculo según las siguientes fórmulas:

$$\text{Utilización atribuible de principio activo (\%)} = \frac{\text{DHD principio activo}}{\text{DHD subgrupo químico}} \times 100$$

$$\text{Utilización atribuible de subgrupo químico (\%)} = \frac{\text{DHD subgrupo químico}}{\text{DHD subgrupo farmacológico}} \times 100$$

El análisis de utilización atribuible se ha realizado tanto a nivel nacional como autonómico para cada año incluido en el estudio.

4.6.7. Análisis ABC del uso de Antidiabéticos

El principio de Pareto ('pocos vitales, muchos triviales') o la regla del 80-20, enunciado por Wilfredo Pareto y aplicado por primera vez por Joseph M. Juran en 1937 (173), constituye un método de análisis que permite determinar el orden de importancia de una serie de condiciones, a fin de identificar la causa fundamental.

Metodología

La técnica de Pareto se aplica en una serie de pasos fundamentales (174), que adaptados al presente estudio quedan establecidos de la siguiente manera:

Paso 1-. Definir los elementos se incluyen en el diagrama ABC (subgrupos químicos, principios activos), el periodo de análisis (años 2000 y 2008) y las unidades en que se expresan las magnitudes (DHD).

Paso 2-. Obtener la tabla estadística –porcentaje atribuible y acumulado- a partir de las sumas totales de las magnitudes registradas, y definir las clases. Este paso también incluye la confección de la tabla resumen por clase que incluye el porcentaje de elementos, el porcentaje acumulado de las magnitudes y la **razón de importancia** por clase. Esta última se define como el cociente entre el porcentaje acumulado de las magnitudes de cada clase y el porcentaje de elementos que la constituyen.

Paso 3-. Construir del diagrama ABC o de Pareto, donde se jerarquizan dichas condiciones (uso) por su importancia e impacto mediante un gráfico de barras siguiendo un orden descendente de izquierda a derecha. A efectos de una mejor visualización, hemos prescindido de aquellas condiciones que sumaran menos del 5% del total.

Paso 4-. Realizar el análisis del diagrama ABC como tal, basado en lo registrado por la tabla estadística y la de resultados, con especial atención a los elementos designados como Clase A.

Interpretación

La interpretación general de este principio (174), adaptada al presente estudio, implicaría que, aproximadamente, el 20% de los fármacos (o grupos de fármacos)

antidiabéticos representan el 80% del uso total de los mismos. Esto nos permite diferenciar los tratamientos farmacológicos antidiabéticos en tres clases diferentes:

- CLASE A: La constituyen los fármacos o grupos de fármacos más importantes y que, aun siendo los menos numerosos (aproximadamente el 20%), presentan un valor alto sobre el total del tratamiento analizado (entre el 65-80%). El análisis de esta clase es muy rentable, al implicar el estudio de un número reducido de elementos, y sus resultados tienen una relevancia importante al afectar a la mayor parte del valor total.
- CLASE B: Está formada por una serie de fármacos o grupo de fármacos que puede llegar a ser numerosa (entre el 30-40%) y con valores de importancia medios sobre el total del tratamiento analizado (aproximadamente un 20%).
- CLASE C: La componen un número elevado de fármacos o grupo de fármacos (aproximadamente el 50%) con valores bajos sobre el total del tratamiento analizado (entre 5-10%). Los elementos de la clase C tienen una importancia menor que los de la clase A y B, por lo que su análisis se considera menos relevante.

4.6.8. Estimación de la prevalencia de Diabetes Mellitus

Haciendo uso de los datos de consumo, estimamos la prevalencia de Diabetes Mellitus tratada con fármacos en España para cada año de estudio.

Para ello consideramos la fórmula que define la Estimación de la Prevalencia de Enfermos-Día (EPED):

$$\text{EPED} = \frac{\text{DDD's de p.a. consumidas en un año}^*}{365 \text{ días}}$$

DDD's, Dosis Diarias Definidas absolutas; p.a., principio activo. *referidas a una determinada población y año. Adaptado de (175).

A partir de este parámetro se han realizado los siguientes cálculos:

- ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA. Se calcula el número de personas tratadas con antidiabéticos del total de la población, a nivel nacional y autonómico, según la fórmula:

$$\text{prevalencia estimada (\%)} = \frac{\text{EPED}^*}{\text{n}^\circ \text{ habitantes}^*} \times 100$$

*referidos a una misma población –nacional o autonómica- y año.

- TASA DE PREVALENCIA POR 100.000 HABITANTES. Se calcula la EPED por 100.000 habitantes, es decir, el número de personas diabéticas de cada 100.000 habitantes que existen en España en un año determinado. Permite establecer comparaciones entre diferentes regiones (175, 176):

$$\text{EPED}/10^5 \text{ hab} = \text{EPED}^* \times \frac{100.000}{\text{n}^\circ \text{ habitantes}^*}$$

*referidos a una misma población y año.

La expresión del consumo por habitante y día proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada. En el caso de fármacos utilizados de forma continua y en una sola indicación, como los antidiabéticos, se considera que el consumo expresado de esta forma parece coincidir con los datos de morbilidad (123).

4.6.9. Análisis de la evolución de la prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en las CC.AA.

Estudiamos las tendencias autonómicas en la evolución de la prevalencia estimada de DM. A su vez, comparamos los valores de cada CC.AA. con la tendencia nacional observada.

Para ello, hemos aplicado un análisis de regresión lineal en el que la DHD anual de los diferentes principios activos es la variable dependiente, y las categorías del año, el área geográfica (CC.AA. o España) y su interacción son las variables independientes.

La presencia de una tendencia específica en la prevalencia (medida en DHD) de una CC.AA. se calcula, por la correspondiente prueba t de Student para la variable continua 'año' de cada CC.AA.. Las diferencias en la tendencia de la prevalencia de cada Comunidad Autónoma respecto al valor nacional se calculan, igualmente, por prueba t de Student para el término de interacción. Para ambos análisis, el nivel de significación estadística se fija en $p < 0,05$.

4.6.10. Indicadores de Calidad de la Prescripción de Antidiabéticos

Los indicadores de calidad de la prescripción (ICP) son un instrumento de medida que permite hacer una valoración cuantitativa y cualitativa de la prescripción médica. El uso de estos indicadores en los diversos niveles de gestión sanitaria posibilita evaluar la prescripción de los profesionales médicos y adecuarla para su mejora, como parte de la estrategia de promoción del uso racional de los medicamentos (177).

Existen dos grandes grupos de ICP: universales y de selección.

ICP UNIVERSALES

Tienen por objetivo promover estrategias que favorezcan el uso racional de los medicamentos, de manera general. Por su parte, los indicadores de selección pretenden favorecer el uso de los medicamentos de primera elección en las patologías

prevalentes en el medio ambulatorio y promover la calidad de la prescripción en las dimensiones de eficacia, seguridad y eficiencia (177, 178).

Los ICP universales se definen, inicialmente, para la totalidad de los fármacos dispensados en un área. A pesar de ello, debido al carácter crónico de la DM y los cambios en la farmacoterapia antidiabética durante el periodo de estudio, hemos considerado interesante adaptar varios ICP universales -recopilados en la Tabla 11- para el estudio de Antidiabéticos dispensados a nivel nacional.

Con esta adaptación se pretende observar la evolución de la calidad en la prescripción de Antidiabéticos, la implantación de las recomendaciones terapéuticas internacionales y la utilidad de estos indicadores en estudios descriptivos de tratamientos crónicos específicos.

Tabla 11a. Indicadores de Calidad de la Prescripción universales

INDICADOR UNIVERSAL	Características
<p>Indicador de genéricos (adultos)</p> <p>(nº envases de medicamentos genéricos/nº total de envases de medicamentos) * 100</p>	<p>Medida del consumo de medicamentos genéricos en pacientes adultos respecto al total de medicamentos.</p> <p>CRITERIO POSITIVO: Incremento del indicador</p>
<p>Indicador de nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante</p> <p>(nº envases de nuevos principios activos sin actividad terapéutica relevante/nº total de envases de medicamentos) * 100</p>	<p>Grado de penetración en la prescripción de las novedades terapéuticas comercializadas durante los últimos cinco años previos a la medida del indicador e incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que hayan sido catalogadas como “sin aportación terapéutica relevante” por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (179).</p> <p>CRITERIO POSITIVO: Descenso del indicador</p>
<p>Indicador de principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica</p> <p>(nº envases de principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica / nº total de envases de formulaciones orales de tales principios activos) * 100</p>	<p>Medida del consumo de medicamentos con formulación galénica sin aportación terapéutica. Se consideran como tales aquellos medicamentos presentados en formas farmacéuticas de liberación modificada (FML) cuyo uso no esté justificado al no ofrecer ventajas sobre las formas de liberación inmediatas (30, 180).</p> <p>CRITERIO POSITIVO: Descenso del indicador</p>

Adaptado de (177, 178).

Tabla 11b. Indicadores de Calidad de la Prescripción universales (continuación)

INDICADOR UNIVERSAL	Características
<p style="text-align: center;">% Novedades C o D/ total especialidades</p> <p style="text-align: center;">(nº de envases de medicamentos Novedad C o D / nº total de envases de medicamentos) * 100</p>	<p>Contabiliza el porcentaje de envases de medicamentos calificados como novedad terapéutica C o D, respecto al total de envases de todas las especialidades.</p> <p>Se consideran novedades C o D a aquellos medicamentos que contengan un principio activo autorizado en los últimos 6 años previos a la medida del indicador, y que haya sido calificado como C o D por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos, basándose en su algoritmo de decisión que valora la eficacia, la seguridad y el coste (181).</p> <p>Novedad C: con poca o nula aportación terapéutica.</p> <p>Novedad D: con documentación y/o experiencia clínica insuficiente.</p> <p>CRITERIO POSITIVO: valores bajos</p>
<p style="text-align: center;">% Guía farmacoterapéutica /total especialidades</p> <p style="text-align: center;">(nº envases incluidos en la GFT / nº total de envases de medicamentos) * 100</p>	<p>Contabiliza el porcentaje de envases de los medicamentos cuyos principios activos están incluidos en la Guía Terapéutica en Atención Primaria de la SEMFYC 3ª edición (182), respecto al total de envases de todas las especialidades prescritas.</p> <p>CRITERIO POSITIVO: valores altos.</p>
<p style="text-align: center;">Intercambiables terapéuticos</p> <p style="text-align: center;">(nº envases de la agrupación INTER / nº envases de la agrupación INTOT) * 100</p>	<p>Contabiliza el porcentaje de envases de los principios activos considerados “intercambiables” con respecto al número de envases de todos los principios activos incluidos en un Programa de Intercambiables (178), desarrollado específicamente para el ámbito ambulatorio a partir de la Guía Terapéutica en Atención Primaria de la SEMFYC (182).</p> <p>- Agrupación INTER: agrupación Intercambiables: contiene los principios activos “intercambiables”, es decir, los considerados la mejor alternativa terapéutica o de referencia.</p> <p>- Agrupación INTOT: agrupación Intercambiables totales: contiene todos los principios activos incluidos en el Programa de Intercambiables, es decir, tanto los medicamentos de referencia como los medicamentos susceptibles de ser sustituidos por ellos.</p> <p>CRITERIO POSITIVO: valores altos</p>

Adaptado de (177, 178).

Los principios activos antidiabéticos afectados por cada indicador, se relacionan junto a los resultados correspondientes.

INDICADORES DE SELECCIÓN

Son aquellos que pretenden favorecer el uso de los medicamentos de primera elección en las patologías prevalentes en el medio ambulatorio y promover la calidad de la prescripción en las dimensiones de eficacia, seguridad y eficiencia (177, 178).

Los indicadores de selección de Antidiabéticos considerados en el presente trabajo se recogen en la Tabla 12.

Tabla 12. Indicadores de selección de Calidad de la Prescripción

INDICADOR DE SELECCIÓN	Características
<p>Indicador de metformina</p> <p>$(\text{DHD metformina} / \text{DHD AHOs}) * 100$</p>	<p>Medida de la prescripción de metformina frente al total de antidiabéticos orales (AHOs)</p> <p>CRITERIO POSITIVO: incremento del indicador</p>
<p>Indicador de antidiabéticos orales</p> <p>$([\text{DHD metformina} + \text{DHD sulfonilureas}] / \text{DHD antidiabéticos orales}) * 100$</p>	<p>Contabiliza el porcentaje de DHD de metformina y sulfonilureas frente al total de antidiabéticos orales.</p> <p>CRITERIO POSITIVO: incremento del indicador</p>

Adaptado de (177, 178).

4.7. ANÁLISIS DEL COSTE DE ANTIDIABÉTICOS

El consumo de medicamentos también puede expresarse en términos de gasto, bien en moneda constante para su aplicación administrativa o bien en unidades de coste estandarizadas para su aplicación farmacoepidemiológica.

Según la unidad de medida y métodos aplicados, obtenemos diferentes indicadores que nos permiten analizar las tendencias de gasto en Antidiabéticos

4.7.1. Coste corriente y coste constante de Antidiabéticos

Las tendencias de consumo medidas en términos de gasto en medicamentos han sido utilizadas desde hace tiempo, sobre todo por los sistemas sanitarios, para la elaboración de presupuestos y la contención del gasto (123). Estos análisis se realizan mediante indicadores de gasto como los siguientes:

Analizamos el gasto corriente y constante en fármacos antidiabéticos a nivel nacional y comparamos sus respectivas evoluciones a lo largo del periodo de estudio.

4.7.2. Coste constante por 1.000 habitantes y día: CHD de Antidiabéticos

De manera similar a estudios realizados en otros grupos de fármacos (183, 184); para conocer la distribución del gasto de antidiabéticos en las diferentes áreas y poder establecer comparaciones, expresamos el coste constante por 1.000 habitantes y día -CHD- de cada principio activo referido a un área geográfica determinada.

En el presente trabajo, calculamos el CHD de los diferentes principios activos antidiabéticos a partir del coste constante derivado de su dispensación a nivel nacional y autonómico para cada año de estudio (valorado en días); y según la siguiente fórmula:

$$\text{CHD (coste/1.000 hab/día)} = \frac{\text{coste constante anual de un p.a.* x 1.000}}{365 \text{ días x n}^{\circ} \text{ de habitantes*}}$$

p.a., principio activo. *referidos a la misma población -nacional o autonómica- y año.

Asimismo, el carácter aditivo del parámetro CHD –considerando una misma población y año-, nos permite analizar el gasto procedente de los distintos subgrupos químicos, subgrupos farmacológicos y sistemas de administración de antidiabéticos.

4.7.3. Razón CHD AHOs/CHD Insulinas

Es el cociente que permite estudiar la evolución anual de la relación de gasto en insulinas y AHOs para cada año de estudio.

$$\text{CHD AHOs / CHD INSULINAS}$$

4.7.4. Mapas de CHD de Antidiabéticos por CC.AA.

Considerando las poblaciones autonómicas para su cálculo, se analiza la distribución geográfica del coste de Antidiabéticos en España, comparando la situación al inicio y al final del periodo de estudio. Los valores de CHD se distribuyen en cinco rangos de tamaños iguales para mejorar la visualización del resultado. Las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla se consideran conjuntamente a efectos gráficos.

4.7.5. Análisis de la variabilidad de gasto en Antidiabéticos entre CC.AA.

Analizamos la dispersión del gasto en antidiabéticos entre las CC.AA. a lo largo del periodo de estudio.

Para ello, a partir de los valores de CHD de las diferentes CC.AA., construimos representaciones de gráficos de caja, cuyas características -(171, 172)- ya han sido comentadas con anterioridad.

Asimismo, segregamos nuestro análisis según los diferentes subgrupos farmacológicos y subgrupos químicos antidiabéticos, y contrastamos los resultados entre ellos.

4.7.6. Gasto atribuible a Antidiabéticos

Este indicador nos permite conocer el porcentaje atribuible de gasto tanto de un principio activo antidiabético en el subgrupo químico al que pertenece, como de este último en el correspondiente subgrupo farmacológico. Realizamos el cálculo según las siguientes fórmulas:

$$\text{Gasto atribuible de principio activo (\%)} = \frac{\text{CHD principio activo}}{\text{CHD subgrupo químico}} \times 100$$

$$\text{Gasto atribuible De subgrupo químico (\%)} = \frac{\text{CHD subgrupo químico}}{\text{CHD subgrupo farmacológico}} \times 100$$

El análisis gasto atribuible se ha realizado tanto a nivel nacional como autonómico para cada año incluido en el estudio.

4.7.7. Análisis ABC del gasto en Antidiabéticos

Aplicamos la metodología asociada al principio de Pareto (173) -comentada con anterioridad-, para establecer el orden de importancia de subgrupos químicos y principios activos dentro del gasto farmacéutico en Diabetes.

Las unidades en que se expresan las magnitudes de gasto son CHD, por lo que el diagrama de ABC representa una jerarquización del mismo.

A su vez, la interpretación de los resultados (174) es idéntica -en este caso en términos económicos- a la explicada para el análisis ABC de uso de Antidiabéticos.

4.7.8. Coste Tratamiento Día de Antidiabéticos

El coste tratamiento día -CTD- es el coste a precio de venta al público con impuestos incluidos (PVP IVA) de la DDD de un determinado principio activo. Permite realizar comparaciones internas dentro de un mismo país entre especialidades con igual composición o misma indicación, siendo un método cuantitativo de utilidad en un Estudio de Utilización de Medicamentos. Adicionalmente permite definir la eficiencia de medicamentos con igual eficacia. (88, 167)

En el presente trabajo, calculamos el Coste Tratamiento Día (CTD) para cada principio activo antidiabético a partir de valores anuales, a nivel nacional y autonómico, y según la siguiente fórmula:

$$\text{Coste tratamiento día (CTD)} = \frac{\text{coste constante anual de un principio activo}^*}{\text{DDD's anuales de un principio activo}^*}$$

DDD's, Dosis Diarias Definidas absolutas. *referidos a un mismo principio activo, área geográfica –nacional o autonómica- y año.

Este parámetro proporciona una estimación del precio del tratamiento diario con un determinado fármaco, siempre que se trate de tratamientos crónicos como en el caso de la diabetes (130).

Debido a la variabilidad en el gasto según el subgrupo farmacológico observada en el presente estudio, hemos considerado interesante estimar el CTD de Insulinas y AHOS, así como a sus respectivos subgrupos químicos, a nivel nacional como autonómico. Para ello se calcula el parámetro Media Ponderada del CTD (MP-CTD) según la fórmula:

$$\text{MP-CTD} = \frac{\Sigma \text{ coste constante anual de principios activos}^*}{\Sigma \text{ DDDs anuales de principios activos}^*}$$

*incluidos en un mismo subgrupo farmacológico (o químico), y referidos a la misma área geográfica –nacional o autonómica- y año.

4.7.9. Análisis de Minimización de Costes (AMC) en la prescripción de Antidiabéticos

El AMC se emplea cuando la efectividad de las alternativas en consideración es la misma pero los costes son diferentes (185). En nuestro caso, al no existir diferencias en el resultado potencial de las alternativas que se comparan -por presentar el mismo principio activo-, el AMC es el método de evaluación económica adecuado.

Para su cálculo, se considera el número de envases de principio activo dispensados anualmente bajo una misma presentación (igual número de formas farmacéuticas por envase y cantidad de principio activo por forma farmacéutica); así como el precio -en unidades monetarias- de la especialidad más barata existente en el mercado para esos mismos principio activo, presentación y año. De esta forma, se extrae el ahorro potencial en euros constantes que se podría haber obtenido si se hubiese prescrito la especialidad más barata en todos los casos considerados como equivalentes (186)

En el caso de fármacos de **administración oral** -mayoritaria para AHOs-, la elección de la especialidad más económica se ha hecho independientemente de la forma farmacéutica en la que se presente (comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas o sobres).

En el caso de las **insulinas**, además de la presentación del principio activo, hemos considerado como criterio diferenciador la forma de administración (viales, jeringas, cartuchos, plumas, inhaladores) debido a la influencia de sus características técnicas -precisión de dosificación, facilidad de manejo del dispositivo- en el coste.

Asimismo, presentamos los valores de ahorro potencial agrupados por subgrupo farmacológico.

4.7.10. Coste de Antidiabéticos según Renta Per Cápita

Aunque en este tipo de estudios es común expresar las cifras de gasto por habitante, también es interesante conocer el gasto en medicamentos según la renta per cápita (RPC) del área geográfica (123).

Para ello se han considerado los valores de RPC publicados por el Instituto Nacional de Estadística para cada CC.AA. y año (187). Los valores de RPC para el año 2008 son estimativos en el momento de adquisición de los datos.

Denominamos 'CHR' al Coste por Habitante y RPC para una misma CC.AA. y año, expresado en tanto por mil para simplificar la interpretación de los resultados. La fórmula aplicada es la siguiente:

$$\text{CHR (coste/hab/RPC, ‰)} = \frac{\text{coste constante anual de un p.a.*}}{\text{n}^{\circ} \text{ habitantes*} \times \text{RPC*}} \times 1.000$$

*referidos a la misma CC.AA. y año

De esta forma, conocemos la fracción de renta invertida en Antidiabéticos de un habitante de una CC.AA. determinada, lo que permite hacer comparaciones entre zonas geográficas.

4.7.11. Importe farmacéutico atribuible a Antidiabéticos

La cuantificación del consumo en términos económicos también es de utilidad para tener una idea de la importancia real de los medicamentos en un sistema sanitario de un país determinado (123).

En nuestro caso, para valorar la importancia del gasto en Antidiabéticos en España, hemos utilizado como referencia el importe farmacéutico total. Este dato procede de las facturaciones mensuales de recetas -dispensadas en Oficinas de Farmacia-, que son registradas en el Banco de Datos de la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios. Dicha información es procesada y publicada por el Ministerio de Sanidad mediante los informes de 'Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta' (188).

Concretamente, hemos utilizado los valores de 'Importe total (PVP)' para cada año, debido a su carácter agregado sin diferenciación por régimen asistencial (activos, pensionistas) y, por tanto, adecuado para compararlo con nuestros datos.

4.8. ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS DEL USO Y GASTO DE ANTIDIABÉTICOS

4.8.1. Análisis comparativo uso-gasto de Antidiabéticos

Realizamos una descripción de la relación entre las dos variables numéricas continuas Uso (DHD) y Gasto (CHD) de Antidiabéticos mediante un gráfico de dispersión ('scatter plot'), también conocido como nube de puntos (171).

Analizamos si ambas variables se corresponden proporcionalmente o no para cada CC.AA., si existe algún patrón geográfico, y los cambios observables entre el inicio y el final del periodo de estudio. Estadísticamente, calculamos el ajuste lineal (R^2 lineal) entre ambas variables.

4.8.2. Estimación de los costes directos de la Diabetes en España

Una forma de estimar los costes directos asociados a la Diabetes es a través de la metodología propuesta por la FID (189). Para su cálculo se utilizan los datos de gasto sanitario total, de prevalencia de diabetes y el cociente del gasto de atención de una persona con diabetes respecto a una no diabética.

Los datos de Gasto Sanitario total en España los hemos extraído de la base de datos de gasto sanitario de la OECD (OECD Health Data) (190) por ser la que presenta valores para todos los años de estudio (otras fuentes consultadas fueron EUROSTAT y la base de datos de Indicadores Clave del SNS). Consideramos los valores corrientes por ser más útiles en la comparación internacional.

Los datos de prevalencia de DM en España los obtenemos a partir de las estimaciones a partir de datos de consumo realizadas en el presente estudio.

El cociente del gasto de atención de una persona con diabetes respecto a una no diabética está estimado por la FID en un mínimo de 2:1 para países con ingresos

moderados o altos y concuerda con el obtenido para España en estudios nacionales (191).

Es importante distinguir entre dos estimaciones diferentes definidas por esta metodología internacional (189):

- El coste sanitario de la Diabetes, que es el atribuible al tratamiento de la DM en sí o al tratamiento de sus complicaciones (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, neuropatía, retinopatía, nefropatía). En él también se incluye el gasto derivado de la atención sanitaria –y en su caso, hospitalización- en episodios de hipoglucemia, cetoacidosis diabética y otras situaciones directamente relacionadas con la diabetes o su terapia. Se calcula según la fórmula:

$$\text{Coste sanitario de la DM} = \frac{Pe (R - 1)}{Pe (R - 1) + 1} \times \text{GST}$$

donde Pe es la prevalencia, en nuestro caso estimada, y obtenida en el presente estudio; R es la proporción de gasto en diabéticos respecto al gasto en no diabéticos ($R=2$) y GST es el gasto sanitario total.

- El coste de atención sanitaria a pacientes diabéticos, que incluye todos los episodios de atención a personas con diabetes, tanto relacionados como, aparentemente, no relacionados con esta enfermedad (como un implante de cadera o una endodoncia). Este cálculo se justifica porque cualquier atención sanitaria en personas diabéticas siempre es más intensa, las rehabilitaciones son más complejas y, por tanto, genera más gastos (estancias de hospital más largas, facturas farmacéuticas mayores) que en no diabéticas. Se calcula según la fórmula:

$$\text{Coste sanitario de la DM} = \frac{Pe \times R}{Pe (R - 1) + 1} \times GST$$

donde Pe es la prevalencia estimada en el presente estudio, R es la proporción de gasto en diabéticos/gasto en no diabéticos ($R=2$), y GST es el gasto sanitario total.

También se han considerado los datos de gasto farmacéutico público obtenidos de 'Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta' (188) y los datos de Gasto Sanitario Público obtenidos a partir de las Cuentas Satélite del Ministerio de Sanidad (192, 193) para algunas comparaciones puntuales.

4.9. ANÁLISIS DE NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS (RA_{ADB}).

4.9.1. Análisis cuantitativo de notificaciones espontáneas de RA_{ADB}

Se han utilizado métodos estadísticos descriptivos habituales, tales como frecuencia y porcentajes atribuibles para variables nominales, y media y desviación típica para variables continuas.

En los casos donde aparecen notificadas diferentes categorías para una misma variable nominal, aplicamos el **Análisis de respuesta múltiple (Multiple Response Analysis)**. Este análisis consiste en generar una variable separada para cada categoría obtenida, hasta el máximo número de categorías que puedan darse (194). Estas variables, denominadas conjuntos de respuestas múltiples, permiten capturar todas las respuestas existentes, y el tratamiento estadístico de la información agregada es el mismo que para variables nominales normales. En nuestro estudio, aplicamos este análisis a las respuestas múltiples de las variables relativas a 'fuentes primarias' (hasta 6 categorías por variable), de 'fármacos' (hasta 21 categorías por variable), y de 'reacciones adversas' (hasta 7 categorías por variable),

Debido al elevado número de categorías en algunas variables (término preferente -PtRAM- o Indicación terapéutica, entre otras), se resuelve tabular las categorías con un porcentaje atribuible superior al 1% y representar aquellas que superen el 5%.

Dentro del análisis cuantitativo se consideran los siguientes apartados:

- Evolución del NÚMERO DE NOTIFICACIONES de sospechas de RA_{ADB} a nivel nacional y autonómico.

- TASA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS. Según el documento SEFV/2/CT, la acumulación de los casos notificados no puede ser utilizada para calcular la incidencia o para estimar el riesgo del medicamento (140). Estos datos, deben ser interpretados como tasa de notificación (número de notificaciones en una unidad de tiempo definida). Siguiendo la metodología internacional -ECHI system (European Community Health Indicators)- utilizada por el Ministerio de Sanidad (195), la fórmula a usar es:

$$\text{Tasa de notificación de Reacciones adversas a medicamentos} = (a / b) * 1.000$$

donde *a* son el número de notificaciones sobre sospecha de reacción adversa a medicamentos, realizadas en un año; y *b* es la población en ese año.

En nuestro caso, hacemos el cálculo sobre 1.000.000 habitantes para obtener valores con una interpretación más sencilla.

- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES. Incluye: año, CC.AA., características poblacionales (género, edad, peso), gravedad de las notificaciones -es obligatorio definir si la notificación es *grave* o *no grave* según la Unión Europea (97)-, criterios de gravedad (precisa ingreso hospitalario, produce discapacidad, mortal...), fuentes primarias (formato de notificación, origen, profesional que notifica y referencias bibliográficas), seguimiento y consulta terapéutica.

- FÁRMACOS NOTIFICADOS I: GENERALIDADES. Incluye: clasificación ATC (nivel 1, 2, 3, 4), principio activo notificado (ATC 5), especialidad farmacéutica, tipo de fármaco, genéricos/marcas comerciales y sospecha de reacción adversa.

- FÁRMACOS NOTIFICADOS II: CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIDIABÉTICO. Incluye: forma farmacéutica, vía de

administración, indicación terapéutica y duración del tratamiento y latencia del tratamiento.

- REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS I: CLASIFICACIÓN MedDRA. Incluye: órgano afectado, término de alto nivel - HItRAM- y término preferente -PtRAM-.

- REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS II: CARACTERÍSTICAS. Incluye: duración de la RA, tratamiento de la RA y desenlace de la misma.

- VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD. Incluye: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de retirada, efecto de reexposición, existencia de causas alternativas y algoritmo de valoración de la causalidad.

- COMPARACIÓN DE FÁRMACOS SOSPECHOSOS Y NO SOSPECHOSOS. Análisis según los diferentes niveles ATC.

- CUADRO RESUMEN DE PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS SOSPECHOSOS DE REACCIÓN ADVERSA. Se realiza un análisis cuantitativo individualizado de cada principio activo antidiabético registrado como sospechoso o sospechoso por interacción, incluyendo las variables estudiadas anteriormente (Características generales, Fármacos, Reacciones Adversas y Valoración de la causalidad).

4.9.2. Análisis cualitativo de notificaciones espontáneas de RA_{ADB}.

En este apartado se analiza:

- La evolución del número de notificaciones comparada con la evolución del número de fármacos y de RAs relacionadas con el subgrupo terapéutico A10.

- El RIESGO ESTIMADO de reacciones adversas según el subgrupo farmacológico, el subgrupo químico y el principio activo antidiabético.

Cuando se utilizan métodos como la notificación espontánea de RAMs, el riesgo se computa como una estimación ya que no todos los pacientes están diagnosticados (infradiagnóstico) y/o tratados farmacológicamente y no todas las RAMs que se producen se notifican (infranotificación). La combinación de la información de notificación voluntaria con la derivada de la dispensación de medicamentos permite realizar estimaciones preliminares que se han demostrado especialmente útiles para identificar RAM de baja incidencia (85, 101).

Por tanto, el riesgo estimado se calcula considerando el número de RAMs notificadas en un periodo de tiempo y el número de dosis diarias definidas absolutas (DDDs) dispensadas en el mismo periodo referentes ambas a una misma entidad farmacológica (subgrupo terapéutico, subgrupo químico o principio activo). El resultado final se relativiza a la duración del tratamiento farmacológico (anual en tratamientos crónicos como la diabetes) y a un número de pacientes tratados (196). Esta definición adaptada a nuestro estudio se calcula por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo estimado} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ notificaciones RA}_{\text{ADB}} \text{ anuales}}{\text{DDDs anuales de ADB}} \times 365 \text{ días} \times 100.000 \text{ pacientes}$$

donde ADB son Antidiabéticos; DDDs, Dosis Diarias Definidas absolutas; y RA_{ADB} , reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos.

- El NÚMERO DE FÁRMACOS POR NOTIFICACIÓN y, especialmente, el NÚMERO DE ANTIDIABÉTICOS POR NOTIFICACIÓN ambos según el subgrupo químico antidiabético implicado en la misma.

- ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE LA EDAD EN LAS NOTIFICACIONES DE RA_{ADB} .

El objetivo es conocer si la edad media de notificación es diferente o no según el género, la CC.AA. y la gravedad de la RAM. En los tres casos se procede a realizar análisis de varianza de una vía de la variable continua 'edad' presente en la base de datos. Establecemos la validez de los supuestos mediante la prueba de homogeneidad de las varianzas, identificada con el estadístico de Levene ($p < 0,05$) (197). Según el resultado de este estadístico, las dos situaciones posibles en el presente estudio son las siguientes:

- Si $p > 0,05$, significa que las varianzas de la edad son iguales. La variable bajo esta condición presentan más de dos grupos (CC.AA.), por lo que se aplica ANOVA de una vía para estudiar la varianza entre dichos grupos a través de la **prueba F** ($p < 0,05$) y de los contrastes entre medias para comparaciones específicas (198).

- Si $p < 0,05$, significa que las varianzas de la edad no son iguales (no presenta distribución normal). Las variables bajo esta condición presentan solamente 2 grupos (género, gravedad), por lo que se aplica la **prueba de Kolmogorov-Smirnov** para 2 muestras (pruebas no paramétrica para 2 muestras independientes). Esta prueba es sensible a las diferencias de localización y forma (distribución) de la variable continua. El estadístico Z 'Kolmogorov-Smirnov' se calcula en función del tamaño de muestra combinado y la mayor diferencia en valor absoluto entre las dos funciones de distribución acumuladas ($p < 0,05$) (199).

- ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIAS MÚLTIPLE: GÉNERO, CC.AA. Y GRAVEDAD EN NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE RA_{ADB}.

Derivado del análisis anterior, consideramos interesante estudiar la relación entre las variables cualitativas género, Comunidad Autónoma y gravedad, conjuntamente.

Debido a que estudiar la asociación entre variables nominales a través de una tabla de contingencia presenta limitaciones de interpretación -especialmente si alguna variable tiene más de 2 categorías-, aplicamos el Análisis de Correspondencias (AC).

El AC nos permite examinar las relaciones entre categorías de datos nominales -mediante la medida de asociación Chi-cuadrado-, y realizar una reducción de la dimensión del problema en la que la proximidad entre las categorías indica un mayor nivel de asociación. Se genera así una solución de determinadas dimensiones representable gráficamente. De esta manera, es fácil detectar qué categorías de una variable son similares o qué categorías de diferentes variables están relacionadas. Si se estudian conjuntamente más de dos variables, el análisis se denomina Análisis de correspondencia múltiple (ACM) o análisis de homogeneidad (200, 201).

El objetivo de un ACM es encontrar cuantificaciones que sean óptimas, es decir, que las categorías se puedan separar lo máximo posible entre ellas. Si las variables discriminan correctamente, los objetos estarán más cerca de las categorías a las que pertenecen. La interpretación del resultado en términos de distancia depende del método de normalización utilizado (202). En nuestro caso, aplicamos la normalización simétrica (distribución de la varianza total por igual sobre resultados fila y columna) y generamos una solución de 2 dimensiones.

El ACM a aplicar consta de las siguientes herramientas de análisis (200-202):

- **Resumen del modelo.** Permite conocer la parte de la varianza total de los datos (inercia) explicada con la solución obtenida en dos dimensiones.
- **Correlaciones de las variables originales y transformadas:** permite analizar la relación entre las variables. Los valores más altos implican mayor relación entre variables.

- **Medidas discriminantes y Gráfico de medidas discriminantes.** Para cada variable, el método calcula una medida de discriminación -equiparable a la varianza- para cada dimensión, que puede tener un valor máximo de 1. La media de las medidas de discriminación de una dimensión equivale a la inercia en dicha dimensión.

- **Gráficos de categorías.** Son los gráficos bidimensionales marginales de cada variable. Permite diferenciar si la varianza de una variable se debe a una dispersión moderada de todas las categorías o a una dispersión mayor de algunas de ellas respecto al resto.

- **Gráfico de categorías conjuntas.** Es el gráfico bidimensional en el que se incluyen todas las variables juntas. Es un método alternativo para mostrar la discriminación de las variables –tanto mejor cuanto más alejadas estén sus categorías- y para poder identificar relaciones entre dichas categorías.

- **Gráficos de puntos de objeto.** Estos gráficos son la representación de todos los casos identificados por su número de caso o por el valor de su categoría en una variable determinada. Es particularmente útil para localizar valores atípicos u ‘outliers’, definidos en este caso como objetos que tienen demasiadas diferencias únicas.

4.9.3. Identificación de patrones de pacientes que sufren RA_{ADB}

En nuestra base de datos cada notificación presenta, al menos, un fármaco antidiabético registrado, pudiendo acompañarse de otros antidiabéticos u otros fármacos diferentes. Se dispone de un total de 1253 notificaciones.

Consideramos que el **número de fármacos registrados** por notificación es un aspecto relevante, por lo que resolvemos dividir la base de datos -según dicho número- en ‘notificaciones con un fármaco’ (que, obviamente, siempre será un

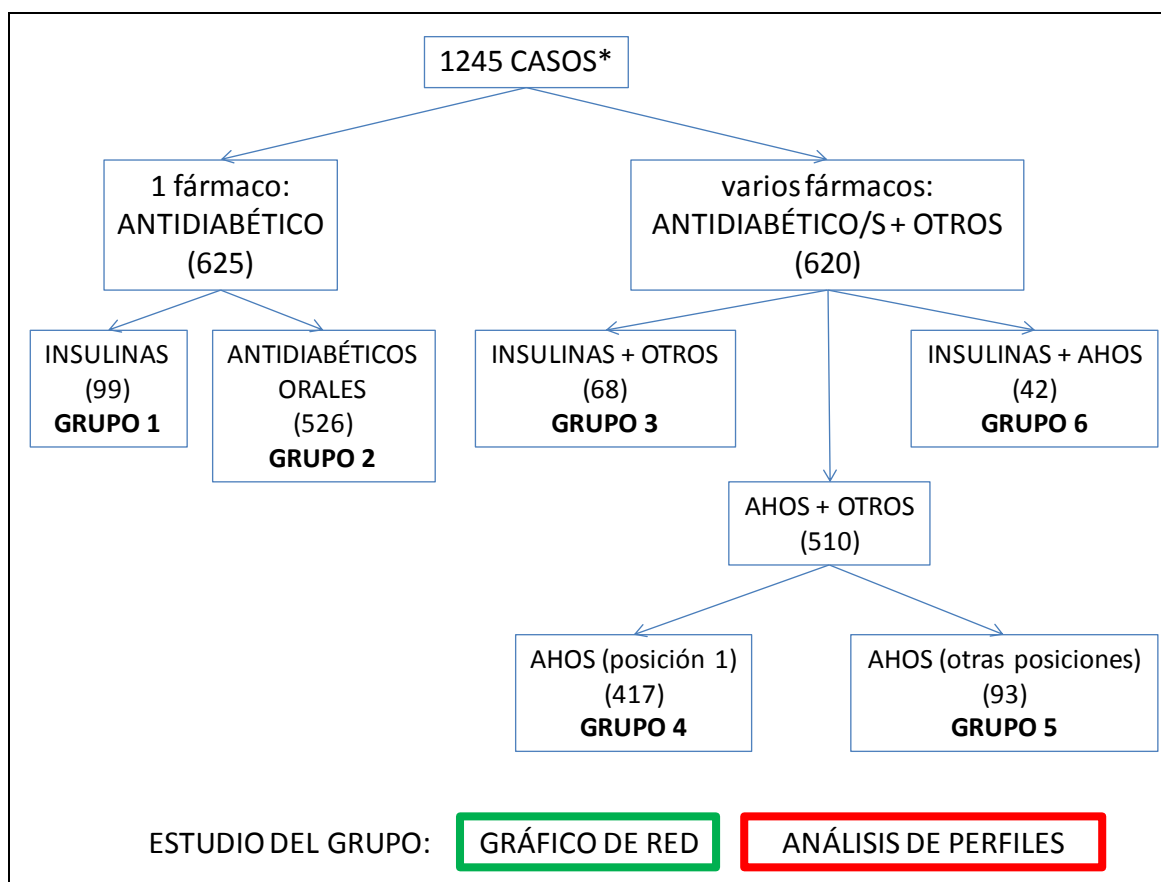
antidiabético) y ‘notificaciones con varios fármacos’ (al menos uno de ellos es un antidiabético).

Se realiza una primera subdivisión teniendo en cuenta el **subgrupo farmacológico (INSULINAS, AHOs)** al que pertenecen el/los fármaco/s registrado/s. Quedan así excluidas del análisis 8 notificaciones en las que ninguno de los fármacos antidiabéticos registrados presenta definido el subgrupo farmacológico correspondiente. A su vez, se genera un grupo adicional para aquellas notificaciones con varios fármacos en los que se combinan antidiabéticos de ambos subgrupos (‘INSULINAS + AHOs’).

En el grupo ‘AHO/s y otros fármacos no antidiabéticos’ se observa un elevado número de notificaciones que presentan un fármaco no antidiabético en primera posición –orden establecido según el grado de sospecha-. Debido a ello, y exclusivamente en este grupo, se realiza una segunda subdivisión en función de la **posición del fármaco antidiabético**, resultando las categorías: ‘posición 1’ y ‘otras posiciones’.

La segregación de casos establecida genera, por sí misma, una clasificación preliminar de las notificaciones de RA_{ADB}. Los diferentes grupos obtenidos, así como las notificaciones que los constituyen, se recogen en la Figura 2.

Figura 2. Clasificación de notificaciones espontáneas de RA_{ADB}, según el/los fármaco/s antidiabético/s registrados.



*notificaciones con subgrupo farmacológico definido. () número de notificaciones incluidas en el grupo.

Como se indica en el diagrama anterior, para cada uno de los grupos definidos se realiza un estudio consistente en la obtención de un Gráfico de red (Análisis de red de enlaces) y un Análisis de perfiles de pacientes diabéticos (Modelo de segmentación).

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES EN NOTIFICACIONES DE RA_{ADB}.

El objetivo es ofrecer una imagen inicial, que exponga las situaciones más frecuentes y características de cada grupo de pacientes diabéticos, previa a su desglose en perfiles. Para ello se utilizan los gráficos de red.

Las variables incluidas en este análisis son los principios activos sospechosos (o sospechosos por interacción) y las reacciones adversas (términos preferentes de RAM -MedDRA-), manteniendo el orden de sospecha o gravedad notificados, respectivamente.

En los casos de monoterapia de Antidiabéticos se exploran las correlaciones entre el principio activo sospechoso -'PRINCIPIO ACTIVO'- y la reacción adversa de mayor gravedad -'reacción adversa (término Preferente MedDRA), posición 1'- . En los casos de politerapia, debido a una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos con el aumento del número de fármacos administrados, se exploran las correlaciones entre los dos principios activos más sospechosos -'PRINCIPIO ACTIVO, POSICIÓN 1' y 'PRINCIPIO ACTIVO, POSICIÓN 2'- y las dos reacciones adversas de mayor gravedad ('reacción adversa (Término Preferente MedDRA), posición 1' y 'reacción adversa (Término Preferente MedDRA), posición 2'). Las mayores frecuencias de correlación se extraen en tablas.

ANÁLISIS DE PERFILES DE PACIENTES QUE SUFREN RA_{ADB}

Como ya indicamos en su planteamiento, para 'entrenar' una red Kohonen, se necesita una o más variables de entrada y se ignoran las variables de salida.

En nuestro estudio, la aplicación del modelo se ha realizado según el siguiente esquema:

Se definen las variables a incluir (ver Figura 3), eligiéndose aquellas que mostraron mayor relevancia en los análisis previos (análisis estadístico descriptivo, conjuntos de respuesta múltiple).

Se selecciona que el modelo de análisis utilice datos particionados y un mapa de salida de 3x2 neuronas.

El modelo genera tres perfiles por cada grupo. La información obtenida para cada perfil se recoge en una ficha estructurada, como la siguiente:

Figura 3. Ficha de perfil de paciente diabético que sufre RA_{ADB}

PERFIL				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
nº notificaciones (principio activo)	Género:	(%)	Gravedad:	(%)
	Edad (años):	(%)	Mortal:	(%)
	CC.AA.:	(%)		
	Año:	(%)		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA*	ATC 1:	(%)		
	ATC 2:	(%)		
	ATC 3:	(%)		
	ATC 4:	(%)		
	ATC 5:	(%)		
	Sospecha:	(%)		
	Indicación terapéutica:	(%)		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM*	Órgano	(%)		
	HltRAM	(%)		
	PtRAM	(%)		
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:			%	

Se registran los resultados con mayor porcentaje atribuible respecto al total notificado para cada variable del perfil (%). *se incluyen tantos apartados de PA y RAM como requiera cada perfil.

4.9.4. Detección de señales positivas de reacciones adversas a Antidiabéticos

El modelo a aplicar es una Red neuronal de propagación de confianza bayesiana –‘*Bayesian Confidence Propagation Neural Network*’, BCPNN- (153, 161) ampliada al marco de comparación múltiple (151).

Para ello, generamos una tabla de contingencia donde se cruzan todos los fármacos y reacciones adversas registradas al menos una vez en una notificación espontánea. En las notificaciones donde están implicados varios fármacos y/o varias reacciones adversas, que es el caso más habitual, se consideran todas las combinaciones fármaco-RA posibles.

La distribución del estadístico de interés (en este caso, la probabilidad posterior de la hipótesis nula) se calcula tanto por aproximación a la distribución normal (153, 163), como por estimación empírica a través de simulaciones de Monte Carlo (164).

Una vez aplicado el modelo, extraemos en tablas resumen las señales positivas de pares fármaco-RA con $FDR < 0,05$.

Para el presente estudio, hemos definido dos tratamientos de datos diferentes según el riesgo relativo asociado:

TRATAMIENTO 1: señales positivas fármaco-RA obtenidas a partir de notificaciones espontáneas de RA_{ADB} con riesgo relativo superior a 1 ($RR_0 > 1$). Modelo estándar. Los argumentos utilizados son:

Base de datos: todas las combinaciones posibles entre fármacos sospechosos (o sospechosos por interacción) –nivel ATC5- y RAMs –términos preferentes MedDRA- notificados en sospechas de RA_{ADB} en España durante el periodo 2000-2008.

Valor del riesgo relativo a probar: $RR_0=1$

Número mínimo de notificaciones por par fármaco-RAM para ser potencialmente considerados como una señal: $N=1$

Regla de decisión para la generación de señales basada en: Razón de falsos positivos ('False Discovery Rate', FDR)

Límite o umbral para la regla de decisión: $FDR > 0,05$

Estadístico utilizado para ordenar los pares fármaco-RAM: probabilidad posterior de la hipótesis nula (post. H_0)

Cálculo de la distribución del estadístico de interés por: aproximación a distribución normal*.

TRATAMIENTO 2: señales positivas fármaco-RAM obtenidas a partir de notificaciones espontáneas de RA_{ADB} con riesgo relativo superior a 2 ($RR_0>2$). Modelo estándar. Los argumentos utilizados son:

Base de datos: todas las combinaciones posibles entre fármacos sospechosos (o sospechosos por interacción) –nivel ATC5- y RAMs –términos preferentes MedDRA- notificados en sospechas de reacciones adversas a Antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2008.

Valor del riesgo relativo a probar: $RR_0=2$

Número mínimo de notificaciones por par fármaco-RAM para ser potencialmente considerados como una señal: $N=1$

Regla de decisión para la generación de señales basada en: Razón de falsos positivos ('False Discovery Rate', FDR)

Límite o umbral para la regla de decisión: $FDR > 0,05$

Estadístico utilizado para ordenar los pares fármaco-RAM: probabilidad posterior de la hipótesis nula (post. H_0)

Cálculo de la distribución del estadístico de interés por: aproximación a distribución normal*.

*El estadístico de interés también ha sido calculado mediante simulaciones de Monte Carlo –se han realizado pruebas con 10.000, 20.000 y 30.000 simulaciones- ofreciendo resultados menos satisfactorios. Por un lado, el número de señales positivas generadas era muy superior al estándar, especialmente en el caso de $RR_0=1$, mientras que era más cercano en el caso de $RR_0=2$. Por otro lado, los valores de probabilidad de hipótesis nula fueron marcadamente superiores con simulaciones de Monte Carlo. Es por ello que, a efectos del análisis paralelo de ambos escenarios ($RR_0=1$ vs. $RR_0=2$), se ha seleccionado el modelo estándar.

El resumen de los resultados contiene los pares fármaco-RAM, la frecuencia de aparición de cada par fármaco-RAM (N), la probabilidad posterior de la hipótesis nula (post. H_0), y los estimadores Razón de falsos positivos (FDR), Razón de falsos negativos (FNR), sensibilidad (Se) y especificidad (Sp).

4.9.5. Estudio de casos especiales de notificaciones espontáneas de RA_{ADB} .

Se analizan separadamente:

- los casos mortales, considerando los fármacos implicados y RAs notificadas
- los casos donde se notifican repeticiones de principios activos
- los casos excluidos del estudio
- los valores perdidos en aquellas variables que los contengan.

4.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente trabajo debe tenerse en cuenta que la base de datos ALHAQUEM contiene información sobre las prescripciones del régimen ambulatorio a cargo del Sistema Nacional de Salud, quedando excluidos de la misma datos de seguros privados o mutualidades (M.U.F.A.C.E., M.U.G.E.J.U., I.S.F.A.S.), así como datos hospitalarios. Debido a la estructura agregada de dicha base de datos, se desconocen los pacientes tratados con terapia combinada de fármacos antidiabéticos. Sin embargo, el consumo efectuado a través de estas entidades representa una proporción reducida del total, por lo que esta limitación no invalida los resultados del presente estudio.

A su vez, el análisis fármaco-económico se centra en los gastos derivados de la dispensación de antidiabéticos. No se dispone de datos sobre otros costes directos (atención sanitaria, recursos complementarios) e indirectos (como la variación de la calidad productiva entre otros) relacionados con dichas dispensaciones.

Respecto a los datos de seguridad de Antidiabéticos, hay que tener en cuenta que la base de datos FEDRA contiene notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos por lo que no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa. Asimismo, el Sistema de Notificación Espontánea de RAM, presenta como limitaciones inherentes -y ampliamente conocidas-, la infranotificación y el desconocimiento de la población expuesta al fármaco (203-206), especialmente en la evaluación del riesgo asociado a un medicamento (85, 207)-, así como la presencia de notificaciones con información incompleta (85).

4.11. MATERIAL

- Ordenador: HP Compaq Notebook 6720s Intel® Celeron ® CPU 530 @ 1.73 GHz, 0,99 GB de RAM.
- Sistema operativo: Microsoft Windows XP Home Edition v2002.
- Software de ofimática: Paquete Microsoft Office v2007 (Word, PowerPoint, Outlook), Adobe Reader 9, Paint, PDF-XChange Viewer.
- Software de estadística: Microsoft Office Excel v2007; SPSS ® v15.0 y v17.0; IBM PASW® Statistics 18; Clementine® SPSS v12.0; R® v2.13.2. R Foundation for Statistical Computing; PhViD® v1.0.3.
- Software de gestión bibliográfica: Reference Manager v12.0
- Conexión a Internet: WIFI USAL, Módem USB Option ICON 225 ORANGE Internet Everywhere.
- Navegador: Internet Explorer 8, Google Chrome, Mozilla Firefox
- Memorias externas: USB 2.0 LG Memory Card UB2GVMNS01P, Hard Drive USB 2.0 Hi-Speed LACIE
- Impresora: HP psc 2110

4.12. PRINCIPALES FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- Revistas electrónicas. Base de datos de literatura biomédica MEDLINE®
 - Acceso libre – Pubmed® (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
 - * Diabetes Care
 - * Atención Primaria
 - * New England Journal of Medicine
 - * Diabetic Medicine
 - * Drug Safety
 - * Clinical Therapeutics
 - Acceso remoto - Servicio de Archivos y Bibliotecas de la Universidad de Salamanca (sabus.usal.es/recursos/revistas_e/revistas.htm):
 - * Pharmacoepidemiology and Drug Safety
 - * Diabetologia
 - * European Journal of Clinical Pharmacology
 - * Journal of the American Medical Association
- Publicaciones institucionales:
 - Información Terapéutica del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
 - Avances en Diabetología. Sociedad Española de Diabetes.
 - Boletín de Información Terapéutica. Junta de Castilla y León
 - Boletín de la Tarjeta Amarilla. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León.
- Recursos bibliográficos de la Universidad de Salamanca. Bibliotecas de la Facultad de Farmacia y de la Facultad de Medicina:

- Florez J, Armijo JA, Mediavilla, eds. Farmacología humana, 3ª ed. Barcelona: Masson S.A., 1997.
- Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1983.
- Sweetman SC, ed. Martindale: The complete drug reference, 35th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- UBM Medica, eds. Vademecum internacional, 52ª ed. Madrid: CMP Medicom Editorial, 2011.

- Páginas web de organismos nacionales e internacionales:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.es).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (www.msps.es)
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (www.portalfarma.com)
- Instituto Nacional de Estadística (INE) (www.ine.es)
- Sociedad Española de Diabetes (SED) (www.sediabetes.org)
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) (www.semfy.com)
- European Medicines Agency (www.ema.europa.eu)
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (www.whocc.no)
- WHO Uppsala Monitoring Centre (www.who-umc.org)
- American Diabetes Association (ADA) (www.diabetes.org)
- International Diabetes Federation (IDF) (www.idf.org)
- U.S Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (www.cdc.gov/)

5. RESULTADOS

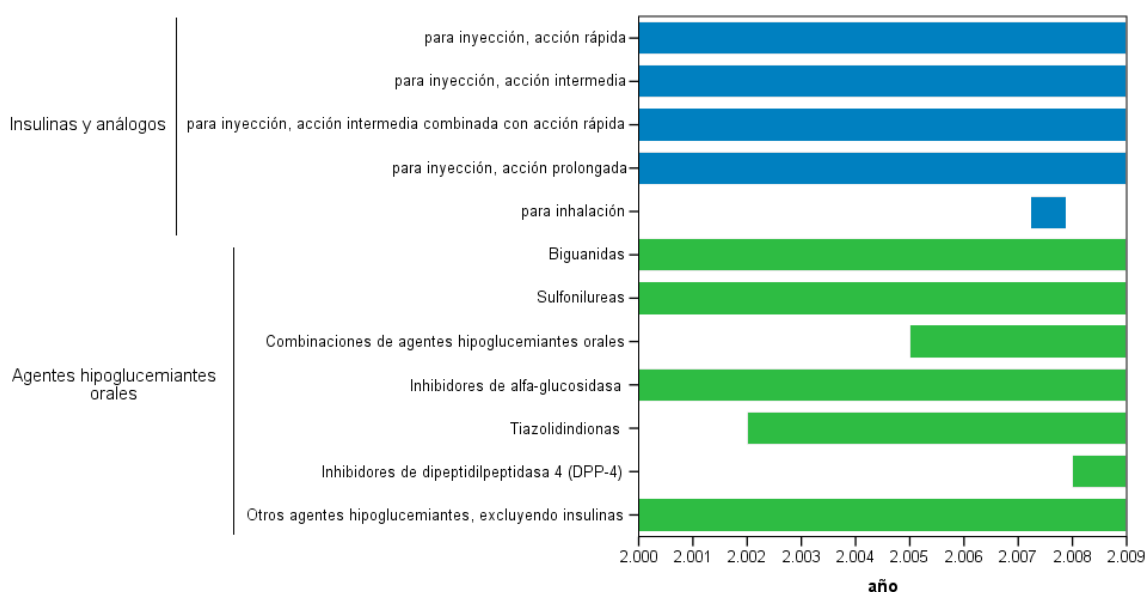
5.1. ESTUDIO DE LA OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008

5.1.1. Oferta de subgrupos químicos y principios activos antidiabéticos.

Los dos subgrupos farmacológicos, Insulinas y AHOs, permanecen durante el periodo, aunque modificándose su denominación en la Clasificación ATC debido a la inclusión de análogos en Insulinas ('Insulinas y análogos') y de fármacos de administración subcutánea en AHOs (Agentes hipoglucemiantes, excluyendo insulinas). Con motivo de simplificar la referencia a dichos subgrupos, de aquí en adelante, se mantendrá la denominación Insulinas y AHOs.

En el subgrupo farmacológico de insulinas (Gráfico 1), la insulina inhalada (A10AF) ha sido el único subgrupo químico de nueva aparición, así como de retirada posterior. En cambio dentro de los AHOs, ha habido varias inclusiones: tiazolidindionas (A10BG) al inicio del periodo, y combinaciones de AHOs (A10BD) e inhibidores de DPP-4 (A10AH) en la segunda mitad.

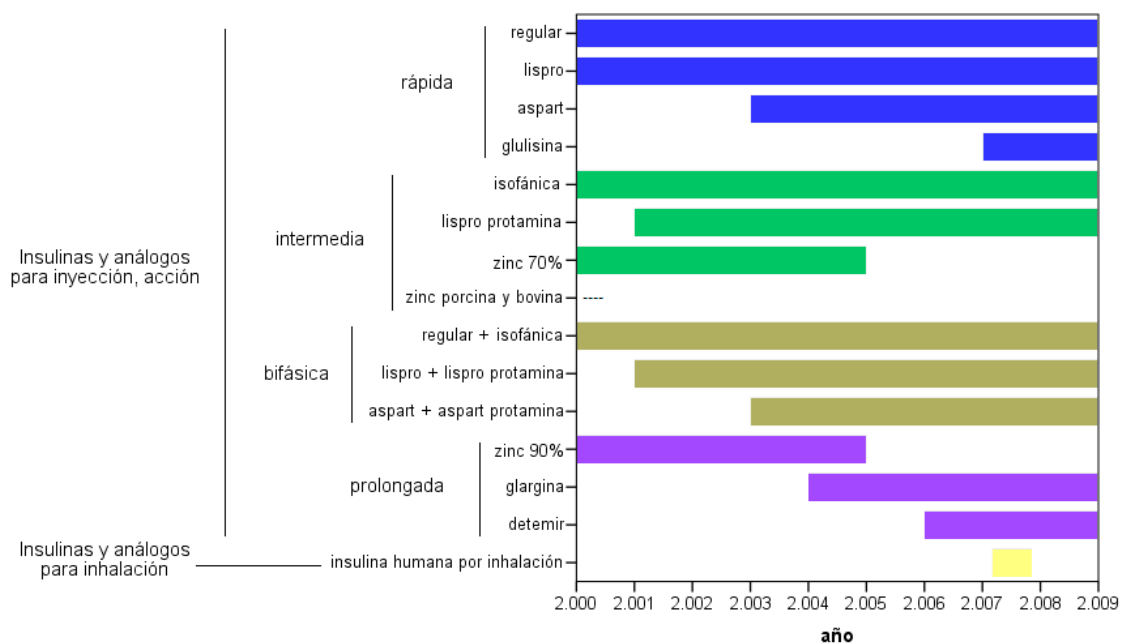
Gráfico 1. Oferta de subgrupos químicos antidiabéticos durante el periodo 2000-2008



Dentro del subgrupo farmacológico de INSULINAS (Gráfico 2), la principal novedad es la inclusión de análogos de insulina humana en todos los subgrupos químicos: aspart y glulisina en rápidas, lispro-protamina en intermedias, mezclas de análogos en bifásicas, y glargina y detemir en prolongadas. Estas dos últimas son inclusiones especialmente relevantes al evitar la desaparición del subgrupo de insulinas de acción prolongada tras la retirada de la insulina zinc 90% en 2004.

La insulina inhalada, aprobada durante 2007, fue retirada antes del inicio de 2008, con lo que no aparece recogida en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de este último año. Es destacable, igualmente, la retirada de insulinas humanas zinc y análogos de insulinas no humanas (porcina-bovina).

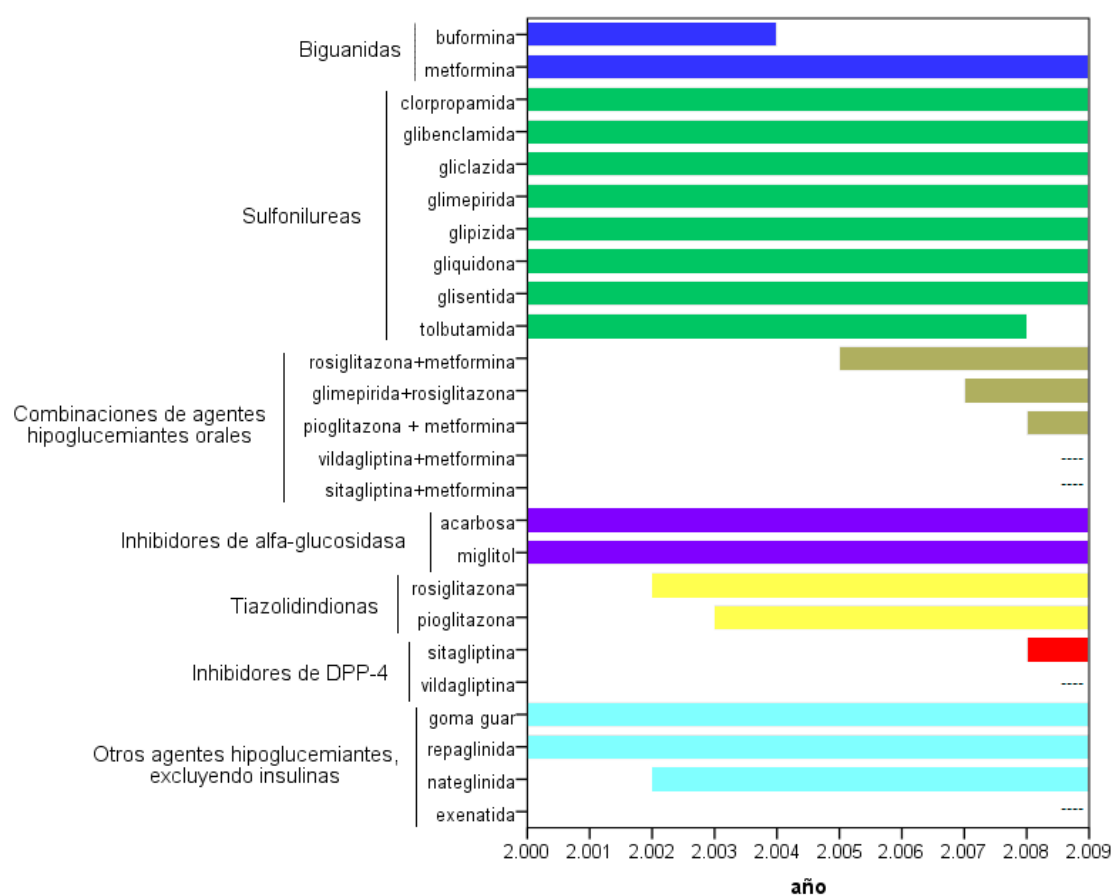
Gráfico 2. Oferta de principios activos -Insulinas- durante el periodo 2000-2008



En el subgrupo farmacológico de AHOs (Gráfico 3), los subgrupos químicos que han sufrido menos cambios han sido biguanidas (metformina como representante casi exclusivo), sulfonilureas e inhibidores de alfa-glucosidasa. El resto de subgrupos químicos se caracteriza bien por su incorporación a la oferta o bien por el aumento de constituyentes del subgrupo; siendo los más novedosos las combinaciones de AHOs y los inhibidores de DPP-4.

Los principios activos que empiezan a comercializarse a lo largo del año 2008 son vildagliptina, exenatida, y las combinaciones de gliptinas con metformina.

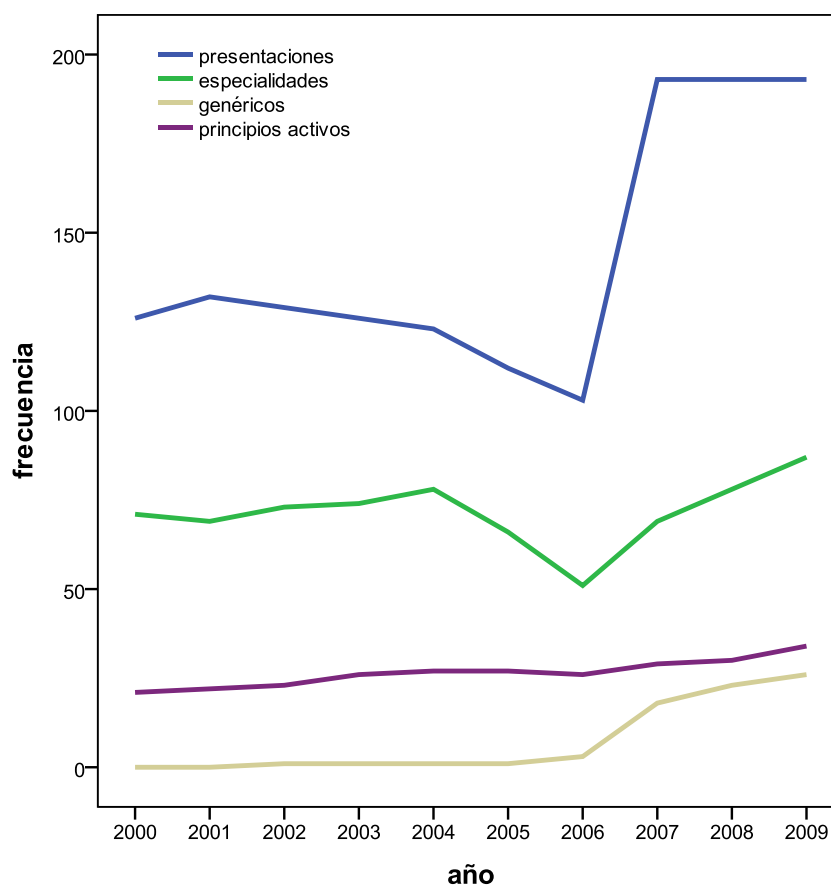
Gráfico 3. Oferta de principios activos -AHOs- durante el periodo 2000-2008



5.1.2. Evolución de la oferta de Antidiabéticos

En el Gráfico 4, se observa una tendencia a la reducción de presentaciones y especialidades hasta 2006, tras lo cual se ha producido un incremento en ambas, siendo muy llamativo el incremento en el número de inclusiones de nuevas presentaciones entre 2006 y 2007, y su estancamiento posterior (Anexo 1. 1). En contraposición, el número de principios activos ha sufrido un incremento mucho más moderado. Se observan similitudes en la evolución de la oferta de genéricos - incremento en 2006- y de especialidades, pudiendo considerarse la inclusión de genéricos una de las características dominantes del periodo.

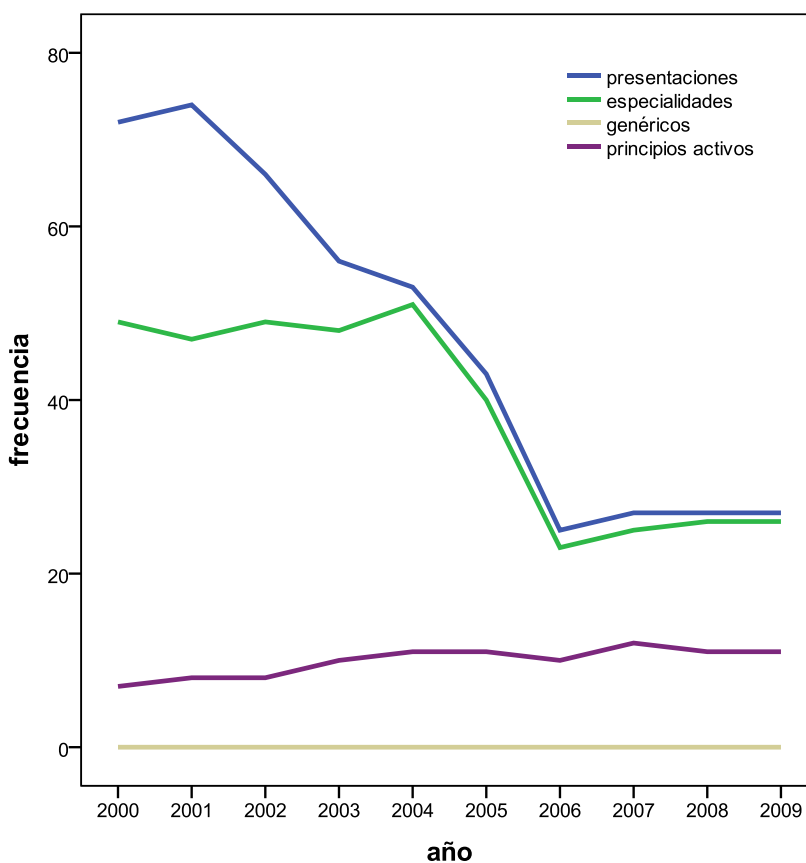
Gráfico 4. Evolución de la oferta en el grupo A10 'Medicamentos usados en diabetes'



EVOLUCIÓN DE LA OFERTA DE INSULINAS

La evolución de este subgrupo farmacológico (Gráfico 5) no se ajusta a esa tendencia general observada para el total de los Antidiabéticos. Hay un descenso pronunciado de presentaciones desde 2001, y de especialidades entre los años 2004 y 2006. El número de principios activos casi no ha variado debido a que, además de las inclusiones, ha habido también varias retiradas. No hay oferta de genéricos -o también denominados 'biogénicos'- en el subgrupo farmacológico de Insulinas.

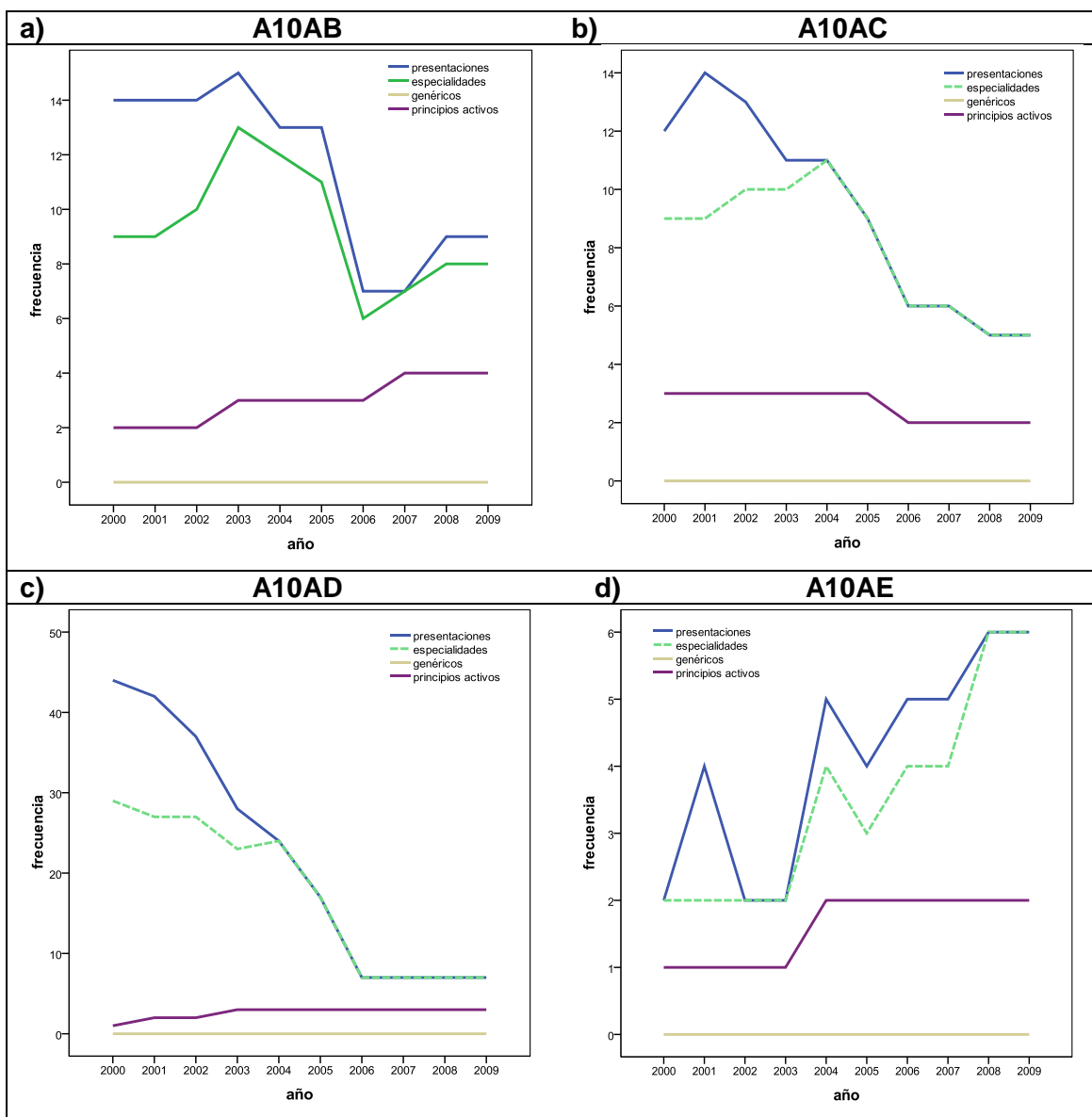
Gráfico 5. Evolución de la oferta en el grupo A10A –Insulinas-



Es fácilmente observable en el Gráfico 6, que todos los subgrupos químicos de insulinas descienden en número de especialidades y presentaciones excepto las insulinas de acción prolongada. El descenso más acusado ocurre en las insulinas bifásicas que se pasan de ser 44 a 7 presentaciones (Anexo 1. 2). En el caso de las

insulinas intermedias y bifásicas, en concreto desde el año 2004, se reduce el número de presentaciones respecto al inicio del periodo habiendo prácticamente una única presentación por especialidad.

Gráfico 6. Evolución de la oferta en los subgrupos químicos de Insulinas*



*escala individualizada por subgrupo químico

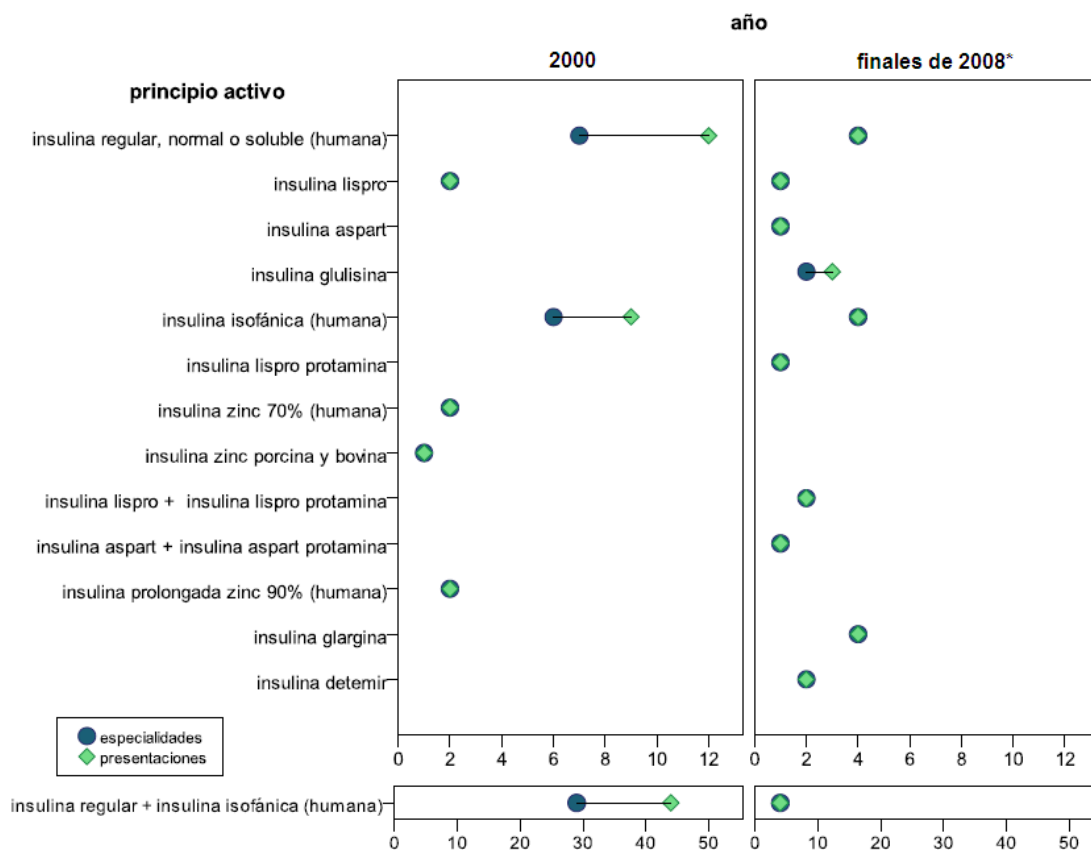
Exceptuando las insulinas intermedias, hay un incremento del número de principios activos en todos los grupos siendo las insulinas prolongadas de nuevo las que presentan más disparidad entre el número de especialidades y presentaciones

respecto al número de principios activos comercializados (hasta 3 presentaciones por principio activo).

El subgrupo químico A10AF no aparece en los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas consultados. Por tanto, no presenta evolución alguna desde su inclusión en junio de 2007 hasta la interrupción de su distribución en enero de 2008.

El Gráfico 7 muestra que la mayoría de los principios activos de insulinas presentan menos de 8 especialidades, excepto en el caso de insulina bifásica regular + isofánica que, en el año 2000, alcanza 29 especialidades.

Gráfico 7. Evolución de la oferta en los principios activos de Insulinas



*Adaptado de (208)

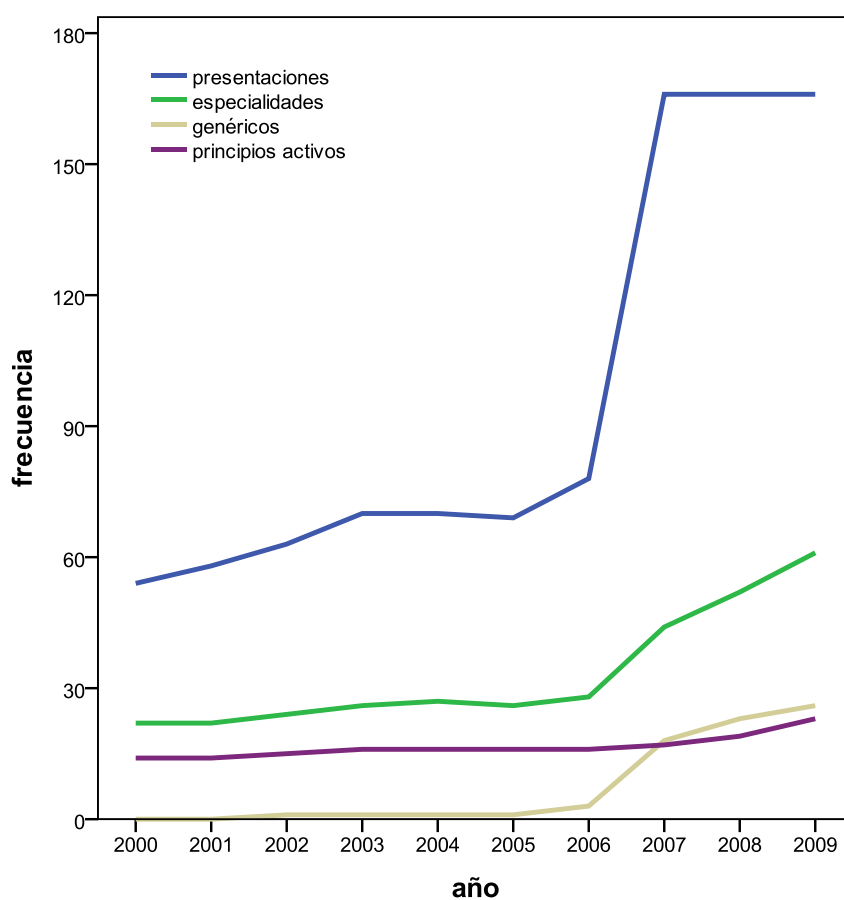
Durante el periodo tiene lugar una reducción del número de especialidades, y aun mayor de presentaciones, como se aprecia para insulina regular, insulina isofánica y, consecuentemente, para su combinación bifásica de regular+isofánica. Esta última

tiene 4 presentaciones, cada una con una única presentación en 2009. Las novedades terapéuticas que aparecen durante el periodo no presentan multiplicidad de presentaciones, tal es el caso de insulina aspart, lispro, glargina o detemir, a consecuencia de su reciente incorporación. En cambio, la insulina glulisina tras su primer año de comercialización tiene 2 presentaciones y 3 especialidades (Anexo 1. 6).

EVOLUCIÓN DE LA OFERTA DE AHOS

En este subgrupo farmacológico, en cambio, se observa una evolución similar a la general de los Antidiabéticos debido, en gran parte, a que hay mayor número de principios activos de este subgrupo, por lo que lideran la tendencia global (Gráfico 8).

Gráfico 8. Evolución de la oferta en el grupo A10B –AHOs-



Hay similitud en la evolución de principios activos genéricos y especialidades durante todo el periodo. El número de presentaciones evoluciona más drásticamente con aumentos escalonados, como se observa ligeramente en 2003 y sustancialmente en 2006, siendo llamativa la etapa casi estacionaria desde 2007 al final del periodo debida al descenso de presentaciones de sulfonilureas compensado con el crecimiento del número de presentaciones de biguanidas (metformina exclusivamente).

El aspecto más destacado de los subgrupos químicos de AHOs (Gráfico 9), es una tendencia al aumento de especialidades y presentaciones en la mayoría, a excepción de sulfonilureas (A10BB) con un marcado descenso de las presentaciones en los últimos años de estudio.

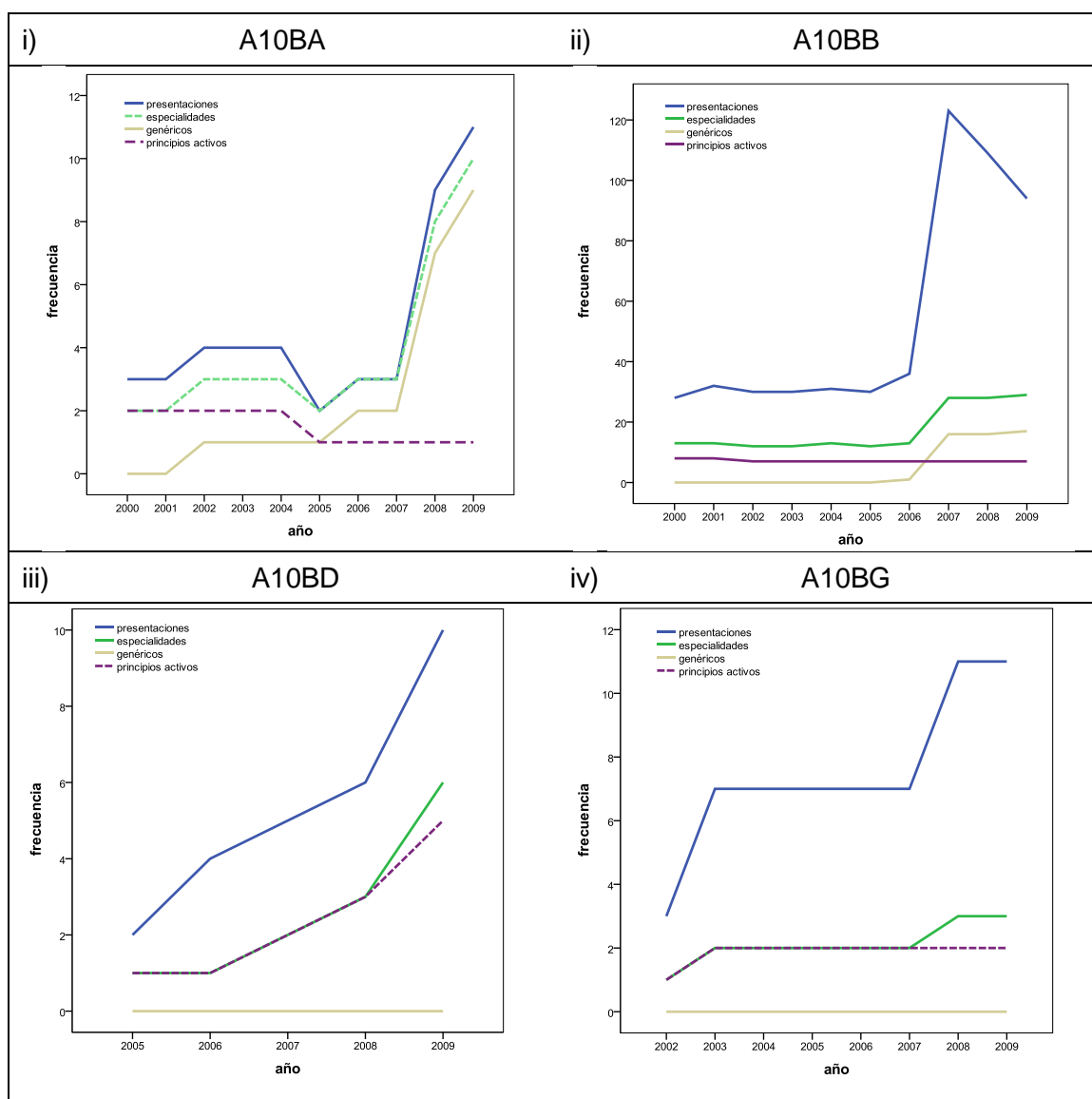
El número de principios activos presenta un aumento claro en los grupos de nueva inclusión como son Combinaciones de AHOs (A10BD), inhibidores de DPP-4 (A10BH) y Otros agentes hipoglucemiantes (A10BX), debiéndose en este último caso a la inclusión de una segunda glinida y, al final del periodo, de las incretinas.

Sólo el subgrupo químico de Inhibidores de alfa-glucosidasa (A10BF) no presenta ningún cambio en el periodo, manteniendo los mismos principios activos (acarbosea y miglitol) y el mismo número de especialidades (4) y presentaciones (16), sin haber inclusión de genéricos (Anexo 1. 3).

Los subgrupos de biguanidas y sulfonilureas tienen evoluciones particulares. Las biguanidas, constituídas por un único principio activo desde 2004 (metformina), tienen 11 presentaciones diferentes al final del periodo. Esto se debe a la inclusión de 9 genéricos dentro del subgrupo.

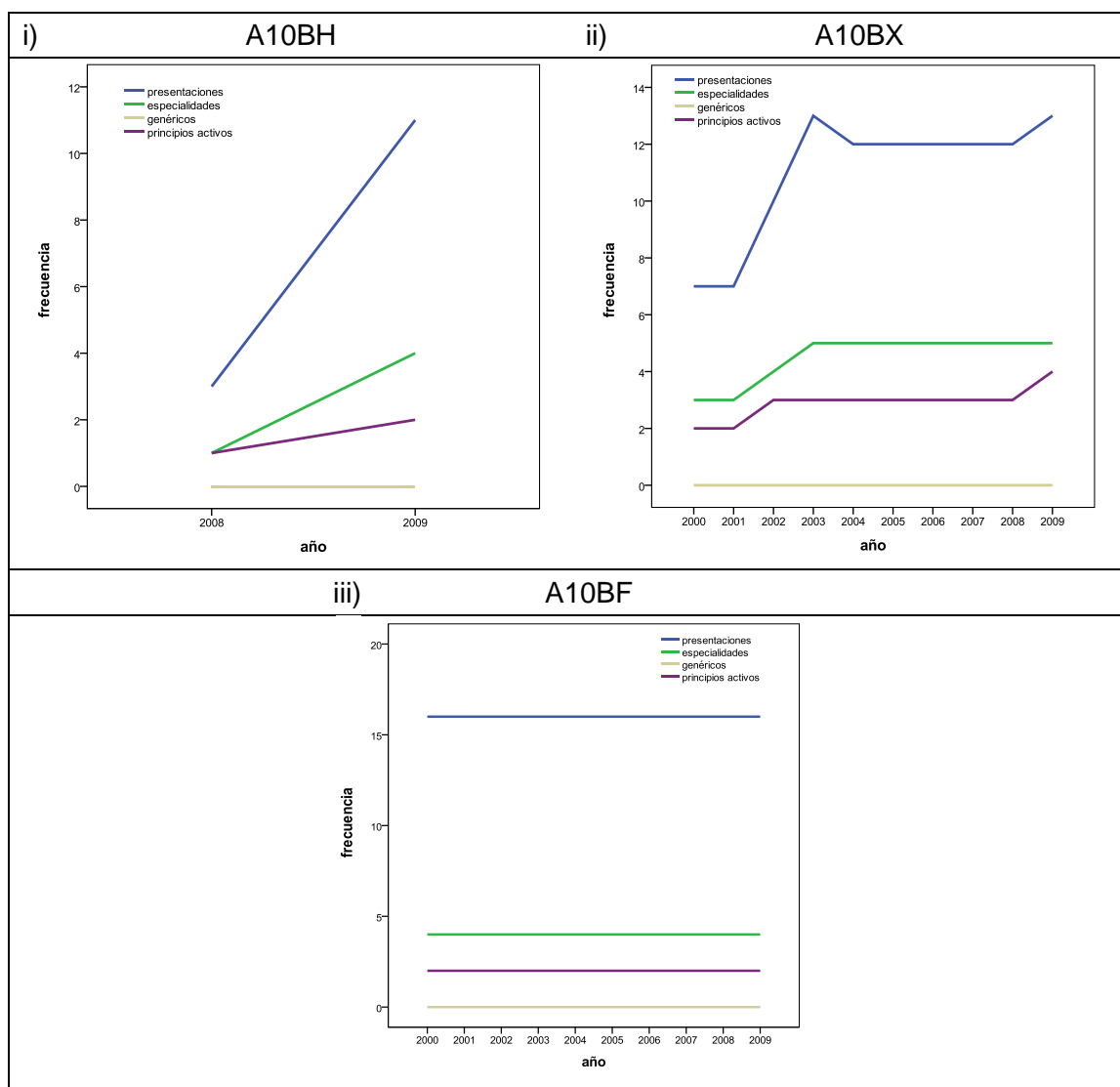
Las sulfonilureas, por su parte, son las que presentan mayor número de principios activos (7) y de presentaciones, aumentando estas últimas de 36 en 2006 a 123 en 2007. De hecho, glimepirida es el principio activo con mayor número de presentaciones (hasta 18) dentro de los antidiabéticos orales. Las sulfonilureas descienden su oferta drásticamente desde 2007 aun coincidiendo con la entrada de especialidades genéricas en el subgrupo.

Gráfico 9a. Evolución de la oferta en los subgrupos químicos de AHOs*



*escala individualizada por subgrupo químico

Gráfico 9b. Evolución de la oferta en los subgrupos químicos de AHOs (continuación)*

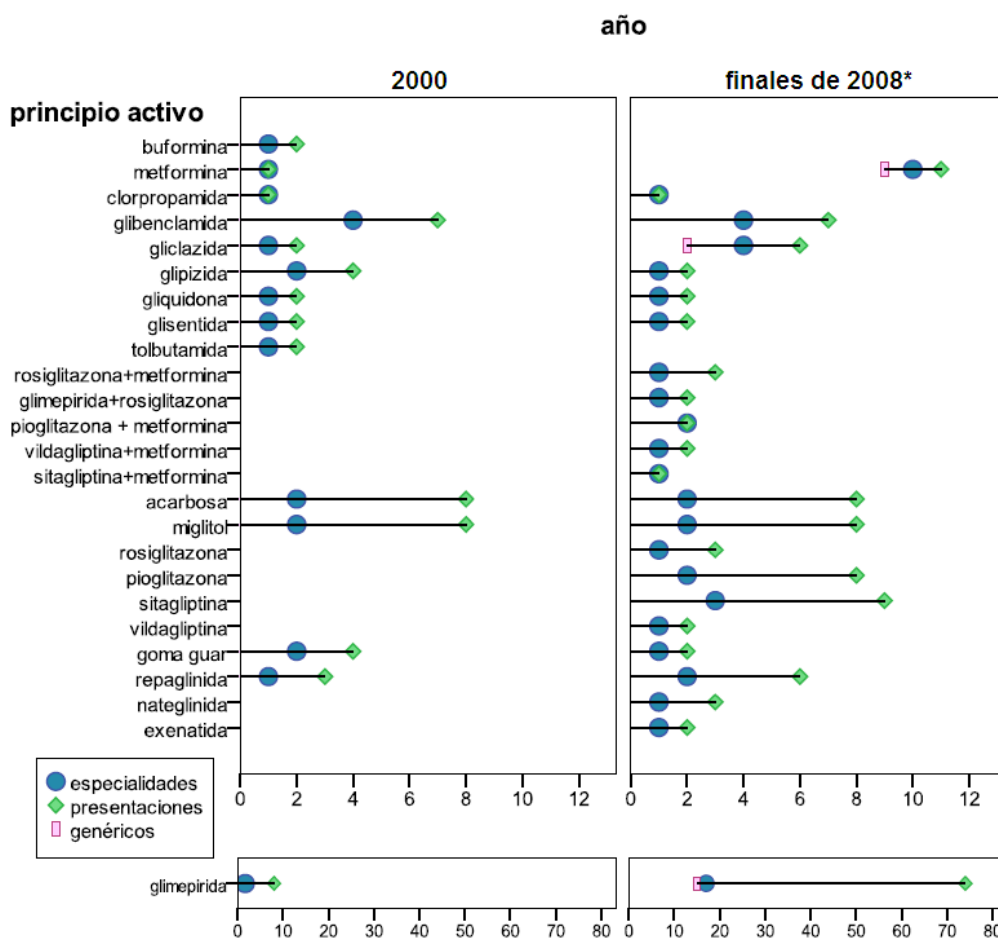


*escala individualizada por subgrupo químico

Respecto a la oferta de principios activos de AHOs, pueden hacerse algunas agrupaciones. Por un lado, estarían gliquidona, glisentida y las combinaciones fijas incluidas en el periodo que tienen un número reducido de especialidades y presentaciones. En un segundo grupo, se localizarían acarbosa y miglitol con un número reducido de especialidades aunque elevado de presentaciones. Por último, destacan glibenclamida al principio y glimepirida al final del periodo, ambas con un

número elevado tanto de presentaciones como de especialidades (Gráfico 10). En los últimos años de estudio, la presencia de genéricos afecta a metformina, gliclazida y glimepirida. De hecho, a finales de 2008, metformina presenta un número muy similar de genéricos, especialidades y presentaciones, frente a glimepirida que tiene un número desproporcionado de presentaciones (74, habiendo llegado a 105 en 2007). Es llamativo también el elevado número de presentaciones de pioglitazona y sitagliptina, principios activos de reciente incorporación (Anexo 1. 7)

Gráfico 10. Evolución de la oferta en los principios activos de AHOs



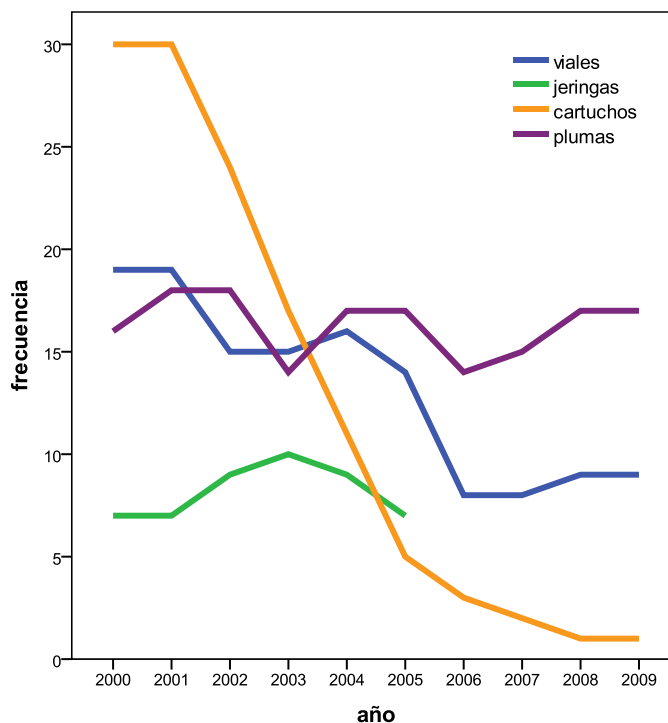
*Adaptado de (208)

EVOLUCIÓN DE LA OFERTA DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS

En el caso de las Insulinas (Gráfico 11), podemos observar descensos en el número de presentaciones en jeringas (se retiran 7 presentaciones a la vez y desaparece en 2005), en cartuchos (mantiene sólo una presentación a finales de 2008) y en viales (se reduce prácticamente a la mitad, de 19 a 9 presentaciones).

Las plumas se mantienen alrededor de las 16 presentaciones aunque hay oscilaciones a lo largo del periodo con los valores más bajos en 2003 y 2006 (Anexo 1. 4). La insulina inhalada, con dos presentaciones disponibles, no llegó a estar registrada en los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas como ya hemos comentado anteriormente.

Gráfico 11. Evolución de la oferta de sistemas de administración de Insulinas



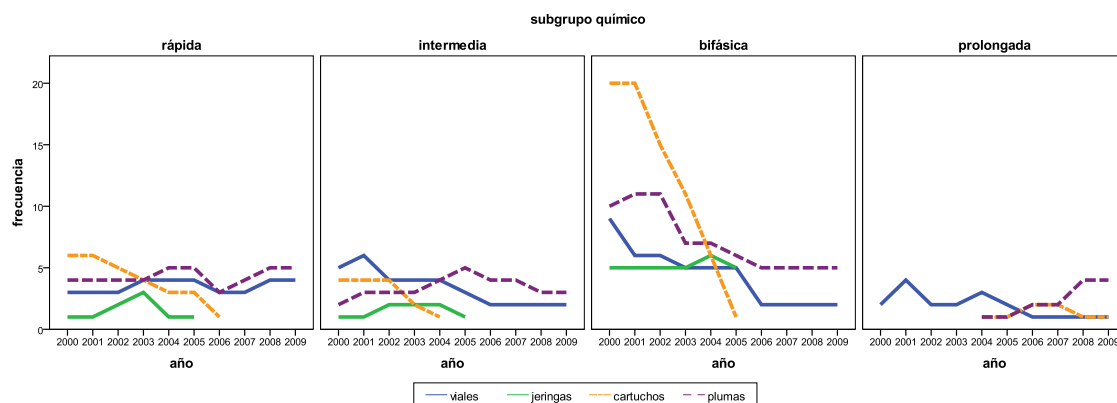
De forma más detallada, en el Gráfico 12 observamos que la evolución de cada sistema de administración según el subgrupo químico de Insulinas es muy diferente. Es especialmente relevante la desaparición de cartuchos de insulinas bifásicas en 2005. Al final del periodo, sólo hay una presentación de insulina en cartuchos y pertenece a las insulinas prolongadas.

A su vez en 2005, desaparecen las jeringas precargadas en todos los grupos de insulinas en las que estaban presentes.

Independientemente del descenso generalizado de presentaciones en viales, estos siguen siendo una forma de administración importante en insulinas de acción rápida, manteniendo 4 presentaciones al final del periodo.

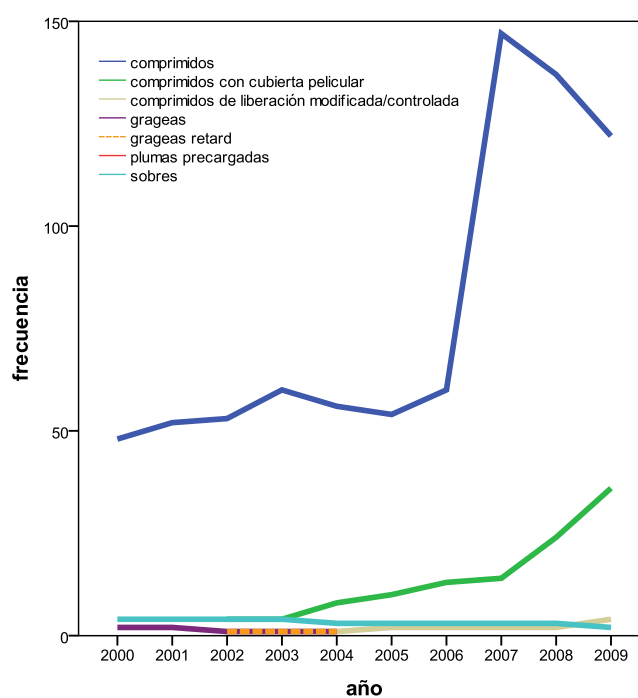
Las insulinas de acción prolongada son las más beneficiadas de la inclusión de las plumas precargadas en su oferta desde 2004. En el resto de subgrupos, estas presentaciones descienden a lo largo del periodo, principalmente en insulinas bifásicas pasando de 10 a 5 presentaciones.

Gráfico 12. Evolución de la oferta de los sistemas de administración en los subgrupos químicos de Insulinas



Respecto a los AHOs, al inicio del periodo todos los principios activos eran de administración oral, principalmente en forma de comprimidos (Gráfico 13). A partir de 2007, coincide la eliminación de presentaciones de comprimidos sin cubierta y el auge de aquellos con cubierta pelicular, ofertados desde 2002. Los sobres se mantienen presentes durante el periodo y la administración en grageas desaparece (Anexo 1. 5). La principal novedad es la inclusión de la administración subcutánea mediante plumas precargadas de principios antidiabéticos diferentes a insulina.

Gráfico 13. Evolución de la oferta de sistemas de administración de AHOs



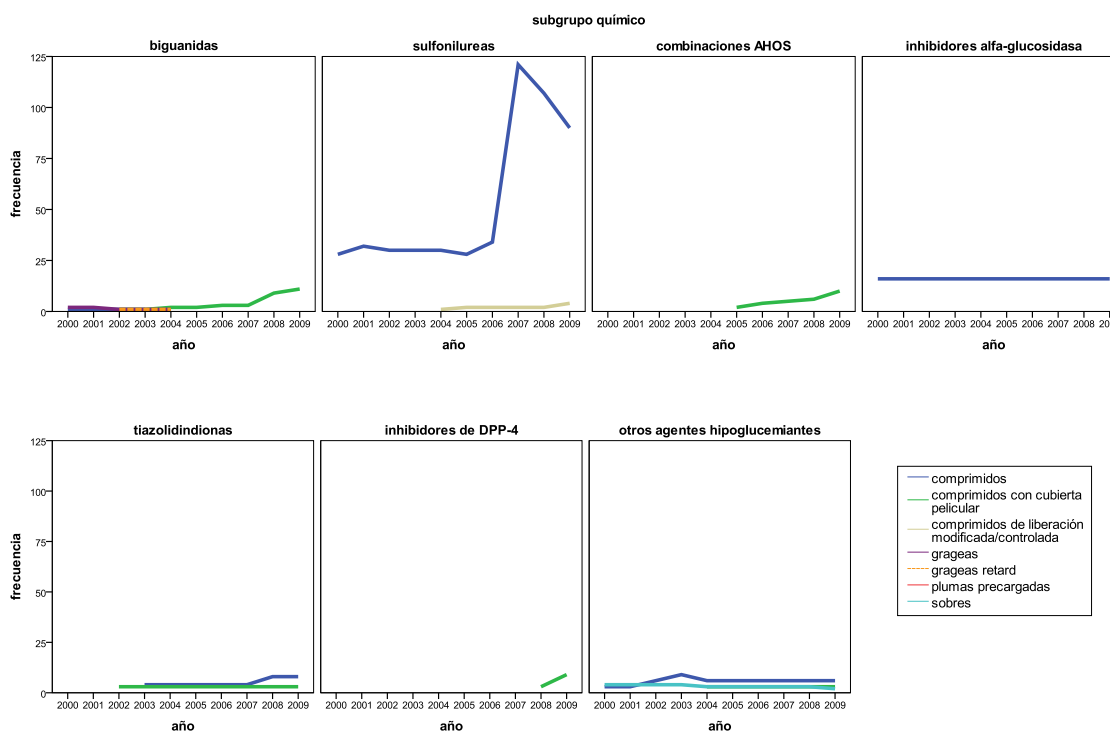
En el Gráfico 14, podemos ver que las variaciones de algunos sistemas de administración están muy ligadas a las de subgrupos químicos concretos. Tal es el caso de las grageas y grageas retard de la biguanida buformina retiradas en 2004 a la vez que el principio activo; los sobres de goma guar, y las plumas precargadas de exenatida que se incluyen a lo largo de 2008.

En relación a los comprimidos, hay que destacar que las sulfonilureas se presentan en comprimidos de liberación inmediata, excepto tres especialidades de gliclazida, único principio activo con liberación controlada en el periodo estudiado.

Metformina y nateglinida se presenta inicialmente en comprimidos de liberación inmediata, y a partir de 2004 sólo en presentaciones con cubierta pelicular.

La tiazolidindiona rosiglitazona, del inhibidor de DPP-4 sitagliptina y las combinaciones a dosis fijas (contiene rosiglitazona o metformina o ambas) se presentan exclusivamente en comprimidos con cubierta pelicular.

Gráfico 14. Evolución de la oferta de los sistemas de administración en los subgrupos químicos de AHOs

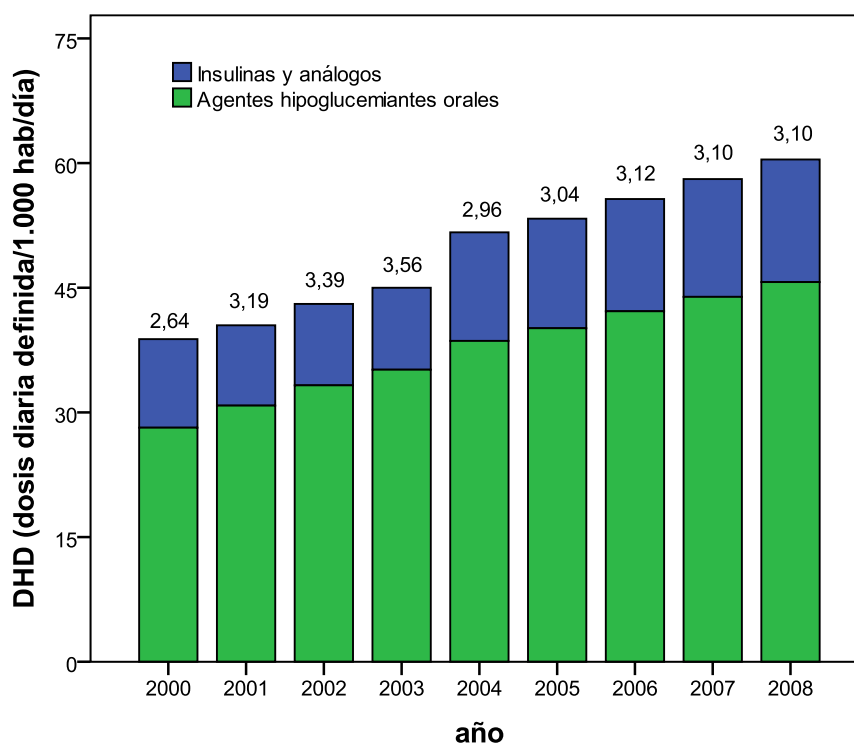


5.2. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS DEL USO

5.2.1. Evolución de la utilización de Antidiabéticos

La utilización global de Antidiabéticos en España ha aumentado en el periodo un 55,7% alcanzando las 60,43 DHD al final del mismo (Gráfico 15). Concretamente, el consumo de insulinas aumentan un 38,5% y el de AHOs un 62,22%. Considerando la razón AHOs/Insulinas, los AHOs se utilizan alrededor de 3 veces más que las insulinas; situándose su valor mínimo en 2,64 al inicio del periodo y su valor máximo en 3,56 para 2003. Se observa un cambio de tendencia entre los años 2003 y 2004, caracterizado por un incremento en el uso de ambos subgrupos -en especial de insulinas-, reflejado en un descenso de la razón AHOs/Insulinas hasta un valor de 2,96.

Gráfico 15. Evolución de la utilización de Antidiabéticos (DHD) durante el periodo 2000-2008

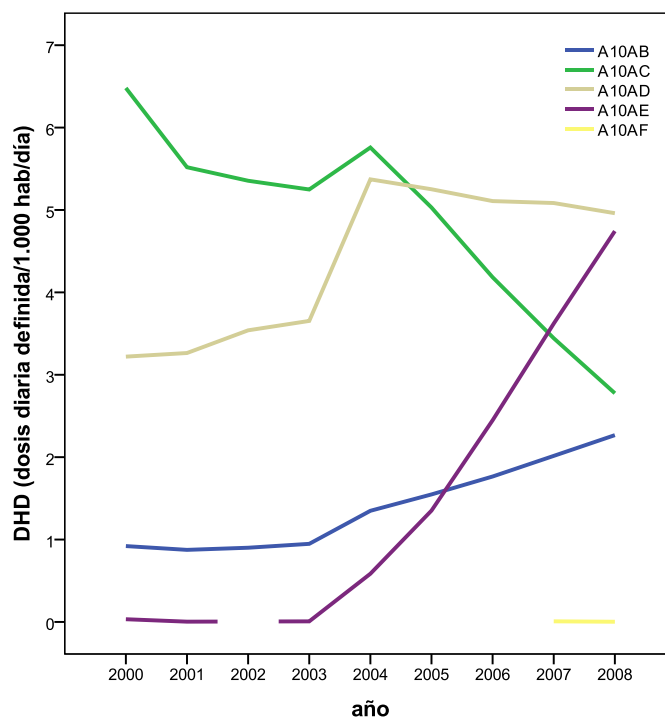


UTILIZACIÓN DE INSULINAS Y ANÁLOGOS

Existen diferencias destacables según el subgrupo químico (Gráfico 16). En la primera parte del periodo, el mayor uso se da en las insulinas de acción intermedia (A10AC), con 6,48 DHD al inicio del periodo que, a partir de 2005, disminuyen hasta las 2,78 DHD.

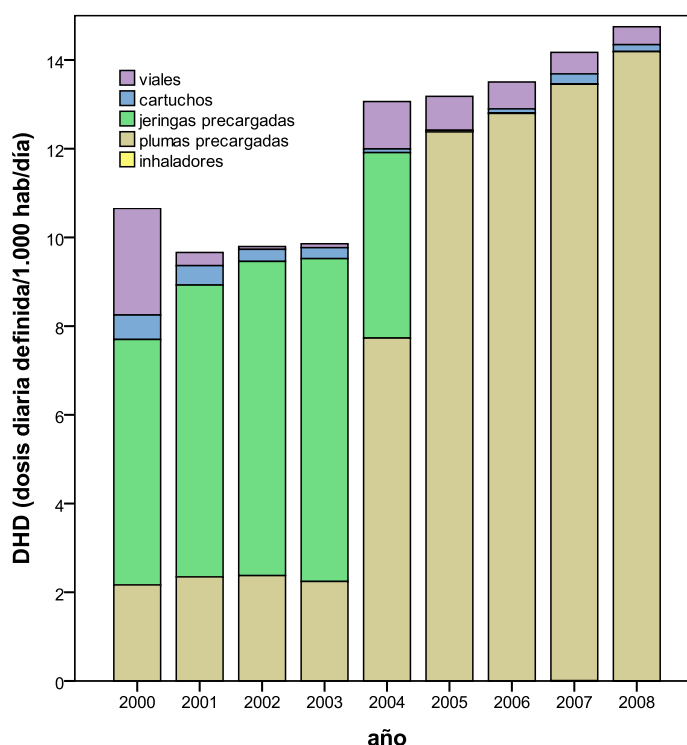
En la segunda parte del periodo, las insulinas de acción bifásica (A10AD) alcanzan el mayor valor del subgrupo A10A (5,76 DHD en 2004), pasando a ser las más utilizadas. Por su parte, las insulinas de acción prolongada (A10AE) experimentan los mayores incrementos interanuales a partir de 2004, alcanzando el segundo consumo más alto al final del periodo (4,74 DHD). El uso de insulinas de acción rápida (A10AB) se incrementó un 146,7%. Un hecho interesante del periodo ha sido la inclusión y rápida retirada de la insulina inhalada (A10AF) en 2008.

Gráfico 16. Evolución de la utilización de subgrupos químicos de Insulinas (DHD) durante el periodo 2000-2008



Respecto a los sistemas de administración de insulinas (Gráfico 17), destaca el descenso pronunciado del uso de jeringas precargadas a partir de 2003 hasta la práctica desaparición, coincidiendo en el tiempo con el gran aumento del uso de plumas precargadas, que alcanza las 14,2 DHD al final del periodo. Viales y cartuchos mantienen un uso reducido y ambos disminuyen más de un 70% respecto al uso inicial. Los viales experimentan un repunte en 2004 hasta 1,07 DHD. Los inhaladores sólo alcanzan 0,01 DHD en 2007.

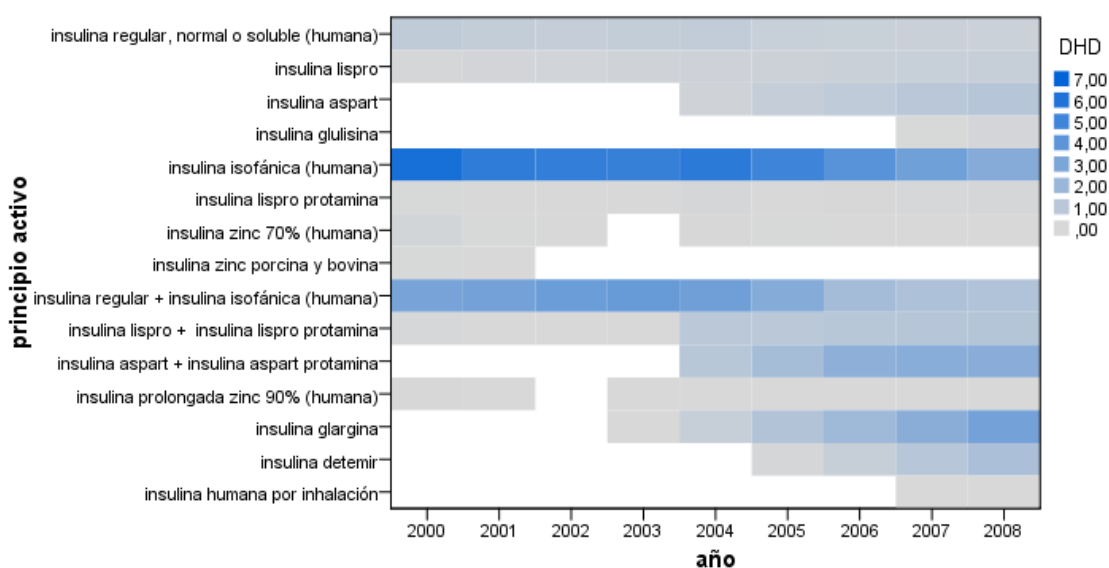
Gráfico 17. Evolución del uso de los sistemas de administración de Insulinas (DHD), 2000-2008



Analizando pormenorizadamente los principios activos de Insulinas (Gráfico 18), observamos un predominio de la insulina isofánica humana, aun reduciéndose su uso de 6,3 DHD del inicio del periodo en un 57,4%. La combinación insulina regular+isofánica, la segunda más utilizada (3,1 DHD), acusa también un importante descenso (60,2%) en estos años. El aumento de uso más definido al final del periodo

es el de glargina. Ésta insulina es la más utilizada en 2008 con 3,3 DHD, seguida de la combinación aspart+aspart protamina (2,6 DHD) y detemir (1,47 DHD). Son llamativas las 'reapariciones' de uso de insulina zinc 90% en 2002 y de insulina zinc 70% en 2004. Tanto la insulina lispro como su combinación lispro+lispro protamina presentan incrementos en sus DHD por encima del 300%.

Gráfico 18. Evolución de la utilización de principios activos de Insulinas (DHD), 2000-2008

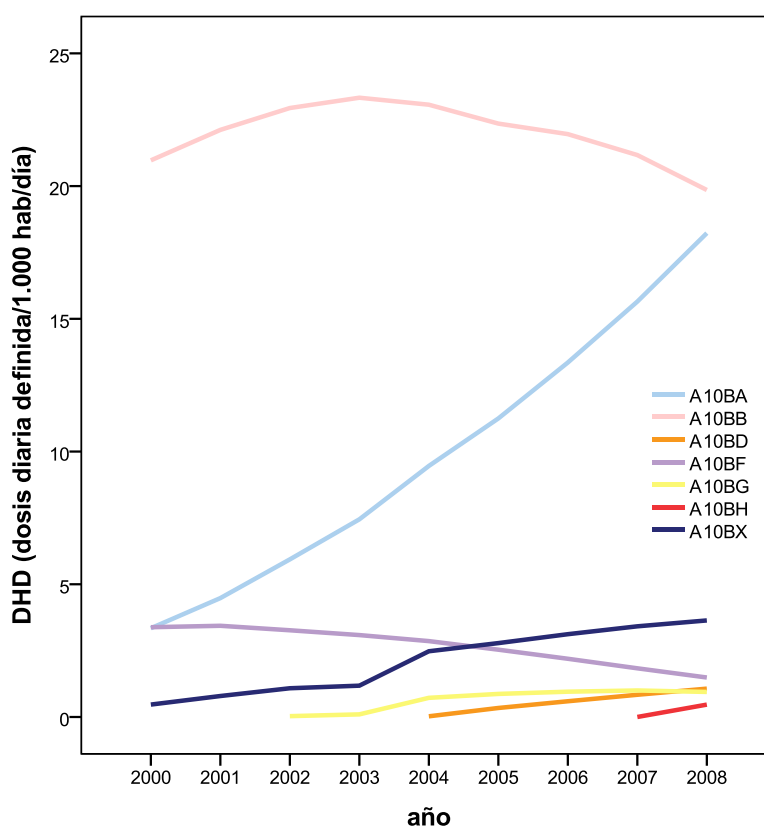


UTILIZACIÓN DE AHOS

Este subgrupo farmacológico se caracteriza por un incremento casi exclusivo del uso de biguanidas (A10BA), que aumenta un 445% y llega a ser de 18,23 DHD en 2008 (Gráfico 19). Las sulfonilureas (A10BB), a pesar de un descenso del 5,3% en su uso durante el periodo, alcanzan un máximo de 23,3 DHD en 2003 y siguen siendo las más utilizadas en el último año de estudio con 19,85 DHD. Los tradicionales inhibidores de alfa-glucosidasa (A10BF) descienden su uso en un 55,9%.

El resto de grupos se caracterizan por su inclusión en la terapéutica y por un consumo bajo: 3,57 DHD para glinidas e incretinas -novedades dentro del subgrupo Otros Agentes Hipoglucemiantes (A10BX) ya existente-; 1,07 DHD para combinaciones de AHOs (A10BD); 0,94 DHD para tiazolidindionas (A10BG); y 0,47 DHD para inhibidores de DPP-4 (A10BH).

Gráfico 19. Evolución de la utilización de subgrupos químicos de AHOs (DHD) durante el periodo 2000-2008

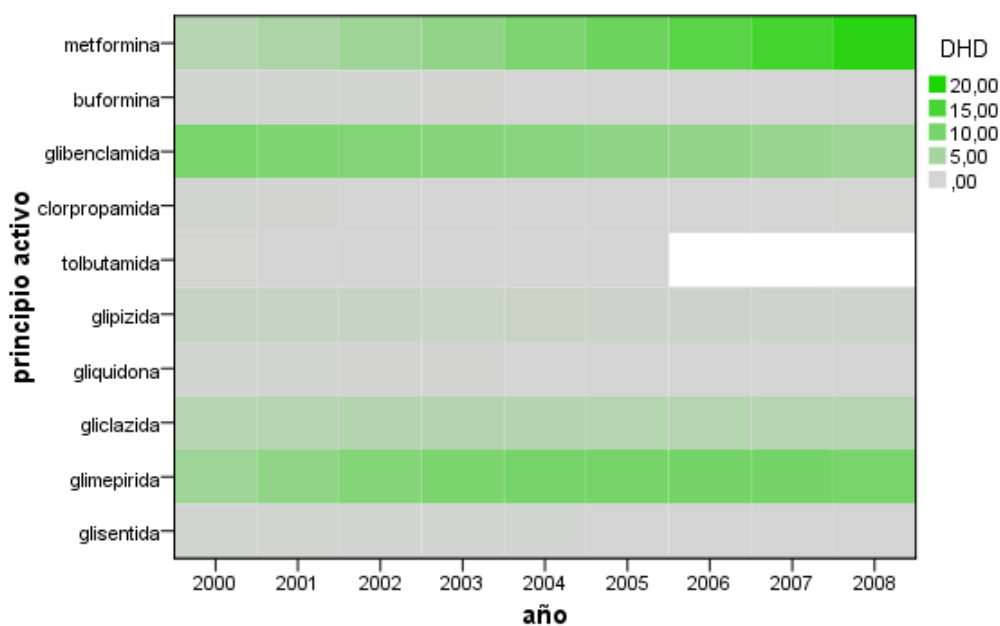


Respecto a los sistemas de administración de AHOs, la práctica totalidad son comprimidos (99,8%), y su consumo aumenta un 64,53% durante el periodo, siendo de 45,61 DHD en 2008. Las grageas y sobres, también de administración oral, presentan una aportación residual. Debido a la inclusión de exenatida, la pluma precargada pasa a ser una nueva forma de administración de AHOs, con un uso por debajo de 0,01 DHD en 2008 (Anexo 2. 8).

En relación a los principios activos de AHOs con un consumo elevado (Gráfico 20), metformina experimenta el mayor incremento (488%), llegando a 18,23 DHD en 2008. Buformina, fármaco retirado de la comercialización en 2004, presenta una utilización muy residual hasta el final del periodo.

Las sulfonilureas con evoluciones más interesantes son glibenclamida con un descenso del 41,6% desde sus 9,84 DHD iniciales, y glimepirida con un aumento del 74,2% hasta las 9,9 DHD en 2008; dando así lugar a un intercambio de posiciones. Las siguientes en importancia son gliclazida que se mantiene por encima de 3 DHD todo el periodo y glipizida que desciende un 53,7%.

Gráfico 20. Evolución de la utilización de principios activos de AHOs (DHD) con consumo elevado, 2000-2008.

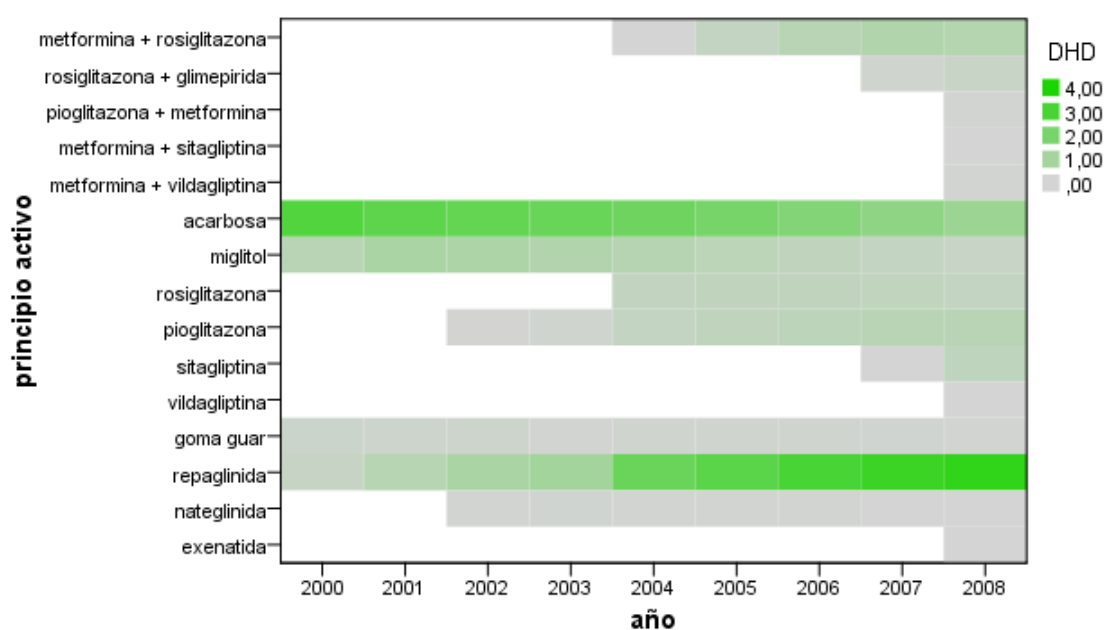


Dentro de los principios activos de AHOs con un consumo más reducido (Gráfico 21), se observan cambios a lo largo del periodo tales como un descenso del 55,4% en la utilización de acarbosa, hasta 1,22 DHD en 2008; y un aumento en el uso de repaglinida de 0,28 a 3,55 DHD.

En cuanto a los principios activos comercializados durante estos años, los más utilizados en 2008 son metformina+rosiglitazona con 0,68 DHD, pioglitazona con 0,60 DHD, sitagliptina con 0,46 DHD y rosiglitazona con 0,35 DHD.

Como dato interesante encontramos que rosiglitazona alcanzó un máximo de 0,44 DHD en monoterapia en el 2006 y 0,73 DHD en politerapia en el 2007.

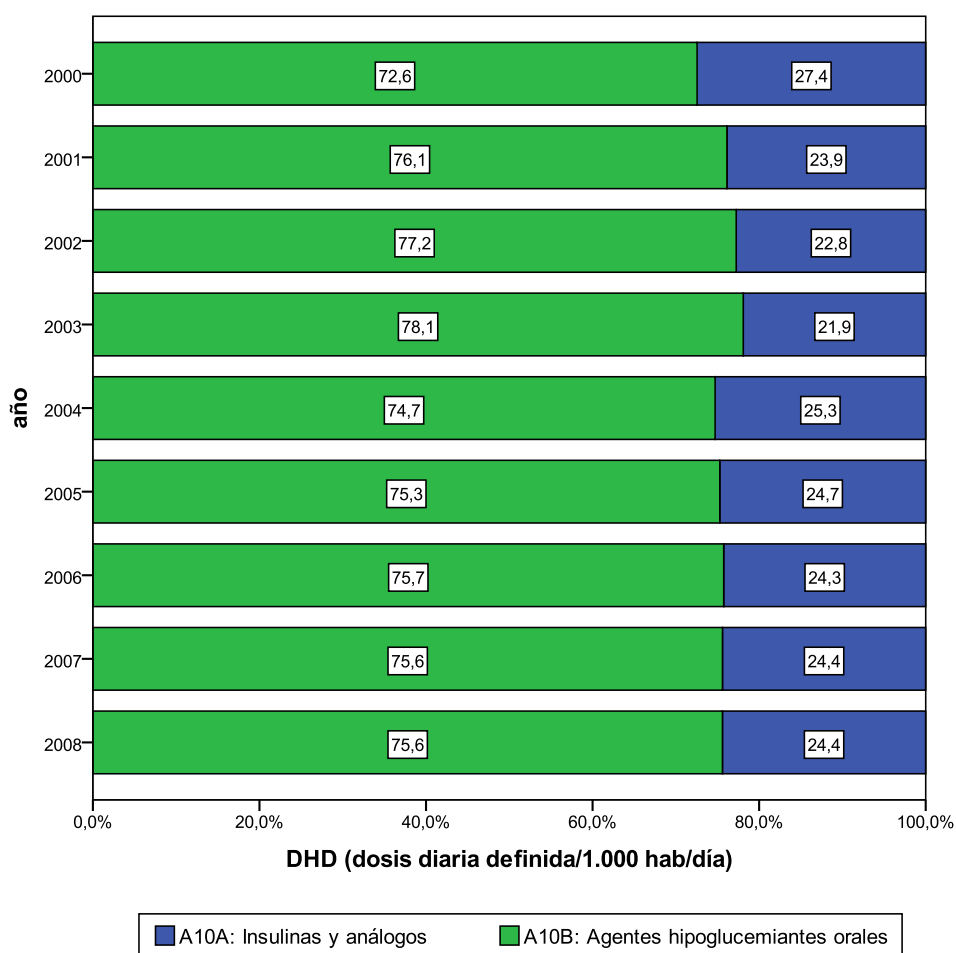
Gráfico 21. Evolución de la utilización de principios activos de AHOs (DHD) con consumo reducido, 2000-2008.



5.2.2. Utilización atribuible de Antidiabéticos en España. Análisis ABC.

Los AHOs representan alrededor del 75% del uso de Antidiabéticos en España durante el periodo de estudio (Gráfico 22).

Gráfico 22. Utilización atribuible de los subgrupos farmacológicos antidiabéticos, Insulinas y AHOs, durante el periodo 2000-2008



UTILIZACIÓN ATRIBUIBLE DE INSULINAS

Como se observa en el Gráfico 23 y en la Tabla 13, el mayor uso atribuible de Insulinas -clase A- se traslada de las de acción intermedia en 2000 a las bifásicas y prolongadas en 2008. Aun así, la importancia que tuvo dicha clase fue mayor al inicio que al final del periodo.

Gráfico 23. Utilización atribuible y diagrama ABC de subgrupos químicos de Insulinas.

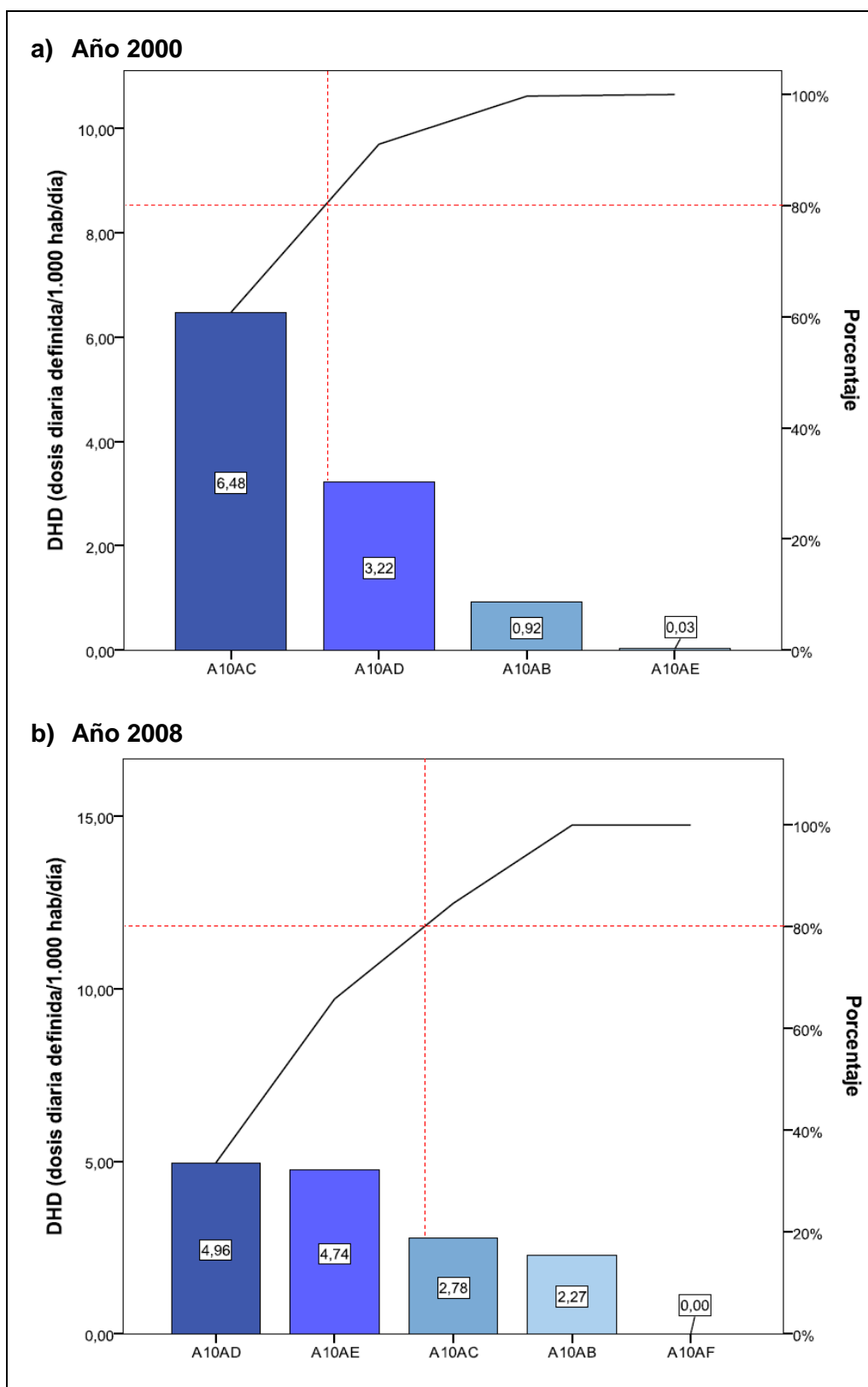


Tabla 13a. Análisis ABC de la utilización de subgrupos químicos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC4	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase	ATC4	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase
A10AC	60,8	60,8	A	A10AD	33,6	33,6	A
A10AD	30,2	91,0	B	A10AE	32,2	65,8	A
A10AB	8,6	99,7	C	A10AC	18,8	84,6	B
A10AE	0,3	100,0	C	A10AB	15,4	100,0	C
				A10AF	0,0	100,0	C

Tabla 23b. Análisis ABC de la utilización de subgrupos químicos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	25,0	60,8	2,4	A	40,0	65,8	1,6
B	25,0	30,2	1,2	B	20,0	18,8	0,9
C	50,0	8,9	0,2	C	40,0	15,4	0,4

Respecto a los principios activos de Insulinas (Gráfico 24 y Anexo 2. 11), a la insulina isofánica humana le corresponde casi el 60% de uso atribuible en el año 2000. En cambio para el año 2008, hay 5 principios activos integrando la clase más utilizada, de los cuales 3 son análogos de insulinas (glargina, detemir y aspart), y 2 son insulinas humanas (isofánica y regular+isofánica).

No hay presencia de insulina rápida en la Clase A. La razón de importancia para esta clase disminuye respecto al principio del periodo, es decir, se necesitan más principios activos (casi la mitad, 41,7%) para cubrir el 80% del consumo (76,1%) de insulinas.

Gráfico 24. Utilización atribuible y diagrama ABC de principios activos de Insulinas.

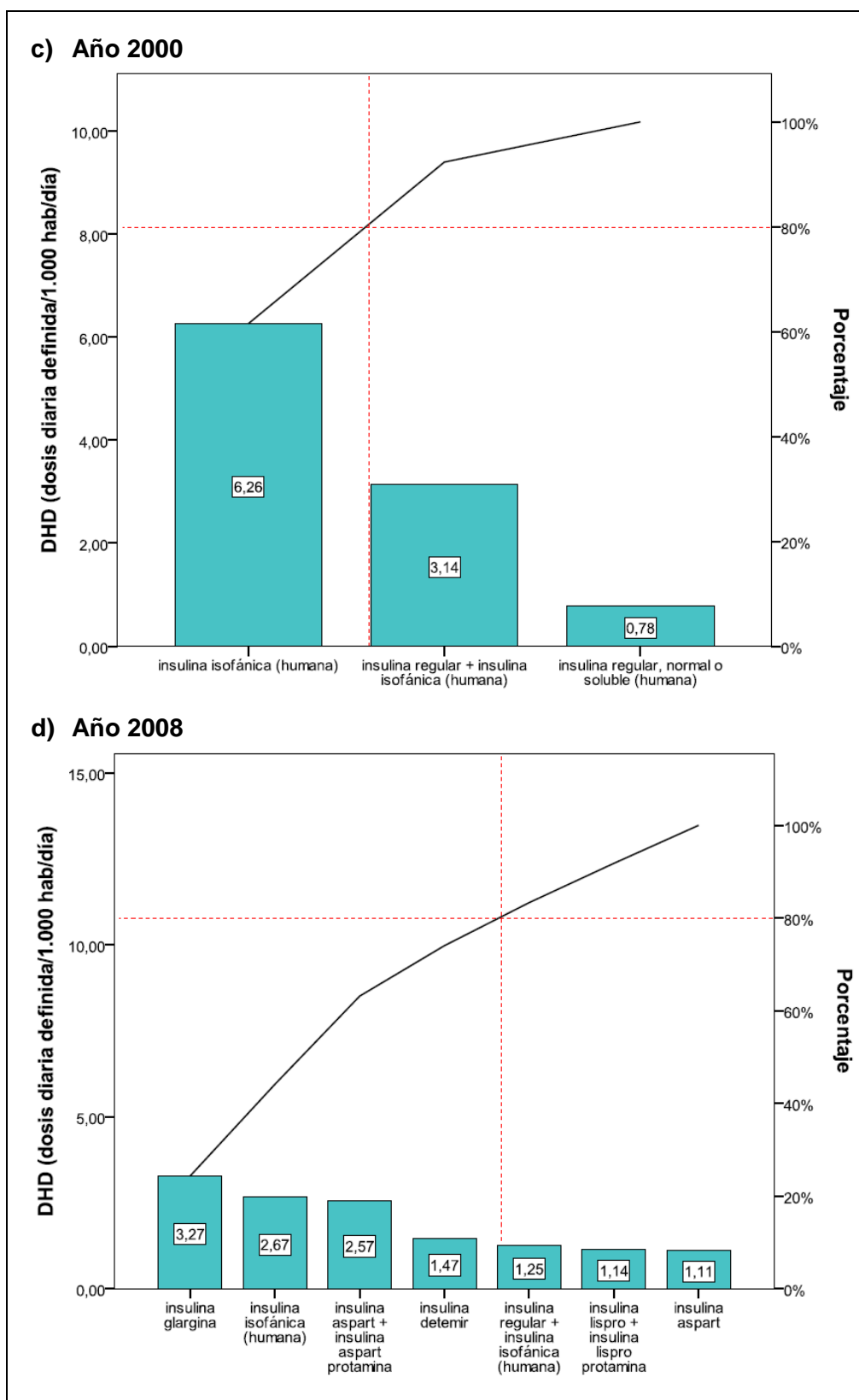


Tabla 14a. Análisis ABC de la utilización de principios activos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC5	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase	ATC5	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase
insulina isofánica (humana)	58,8	58,8	A	insulina glargina	22,2	22,2	A
insulina regular + insulina isofánica (humana)	29,4	88,2	B	insulina isofánica (humana)	18,1	40,3	A
insulina regular, normal o soluble (humana)	7,3	95,5	C	insulina aspart + insulina aspart protamina	17,4	57,7	A
insulina zinc 70% (humana)	1,7	97,2	C	insulina detemir	10,0	67,6	A
insulina lispro	1,3	98,5	C	insulina regular + insulina isofánica (humana)	8,5	76,1	A
insulina lispro + insulina lispro protamina	0,8	99,3	C	insulina lispro + insulina lispro protamina	7,8	83,9	B
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,3	99,6	C	insulina aspart	7,5	91,4	B
insulina zinc porcina y bovina	0,2	99,8	C	insulina lispro	3,9	95,3	C
insulina lispro protamina	0,2	100,0	C	insulina regular, normal o soluble (humana)	2,8	98,1	C
				insulina glulisina	1,2	99,2	C
				insulina lispro protamina	0,7	100,0	C
				insulina humana por inhalación	0,0	100,0	C

Tabla 24b. Análisis ABC de la utilización de principios activos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	11,1	58,8	5,3	A	41,7	76,1	1,8
B	11,1	29,4	2,7	B	16,7	15,3	0,9
C	77,8	11,8	0,2	C	41,7	8,6	0,2

UTILIZACIÓN ATRIBUIBLE DE AHOS

Dentro de los AHOS, las sulfonilureas presentan el mayor uso atribuible reduciéndose del 74,5% al 43,5% en el periodo, aunque la razón de importancia es casi la misma para los dos años (Tabla 15).

Las biguanidas han evolucionado de un 12% a un 40% de uso atribuible. Dentro de la clase A, metformina es el principio activo de mayor uso atribuible en 2008, mientras que el uso atribuible de sulfonilureas es más disperso. En este último destacan la reducción de uso de 34,9% a 12,6% de glibenclamida y el mantenimiento de glimepirida en segunda posición durante el periodo (Gráfico 26, Anexo 2. 11).

La importancia de la clase A aumenta debido a que todos los principios activos nuevos quedan relegados a la clase C que contiene el 65,2% de los AHOS en 2008.

Gráfico 25. Utilización atribuible y diagrama ABC de subgrupos químicos de AHOs.

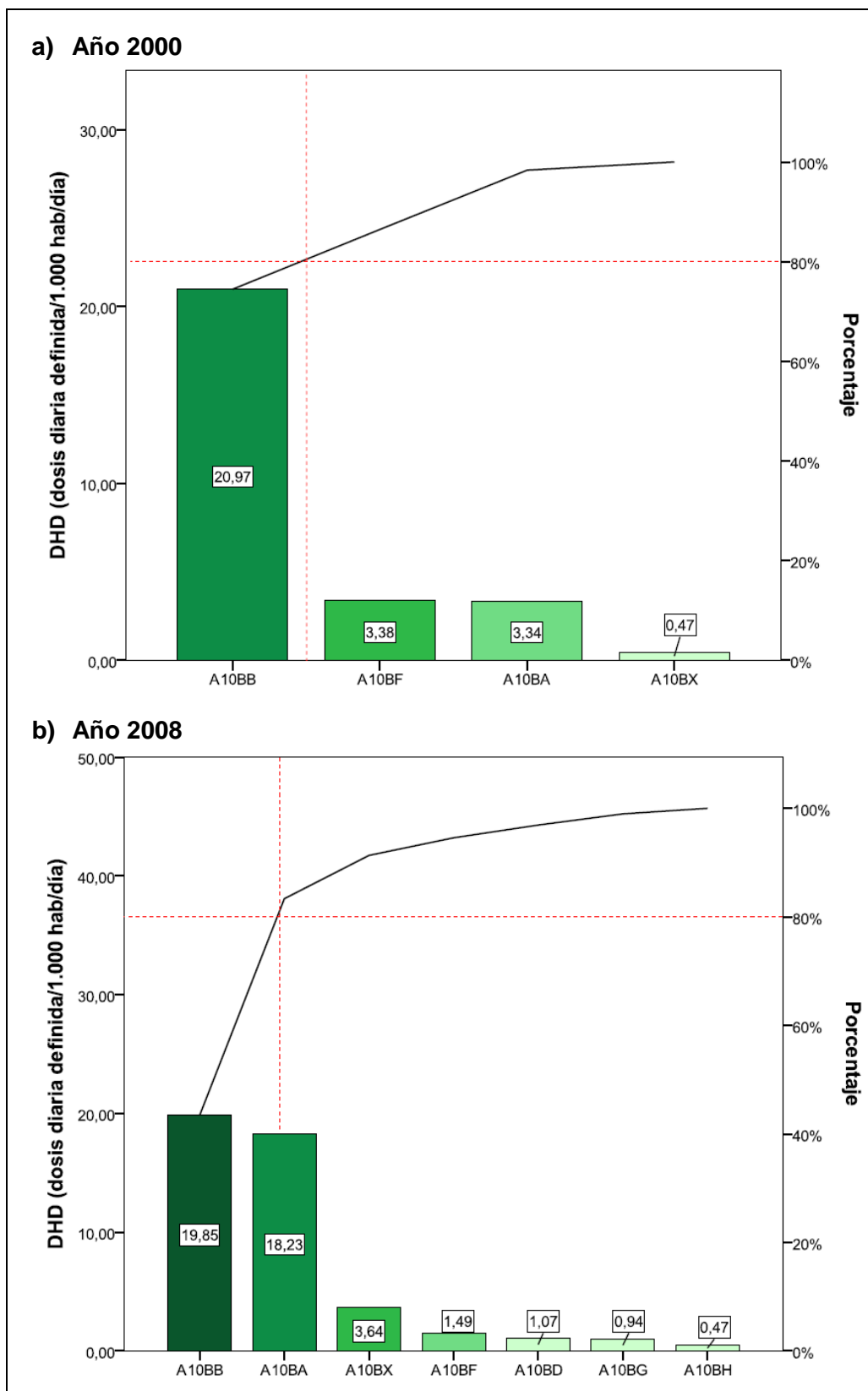


Tabla 15a. Análisis ABC de la utilización de subgrupos químicos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC4	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase	ATC4	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase
A10BB	74,5	74,5	A	A10BB	43,5	43,5	A
A10BF	12,0	86,5	B	A10BA	39,9	83,4	A
A10BA	11,9	98,3	C	A10BX	8,0	91,3	B
A10BX	1,7	100,0	C	A10BF	3,3	94,6	B
				A10BD	2,3	96,9	C
				A10BG	2,1	99,0	C
				A10BH	1,0	100,0	C

Tabla 25b. Análisis ABC de la utilización de subgrupos químicos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	25,0	74,5	3,0	A	28,6	83,4	2,9
B	25,0	12,0	0,5	B	28,6	11,3	0,4
C	50,0	13,5	0,3	C	42,9	5,4	0,1

Gráfico 26. Utilización atribuible y diagrama ABC de principios activos de AHOs

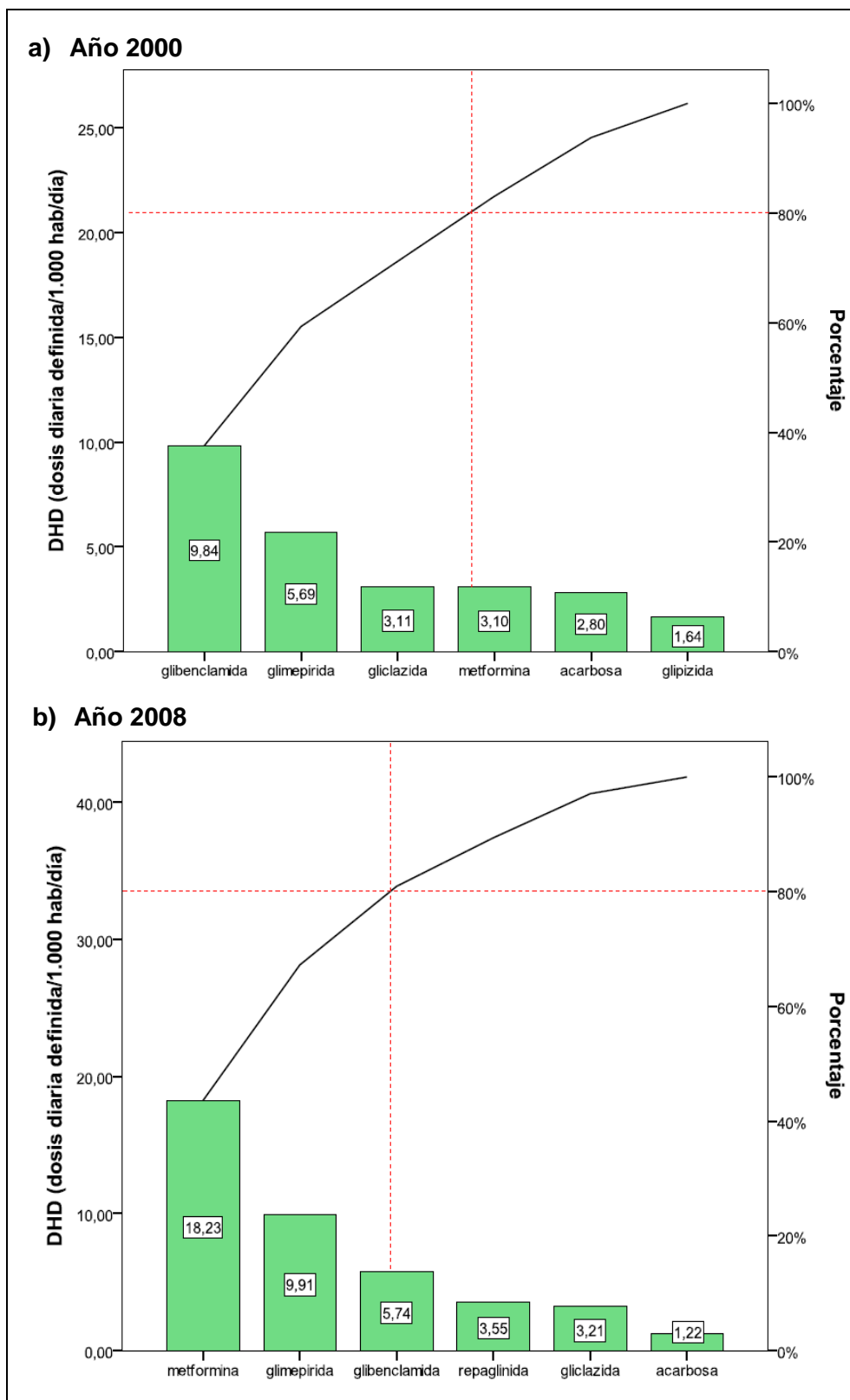


Tabla 16a. Análisis ABC de la utilización de principios activos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC5	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase	ATC5	% atribuible (DHD)	% acumulado (DHD)	Clase
glibenclamida	34,9	34,9	A	metformina	39,9	39,9	A
glimepirida	20,2	55,1	A	glimepirida	21,7	61,6	A
gliclazida	11,1	66,2	A	glibenclamida	12,6	74,2	A
metformina	11,0	77,2	A	repaglinida	7,8	81,9	B
acarbosea	10,0	87,1	B	gliclazida	7,0	88,9	B
glipizida	5,8	92,9	B	acarbosea	2,7	91,6	B
miglitol	2,1	95,0	C	glipizida	1,7	93,3	B
glisentida	1,0	96,0	C	metformina + rosiglitazona	1,5	94,8	B
repaglinida	1,0	97,0	C	pioglitazona	1,3	96,1	C
buformina	0,9	97,9	C	sitagliptina	1,0	97,1	C
goma guar	0,7	98,6	C	rosiglitazona	0,8	97,8	C
clorpropamida	0,6	99,2	C	miglitol	0,6	98,4	C
gliquidona	0,6	99,8	C	rosiglitazona + glimepirida	0,6	99,0	C
tolbutamida	0,2	100,0	C	gliquidona	0,2	99,2	C
				glisentida	0,2	99,4	C
				pioglitazona + metformina	0,2	99,6	C
				goma guar	0,2	99,7	C
				clorpropamida	0,1	99,8	C
				metformina + vildagliptina	0,1	99,9	C
				nateglinida	0,0	100,0	C
				vildagliptina	0,0	100,0	C
				metformina + sitagliptina	0,0	100,0	C
				exenatida	0,0	100,0	C

Tabla 26b. Análisis ABC de la utilización de principios activos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	28,6	77,2	2,7	A	13,0	74,2	5,7
B	14,2	15,8	1,1	B	21,7	20,1	1,0
C	57,1	7,1	0,1	C	65,2	5,3	0,1

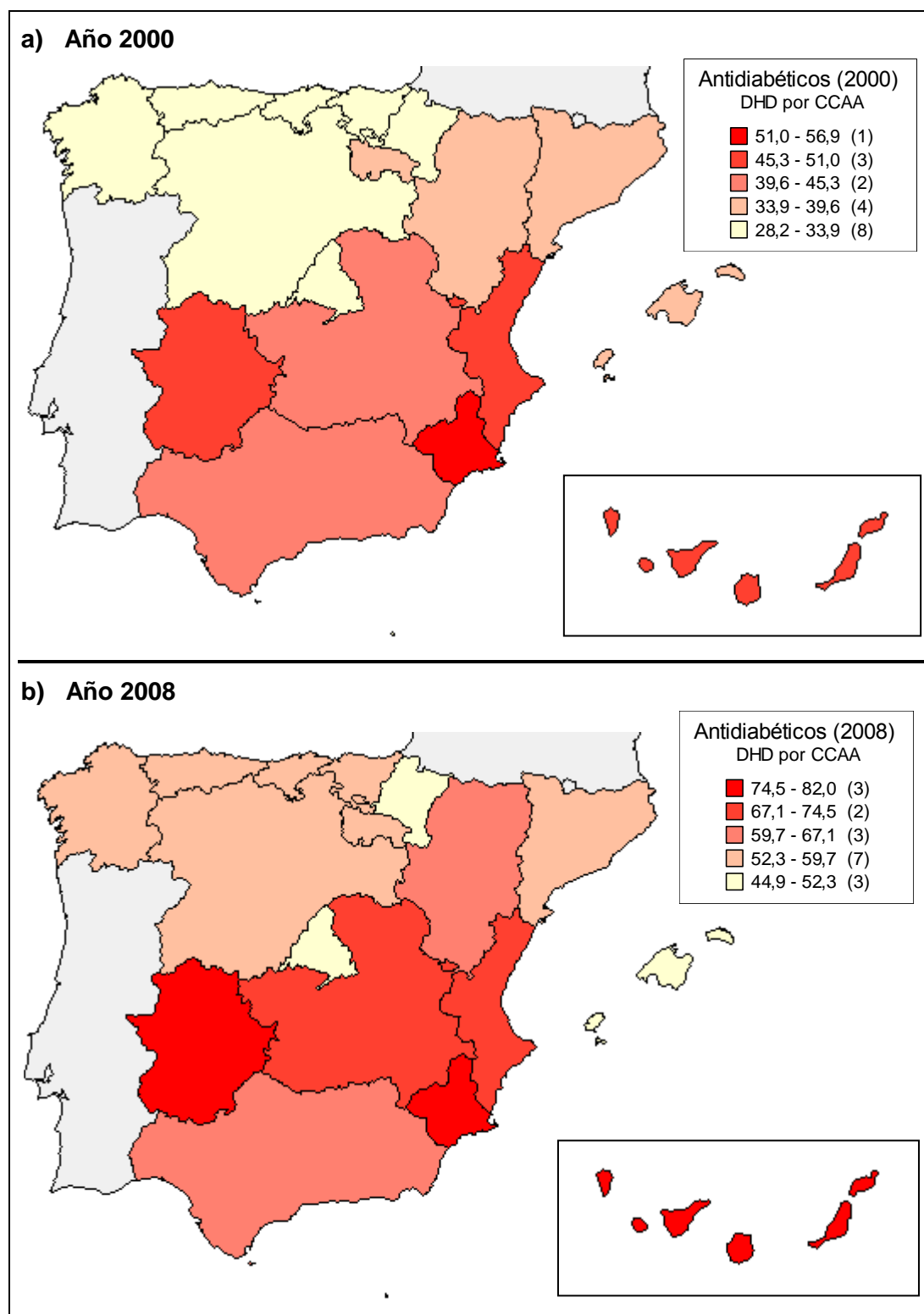
5.2.3. Utilización de Antidiabéticos en España por Comunidades Autónomas

La utilización de fármacos antidiabéticos presenta variaciones entre Comunidades Autónomas (CC.AA.) y a lo largo del tiempo de estudio como se observa en el Gráfico 27. Así, al principio del periodo, Murcia es la comunidad con un mayor uso (56,8 DHD), seguida de Extremadura, Canarias y la Comunidad Valenciana (con 47,4 DHD, y 48,11 DHD y 46,5 DHD, respectivamente) (Anexo 2. 14). Al final del periodo Murcia, Extremadura y Canarias continúan presentando los mayores valores (81,9 DHD, 75,9 DHD y 75,2 DHD, respectivamente).

En contraposición, varias Comunidades -principalmente en la zona norte de España (Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, Castilla y León y Madrid)- tienen un uso de Antidiabéticos más reducido al principio del periodo. De estas, sólo Madrid -con 45,0 DHD- y Navarra -con 48,1 DHD- se mantienen con valores bajos al final del mismo. En Baleares es donde más se ha controlado el uso, situándose en 47,6 DHD en 2008. A pesar de estas divergencias, al final del periodo sigue observándose un menor uso de Antidiabéticos en la mitad norte del país.

Respecto al uso atribuible a cada subgrupo farmacológico según la CC.AA., destaca al inicio del periodo Ceuta con 41,3% del uso atribuible a insulinas, y al final del periodo, el País Vasco con un 81,6% del uso atribuible a AHOs (Anexo 2. 18).

Gráfico 27. Utilización de Antidiabéticos (DHD) por Comunidades Autónomas (CC.AA.)*



*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

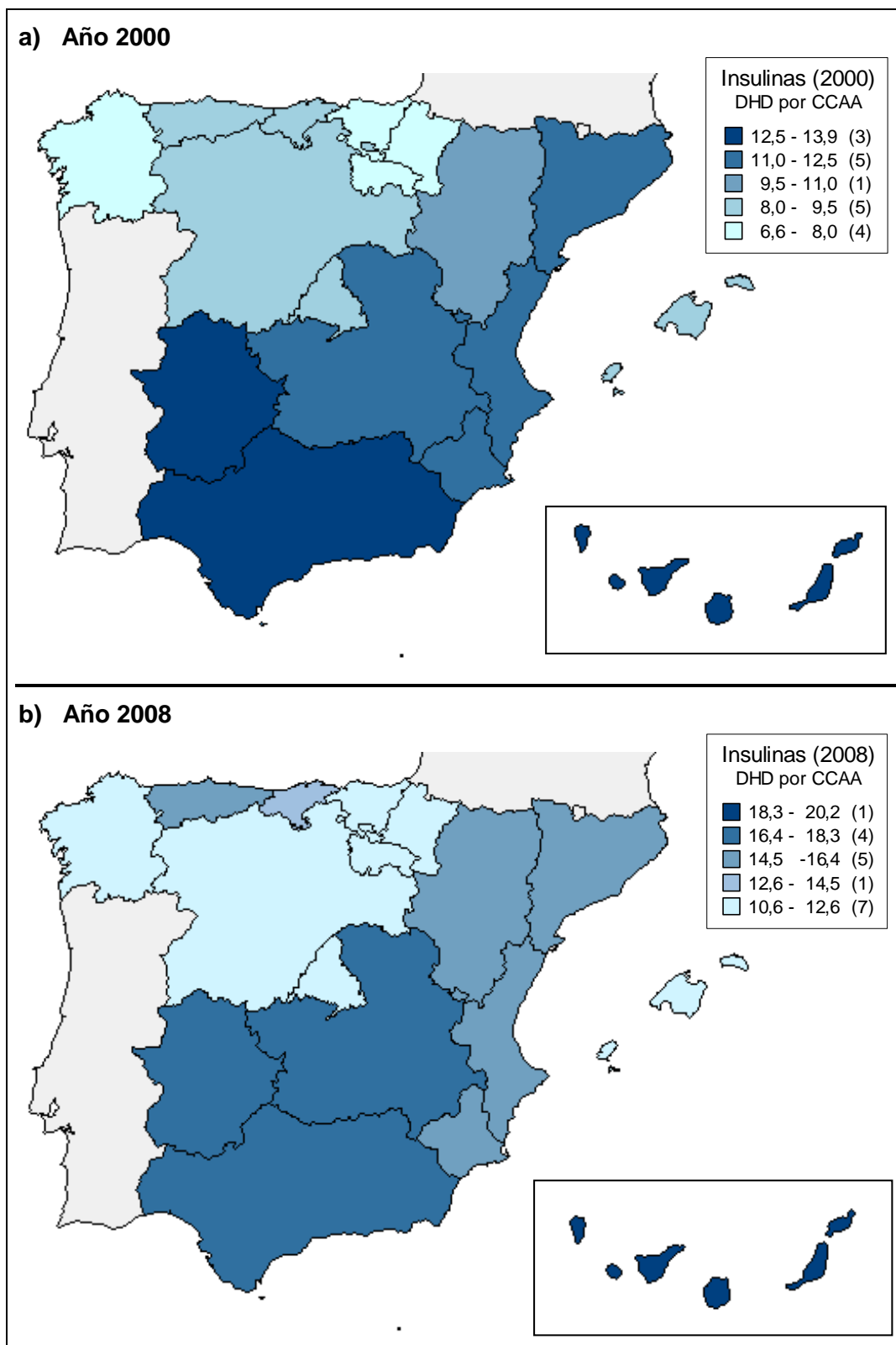
UTILIZACIÓN DE INSULINAS POR CC.AA.

En el Gráfico 28, se distingue Canarias con los mayores valores tanto al inicio - 13,9 DHD- como al final del periodo -20,2 DHD-. En cambio, Extremadura y Andalucía, con valores elevados en el año 2000, no superan las 18 DHD para 2008.

Se repite el patrón general de un menor uso en Comunidades del norte como Galicia -12 DHD-, País Vasco -10,6 DHD-, Navarra -11,9 DHD- y La Rioja -12 DHD-, a las que se suman Castilla y León -12,3 DHD-, Madrid -11,9 DHD- y Baleares -11,9 DHD- en 2008.

Durante el periodo de estudio se produce un distanciamiento entre las CC.AA. que usan menos Antidiabéticos y las que usan más, pasando de una diferencia de 7,3 DHD en el 2000 a una de 9,6 DHD en 2008 (Anexo 2. 15)

Gráfico 28. Utilización de Insulinas (DHD) por Comunidades Autónomas (CCAA)*



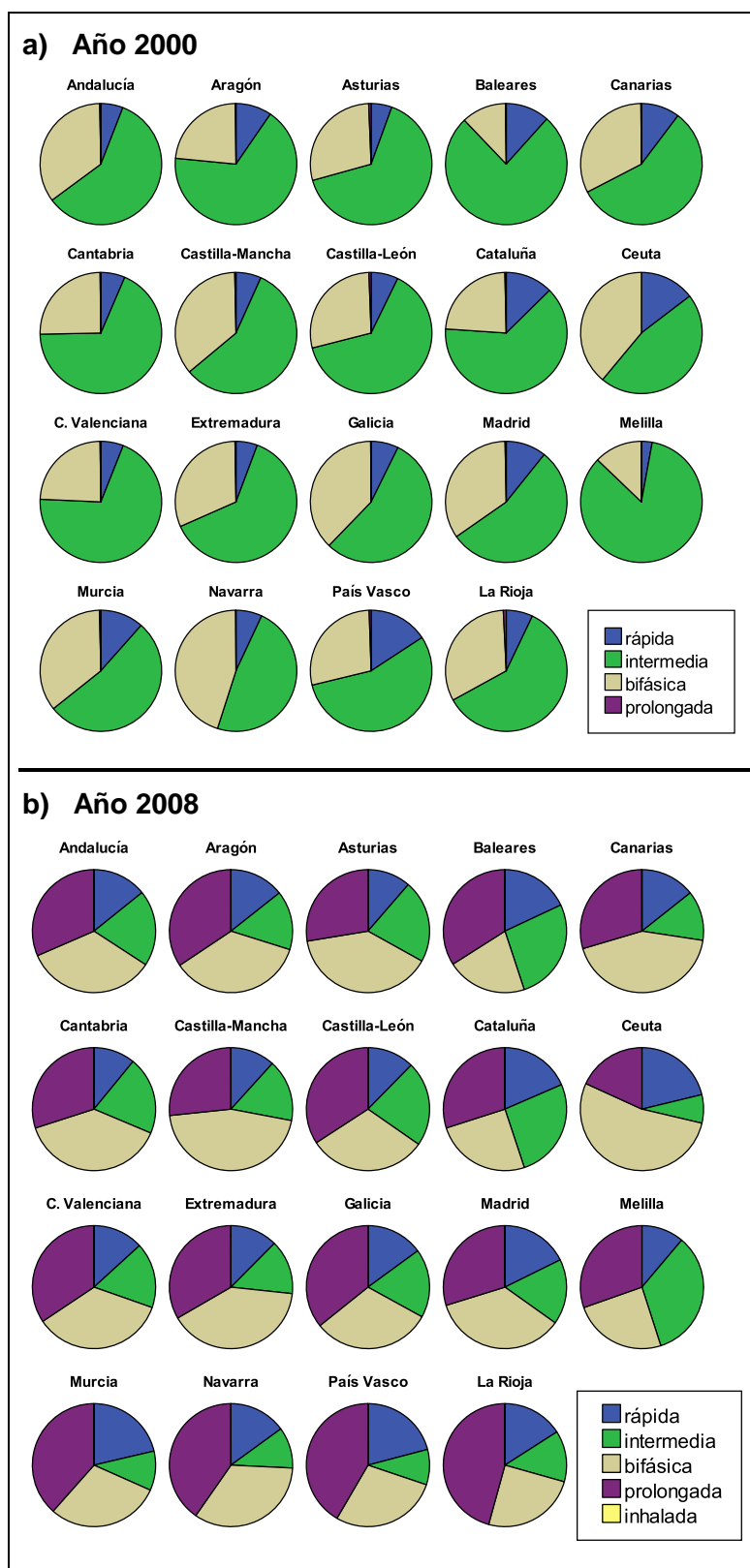
*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

Respecto al uso atribuible a los subgrupos químicos de insulinas por las CC.AA. (Gráfico 29), se observa que la insulina intermedia supera sobradamente el 50% del uso en todas las CC.AA. excepto en Navarra (con 3,6 DHD que suponen un 48%). La utilización atribuible a insulinas de acción prolongada es muy baja (inferior al 1% en la mayoría de las Comunidades).

A lo largo del periodo de estudio tienen lugar varios cambios en el tratamiento insulínico. Entre ellos sobresalen el mantenimiento o incremento del uso de insulinas bifásicas, y el ‘despertar’ de las insulinas de acción prolongada, llegando a ser ampliamente utilizadas en Navarra (4,8 DHD), País Vasco (4,4 DHD) y La Rioja (5,5 DHD) donde superan el 40% del uso atribuible (Anexo 2. 17 y Anexo 2. 19).

Cabe destacar Cantabria por un incremento del 25,1% al 38,9% en el uso atribuible a insulinas bifásicas; así como Ceuta al ser la única entidad autonómica en 2008 con más de la mitad del uso atribuible a un solo subgrupo, concretamente a las insulinas bifásicas con un 53,1%. La insulina inhalada no supera 0,01 DHD y, curiosamente, persiste su uso residual en 2008, excepto en Ceuta y Melilla.

Gráfico 29. Utilización atribuible de subgrupos químicos de Insulinas según la Comunidad Autónoma.

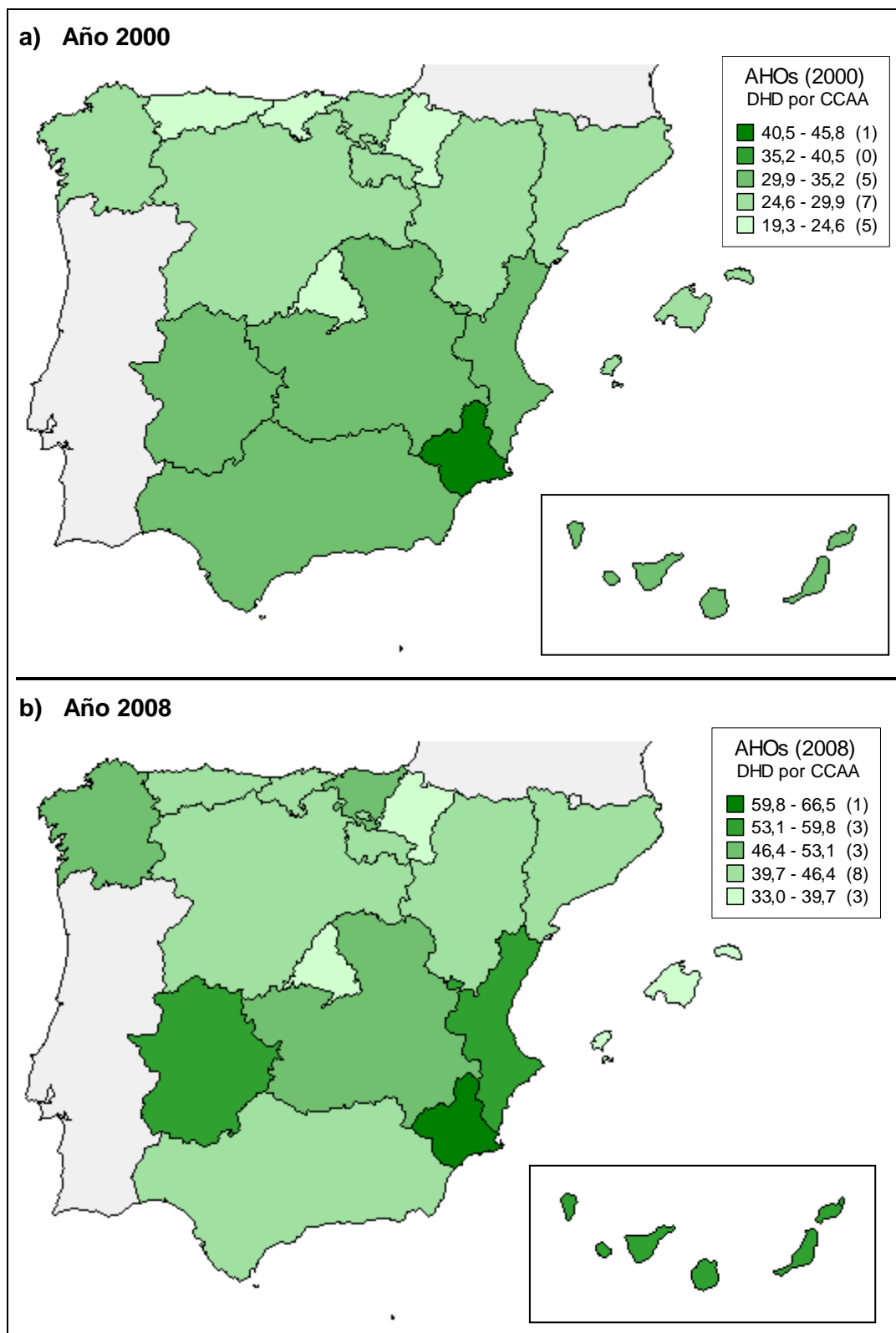


UTILIZACIÓN DE AHOS POR CC.AA.

Murcia es la C.A. con mayores valores tanto al inicio (45,8 DHD) como al final de periodo (66,5 DHD), situación recogida en el Gráfico 30. En el año 2000, ninguna Comunidad tiene un uso comprendido entre 35,2 y 40,5 DHD. Las CC.AA. con menor uso de AHOs en el 2000 son Asturias, Cantabria, Navarra, Madrid, y Ceuta-Melilla (consideradas conjuntamente en el gráfico), con 20,7 DHD, 24,2 DHD, 20,8 DHD, 19,3 DHD, 17,3 DHD y 23,6 DHD, respectivamente. De ellas, sólo Madrid y Navarra, a las que se les suma Baleares, conforman el grupo con menor uso de AHOs para el año 2008 (Anexo 2. 16).

El patrón diferencial norte-sur observado para insulinas sólo es apreciable para el año 2000 en el caso de los AHOs. De hecho, en el último año de estudio destaca el incremento de uso de los mismos en Galicia y País Vasco, en contraposición a su uso reducido en Andalucía (46,2 DHD). En cambio, otras Comunidades situadas en la mitad sur, como Extremadura y la Comunidad Valenciana, tienen un uso claramente superior, al igual que Canarias (58,2 DHD, 54,6 DHD y 54,9 DHD respectivamente).

Gráfico 30. Utilización de AHOs (DHD) por Comunidades Autónomas (CCAA)*

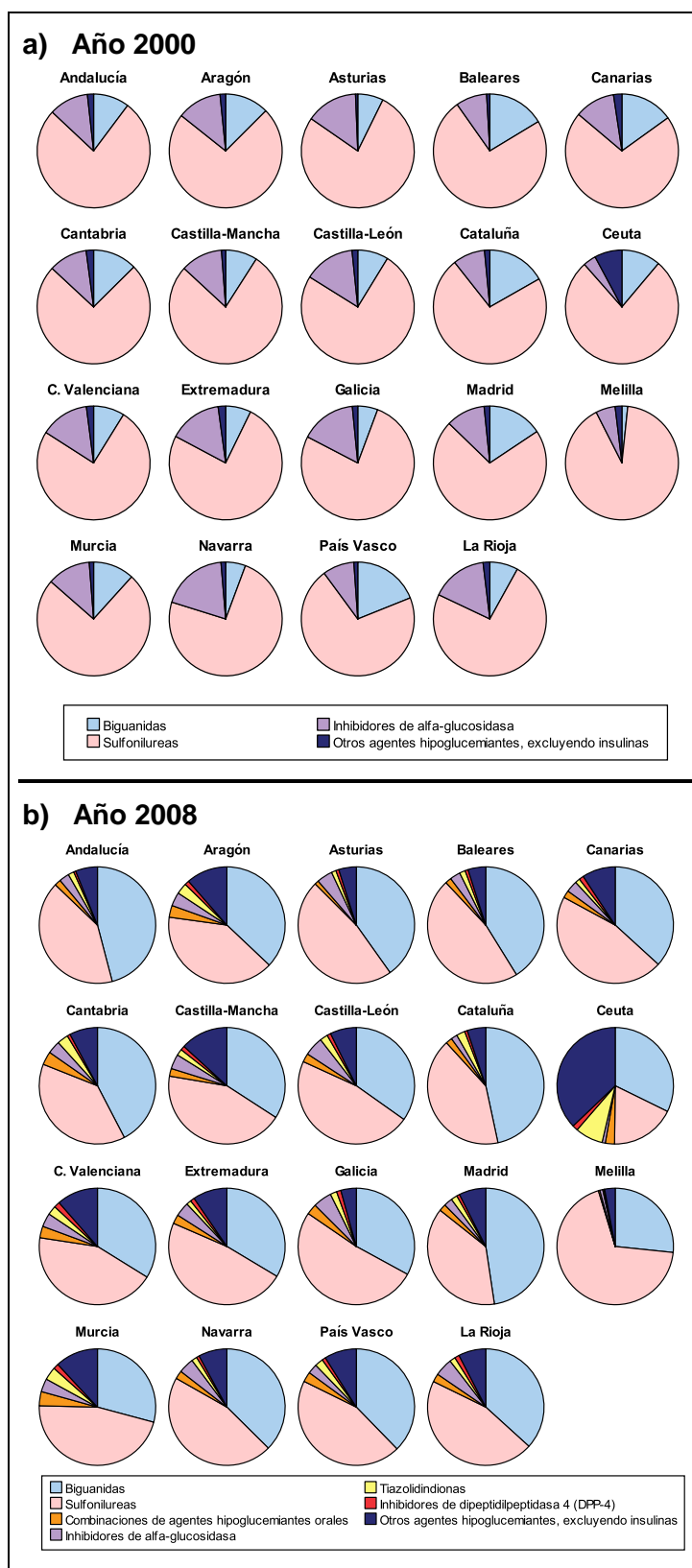


*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

Respecto a los subgrupos químicos de AHOs, las sulfonilureas sobresalen en el año 2000 con una utilización atribuible por encima del 70% en todas las CC.AA., llegando incluso al 90,8% en Melilla (Gráfico 31). Las biguanidas e inhibidores de alfa-glucosidasa tienen una presencia similar en todas las Comunidades. Destaca especialmente el uso de 'Otros agentes hipoglucemiantes, A10BX' en Ceuta (1,36 DHD que representan el 7,9% del total).

La inclusión de principios activos durante el periodo hace que algunos subgrupos aumenten su importancia en el uso atribuible, como ocurre en Ceuta con el subgrupo A10BX (37,1%). Por otro lado, las sulfonilureas han perdido su 'supremacía' a favor de las biguanidas, siendo estas últimas las más utilizadas en Andalucía (45,9%), Cantabria (42,4%), Cataluña (46,6%) y Madrid (47,6%) en 2008. Es interesante que, para este último año, el mayor uso atribuible a tiazolidindionas se da en Ceuta (7,7%) (Anexo 2. 17 y Anexo 2. 19).

Gráfico 31. Utilización atribuible de subgrupos químicos de AHOs según la Comunidad Autónoma.



5.2.4. Variabilidad en la Utilización de Antidiabéticos. Comparación entre Comunidades Autónomas.

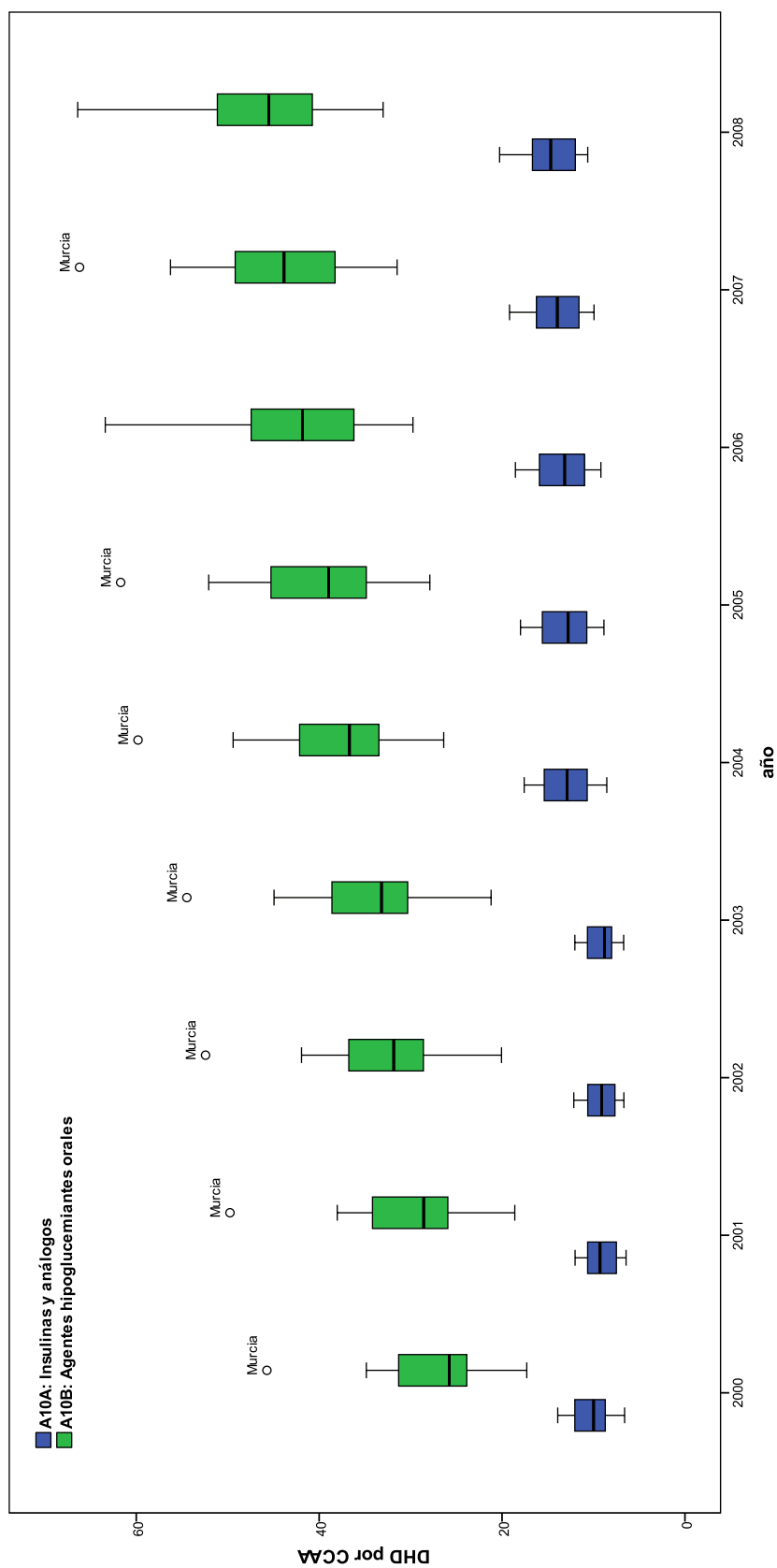
La variabilidad en la utilización de Antidiabéticos por las diferentes CC.AA. queda recogida en los Gráficos 32 al 35 (Anexo 2. 20 y Anexo 2. 21).

En el Gráfico 32, se observa más dispersión en el uso de AHOs que en el de insulinas, especialmente en 2006 y 2008. El uso de AHOs, además de ser superior, experimenta un crecimiento importante. En las insulinas se observa menor dispersión en los 5 primeros años de estudio y destaca su distribución prácticamente simétrica en los años 2002, 2004 y 2007.

Hasta el año 2004, se presenta asimetría positiva (valores más parecidos por debajo del segundo cuartil) y mayor variabilidad en las CC.AA. de menor uso de AHOs. Existe un comportamiento atípico de Murcia durante gran parte del periodo, aumentando la dispersión en los años 2006 y 2008. La simetría en el uso de este subgrupo mejora en los tres últimos años de estudio.

Entre 2003 y 2004, hay un aumento brusco en la utilización de ambos subgrupos, a partir del cual los AHOs continúan creciendo mientras que las insulinas se mantienen en valores de distribución constantes.

Gráfico 32. Variabilidad en la utilización de Anti diabéticos (DHD) por las Comunidades Autónomas. Período 2000-2008



INSULINAS

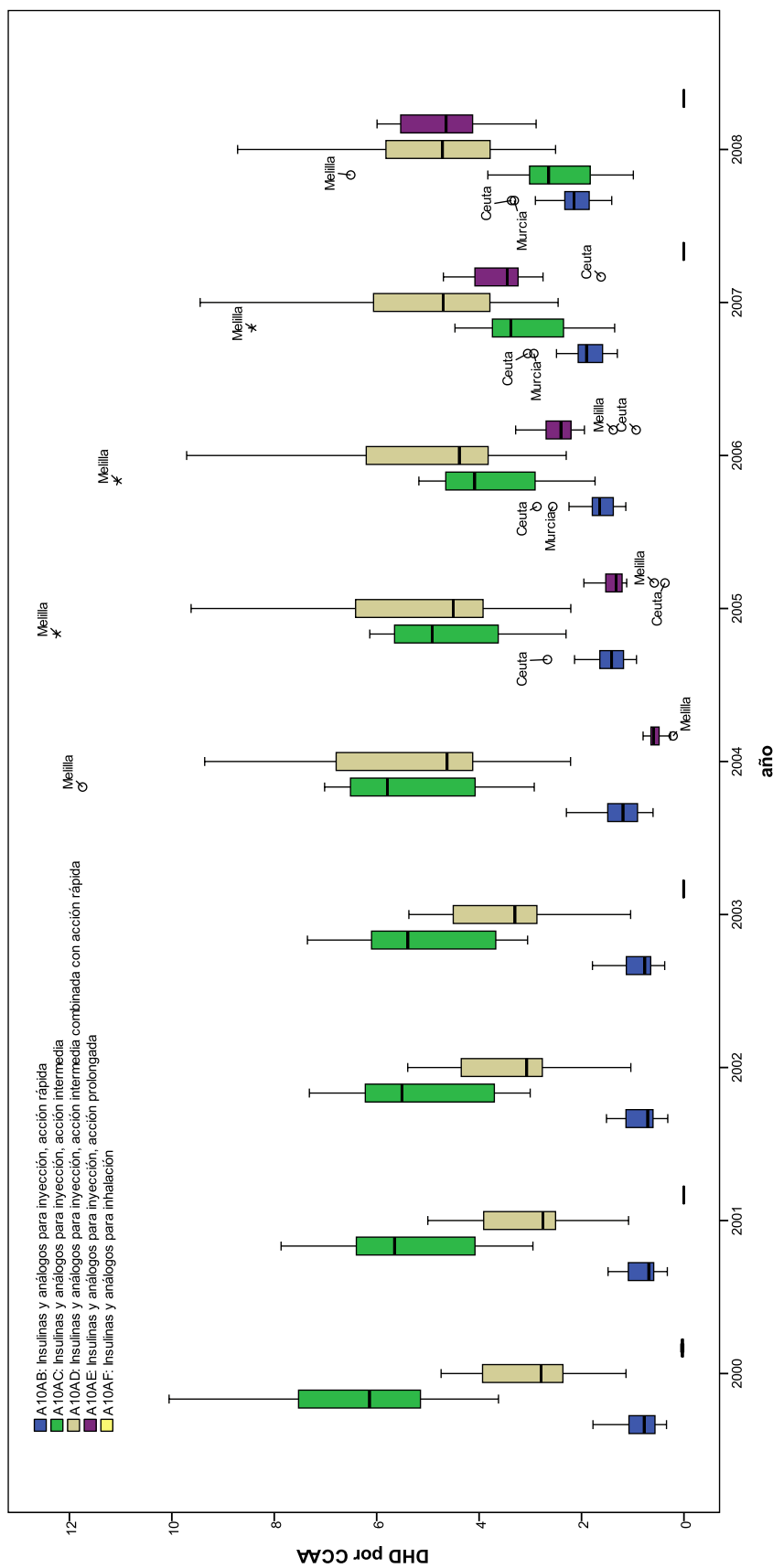
En el Gráfico 33, se observa una distribución asimétrica general en el uso de los subgrupos químicos de Insulinas para todos los años. A partir del año 2004, se reduce la utilización de insulinas intermedias, y su mayor variabilidad entre CC.AA. pasa de aquellas que usan más insulinas a las que usan menos.

A su vez, las insulinas bifásicas experimentan la situación contraria (mayor dispersión entre las CC.AA. de menor uso antes del 2004, y entre las de mayor uso a partir de esa fecha), por lo que parecería que un aumento de la utilización de un subgrupo químico de insulinas genera más dispersión entre las CC.AA. con mayor uso. Aun así, los valores de dispersión siguen siendo mayores para las de acción intermedia.

La menor variabilidad se localiza en el uso de insulina rápida, y que se reduce aún más en el 2005, al pasar Ceuta y Murcia a considerarse valores anormales altos.

Destacan por un uso de insulinas especialmente divergente Murcia, Ceuta y Melilla. Esta última tiene valores atípicos altos en insulinas intermedias de 2005 a 2007, y bajos en insulinas prolongadas de 2004 a 2006. Por su parte, Ceuta presenta valores atípicos altos en las insulinas rápidas de 2006 a 2008, junto con Murcia; y bajos en las insulinas prolongadas de 2005 a 2007.

Gráfico 33. Variabilidad en la utilización de subgrupos químicos de Insulinas (DHD) por las Comunidades Autónomas. Período 2000-2008



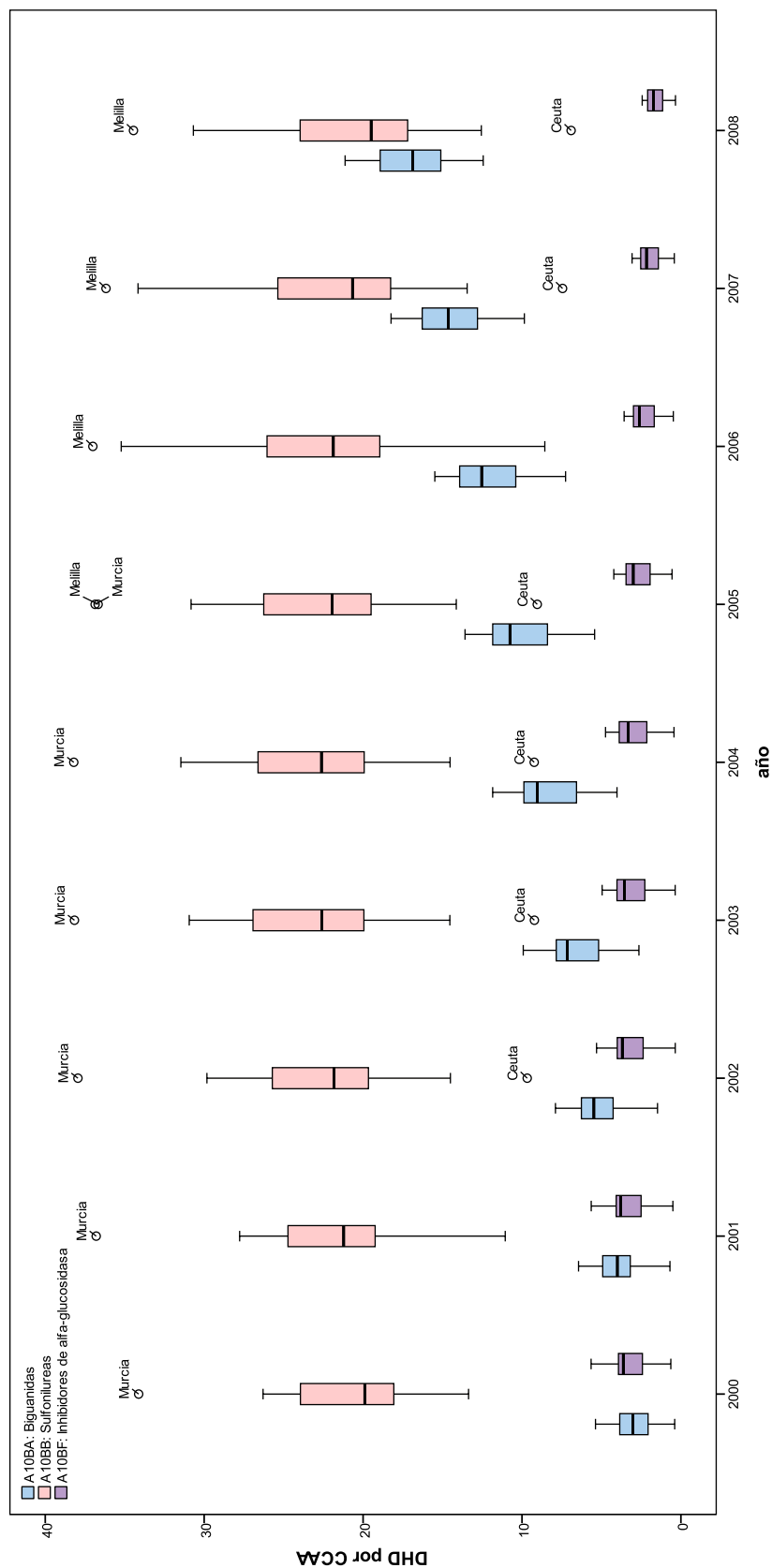
AHOs (I)

En el Gráfico 34, se recogen los tres subgrupos químicos de AHOs con valores altos de uso (hasta 40 DHD). Las sulfonilureas mantienen el nivel de utilización más elevado y con mayor dispersión, especialmente, en los tres últimos años.

Las biguanidas presentan una dispersión muy reducida y una buena distribución en el primer y último tramo del periodo, con un crecimiento del uso cada vez mayor, aunque sin llegar a superar el de sulfonilureas.

En cambio, los inhibidores de alfa-glucosidasa, que partieron de valores similares a biguanidas, descienden su uso con el avance del periodo aunque mejoran su distribución. No presenta valores atípicos, al igual que las biguanidas.

Gráfico 34. Variabilidad en la utilización de subgrupos químicos de AHOs –Biguanidas y Sulfonilureas- (DHD) por las Comunidades Autónomas. Periodo 2000-2008.



AHOs (II)

En el Gráfico 35, quedan recogidos el resto de AHOs con un uso que no supera las 15 DHD. El dato más importante es el incremento abrupto de uso desde 2004, cuando la única inclusión es metformina+rosiglitazona en 2005, acompañado de un incremento sostenido del uso hasta el final del periodo y una mayor variabilidad entre CC.AA.

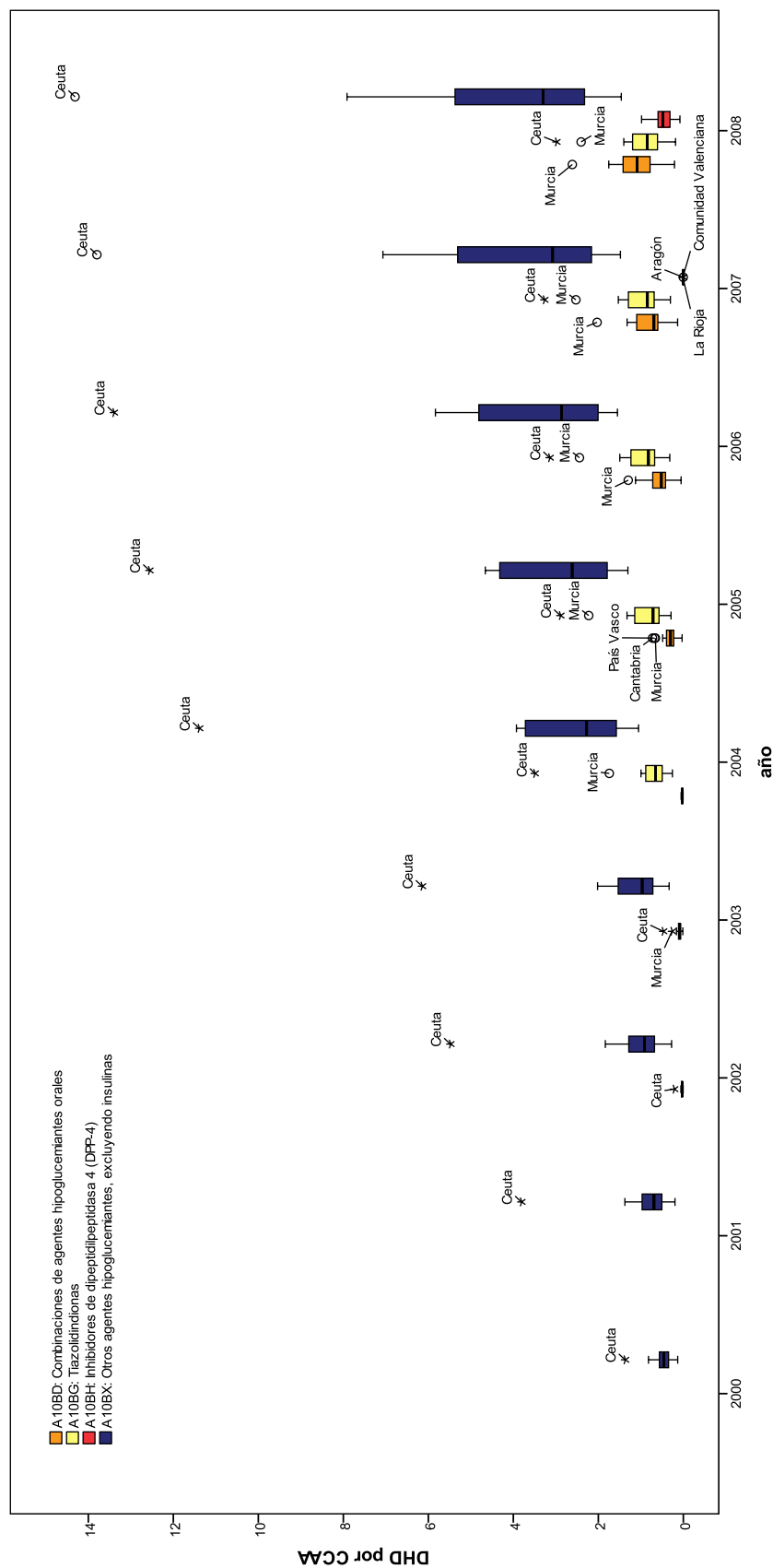
Las combinaciones de AHOs, presenta mucha variabilidad al principio con País Vasco, Cantabria y Murcia como CC.AA. con valores atípicos para 2005. En Murcia se mantienen los valores anormalmente altos hasta el final del periodo.

Las tiazolidindionas presentan valores más parecidos entre las CC.AA. con menor uso, y en cambio valores atípicos altos en Ceuta desde 2002 y en Murcia desde 2003.

Los inhibidores de DPP-4 introducidos durante 2007, presentan valores atípicos en Aragón, La Rioja y la Comunidad Valenciana, aunque el uso se adapta rápidamente presentando una buena dispersión y ningún valor atípico en 2008.

Dentro del grupo A10BX, Ceuta es el único valor atípico alto, agudizándose su posición en 2007 y 2008 con una alta dispersión y asimetría, situación que no se observa para los otros subgrupos químicos.

Gráfico 35. Variabilidad en la utilización de subgrupos químicos minoritarios de AHOs (DHD) por las Comunidades Autónomas. Periodo 2000-2008.

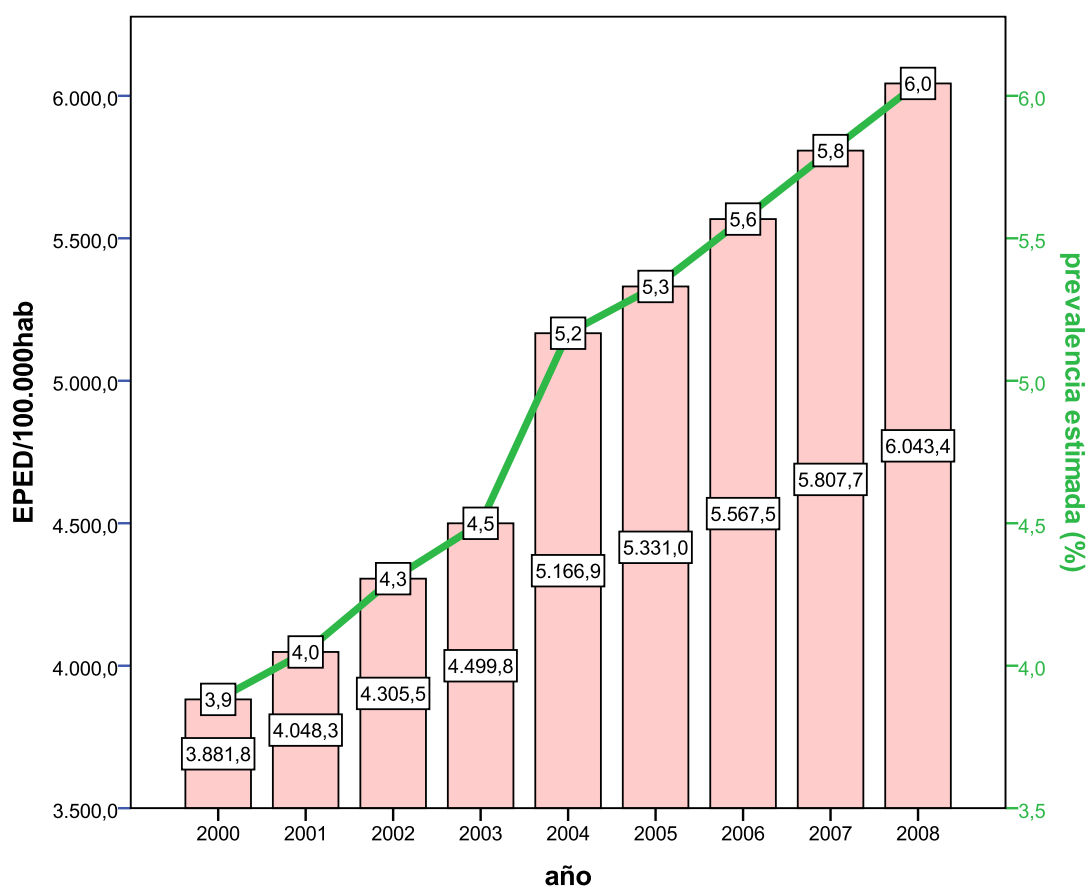


5.2.5. Prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en España

La prevalencia estimada de Diabetes Mellitus, calculada a partir de los datos de utilización de antidiabéticos evoluciona desde un 3,9% a un 6,0% durante el periodo de estudio, es decir que en el año 2008 de cada 100 personas, 6 eran personas diabéticas tratadas con fármacos (Gráfico 36 y Anexo 2. 22).

Expresado en términos de estimación de prevalencia de enfermos-día (EPED), se ha producido una evolución de 3.882 personas diabéticas/100.000 a 6.043 personas diabéticas/100.000 habitantes durante el periodo de estudio (Anexo 2. 23).

Gráfico 36. Evolución de la Estimación de Prevalencia Enfermos-Día por 100.000 habitantes y de la prevalencia estimada de Diabetes Mellitus tratada farmacológicamente durante el periodo 2000-2008



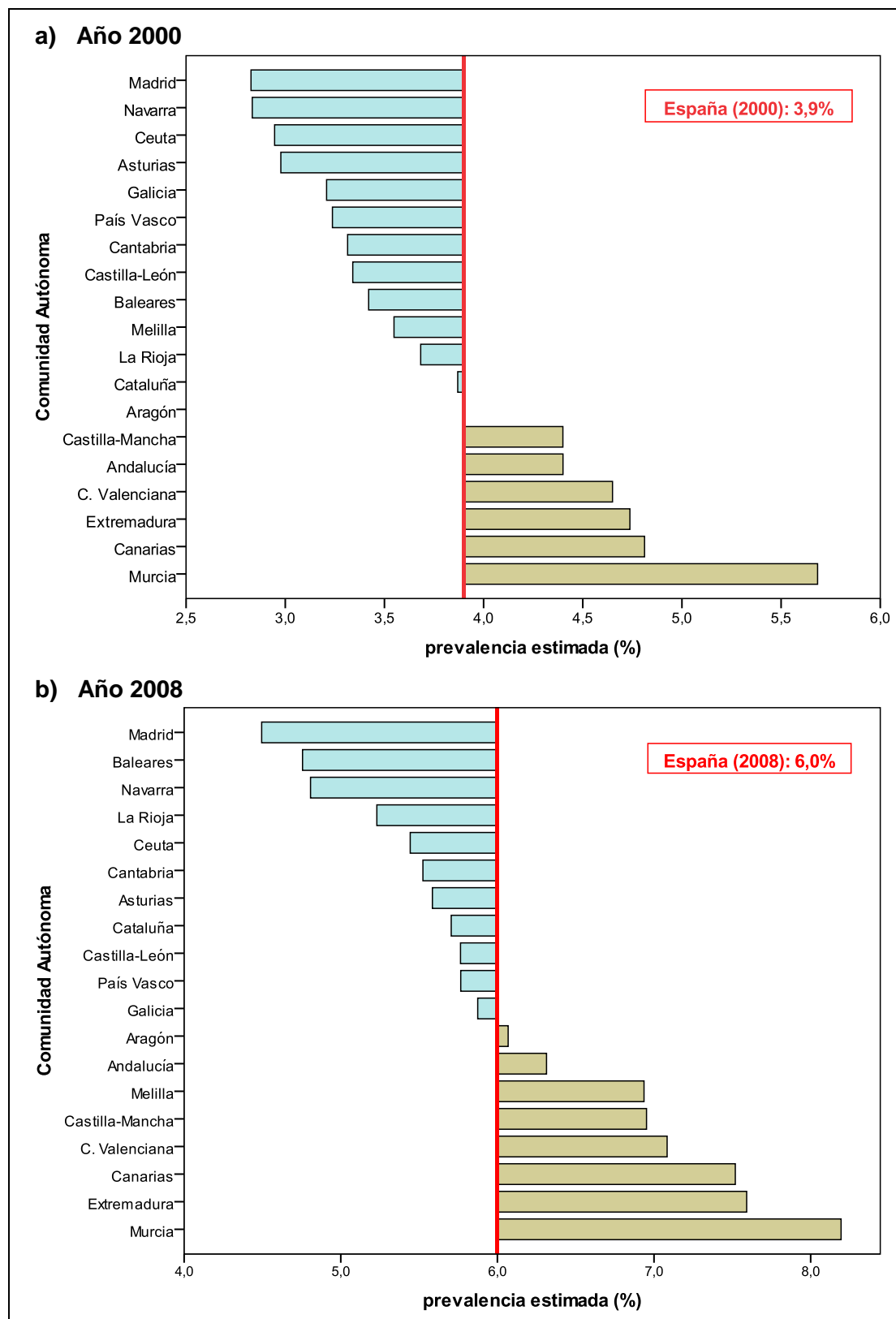
Globalmente la prevalencia estimada aumentó un 55,7% durante estos años, siendo llamativo el incremento en un 14,8% entre los años 2003 y 2004. Los aumentos producidos anterior o posteriormente a esa fecha son más continuados.

Considerando la evolución de la prevalencia según la C.A. (Gráfico 37 y Anexo 2. 22), Madrid es la comunidad con menor prevalencia estimada: 2,8% para el año 2000 y 4,5% para el año 2008. Frente a estos valores, Murcia presenta las cifras más elevadas, con 5,7% al inicio y 8,2% al final del periodo, localizándose sensiblemente distanciada del resto especialmente en los primeros años.

Teniendo en cuenta la prevalencia estimada nacional como referencia, se localiza un conjunto mayoritario de CC.AA. con valores inferiores al nacional (3,9%) y situadas eminentemente en la mitad norte; por ejemplo, Navarra o Asturias que no llegan a superar el 5,6%.

Las CC.AA. con valores superiores al nacional (6,0%), se encuentran localizadas en la mitad sur (Andalucía, Castilla-la Mancha, Comunidad Valenciana, Extremadura, Canarias), siendo la excepción Aragón con un 6,1% de prevalencia estimada para el año 2008. Entre principios y finales del periodo es reseñable el aumento relativo de la prevalencia estimada en Galicia (alcanzando el 5,9%), y el descenso relativo de la de La Rioja y Baleares situándose cerca del menor valor, correspondiente a Madrid (4,5%). La única entidad autonómica que evoluciona de una prevalencia estimada menor a la nacional a una superior es Melilla, con 6,9% para el último año.

Gráfico 37. Prevalencia estimada de Diabetes Mellitus según la CC.AA. para los años 2000 y 2008. Orden relativo respecto al valor nacional.



Según aparece recogido en la Tabla 17, se considera la evolución general de España como referencia con una tasa de incremento de 2,9 EPED/año. Todas las Comunidades presentan una evolución lineal bajo criterios estadísticos ($p=0,000$). Los casos que más difieren de la evolución nacional son Melilla, Extremadura y Galicia ($p<0,02$) con tasas elevadas ($>3,3$ EPED/año); y Cataluña, Madrid, La Rioja y Baleares ($p<0,02$) con tasas de incremento bajas ($<2,4$ EPED/año). La C.A. más cercana al valor nacional es Aragón ($p=0,994$). Se deduce por tanto que en España hay evoluciones muy diversas, y que 11 de las 19 autonomías presentan diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) respecto a la evolución nacional.

Tabla 17. Análisis estadístico de la evolución de la prevalencia estimada por CC.AA. durante el periodo 2000-2008. Diferencias respecto al valor nacional.

CC.AA.	Δ anual (EPED/año)	Error estándar	p-valor	diferencias Δ anual (ref.España)	Error estándar	p-valor
Melilla	5,138	,394	,000	2,258	,557	,001
Extremadura	3,950	,227	,000	1,070	,320	,005
Canarias	3,814	,252	,000	,934	,357	,020
Ceuta	3,698	,348	,000	,818	,493	,119
Asturias	3,456	,174	,000	,576	,246	,034
Murcia	3,444	,202	,000	,564	,285	,068
Galicia	3,396	,138	,000	,516	,195	,019
Castilla-la Mancha	3,386	,160	,000	,506	,226	,042
Comunidad Valenciana	3,264	,191	,000	,384	,270	,177
País Vasco	3,239	,121	,000	,359	,171	,054
Castilla y León	3,153	,142	,000	,273	,201	,197
Cantabria	2,954	,142	,000	,074	,200	,716
Aragón	2,882	,162	,000	,002	,229	,994
Navarra	2,696	,146	,000	-,184	,207	,390
Andalucía	2,594	,175	,000	-,286	,247	,266
Cataluña	2,349	,130	,000	-,531	,183	,012
Madrid	2,278	,145	,000	-,602	,205	,011
La Rioja	2,038	,133	,000	-,842	,188	,001
Baleares	1,772	,145	,000	-1,108	,205	,000
ESPAÑA (referencia)	2,880	.	,000	-	-	-

Valores superiores al nacional; Valores inferiores al nacional.

5.2.6. Indicadores de calidad de la prescripción de Antidiabéticos en España.

Los Indicadores de Calidad de la prescripción (ICPs), según se explica en el apartado de Material y Métodos, pueden ser universales o de selección.

Para el cálculo de algunos ICPs es necesario conocer el número de envases de Antidiabéticos dispensados según el subgrupo farmacológico y el principio activo (Anexo 2. 24, Anexo 2. 25 y Anexo 2. 26).

Los valores de cada ICP se recogen en una tabla individualizada.

ICPs UNIVERSALES

Indicador de genéricos

Este indicador ha aumentado considerablemente durante el periodo de estudio, ya que en el primer año no había ninguna especialidad genérica disponible en el grupo de Medicamentos para la Diabetes, y en el último año los genéricos son más del 20% del total de envases dispensados (Tabla 18). Se producen tanto inclusiones como aumento de prescripciones de especialidades genéricas.

Tabla 18. Indicador de genéricos (envases de genéricos / total de envases antidiabéticos)

nº envases (millones)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
genérico	0	<0,1	0,3	0,2	0,6	1,1	2,8	4,8	7,0
marca	17,5	16,0	16,9	18,4	21,7	23,0	23,4	23,7	24,4
Total	17,5	16,0	17,2	18,6	22,3	24,1	26,2	28,5	31,4
Indicador (%)	0	0,1	1,7	1,0	2,7	4,6	10,6	16,9	22,4

Indicador de nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante

Este indicador se calcula considerando las novedades terapéuticas comercializadas durante los últimos 5 años previos a la medida del mismo. En este

caso, se observa un incremento en la prescripción de fármacos antidiabéticos sin actividad terapéutica relevante, contraponiendo los criterios de uso racional de medicamentos (Tabla 19). Independientemente de que sea un indicador universal, el hecho es que tendría que reducir sus cifras, no aumentarlas, aunque los valores sean bajos.

Tabla 19. Indicador de nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante* (envases de principios activos sin aportación terapéutica relevante / total de envases de antidiabéticos).

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	0	0	0	9,0	293,4
Denominador	17454,2	16017,7	17192,1	18623,0	22317,6	24096,0	26219,3	28528,6	31373,9
Indicador (%)	0	0	0	<0,1	0,9

*principios activos sin aportación terapéutica relevante: insulina glulisina, exenatida, sitagliptina, vildagliptina, metformina/vildagliptina.

Indicador de principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica

En este indicador se observa un incremento continuado desde el año 2003 (Tabla 20). A partir de 2005, los incrementos interanuales son cada vez menores – correspondientes a una tendencia de uso más racional- siendo sólo del 5,5% para el año 2008.

Tabla 20. Indicador de principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica* (envases de gliclazida retard / total envases gliclazida)

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	0	0	0	5,9	211,2	491,6	742,5	943,2	1115,8
Denominador	1578,3	1674,5	1779,1	1888,9	2010,4	2148,5	2314,0	2432,2	2518,4
Indicador (%)	0	0	0	0,3	10,5	22,9	32,1	38,8	44,3

*principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica: gliclazida comprimidos retard

Novedades C y D respecto del total de especialidades de antidiabéticos

Este indicador se calcula considerando como tales novedades aquellos principios activos autorizados en los últimos 6 años previos a la medida del indicador.

El hecho de obtener valores bajos (<5%) implicaría un balance positivo en la prescripción racional de antidiabéticos en la que se priorizaría, dentro de todos fármacos novedosos, el uso de aquellos que aporten un avance terapéutico fundamentado clínicamente. Aun así el incremento permanente observado da idea de que en los siguientes años pueden alcanzar a valores medios no tan adecuados (Tabla 21). También puede interpretarse como que, a pesar de la inclusión de principios activos, existe una ausencia de fármacos novedosos que cumplan criterios de uso racional, es decir que mejoren la eficacia y/o seguridad de los ya existentes.

Tabla 21. Novedades C y D*/total de especialidades de antidiabéticos (envases)

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	0	0	0	0	7,3	152,7	513,3	915,4	1518,7
Denominador	17454,2	16017,7	17192,1	18623,0	22317,6	24096,0	26219,3	28528,6	31373,9
Indicador (%)	0	0	0	0	<0,1	0,6	2,0	3,2	4,8

*novedades C: insulina glulisina, insulina detemir, exenatida, sitagliptina, vildagliptina, rosiglitazona + glimepirida, metformina + rosiglitazona, metformina + pioglitazona, metformina + sitagliptina, metformina + vildagliptina; novedades D: ninguna.

Porcentaje de principios activos en Guía farmacoterapéutica respecto al total especialidades de antidiabéticos

El indicador presenta valores muy altos (cerca del 100%), interpretables como una prescripción basada en criterios de uso racional, especialmente para los años 2002 y 2003, pudiendo haber influencias de recomendaciones internacionales concordantes con la Guía Farmacoterapéutica usada como referencia. Como comentario negativo, el descenso de este indicador, observable en la Tabla 22, podría

significar bien un cambio de tendencia por nuevas recomendaciones discordantes, bien una prescripción que no se ajusta a criterios de racionalidad.

Tabla 22. Porcentaje de principios activos en Guía farmacoterapéutica* / total especialidades de antidiabéticos (envases)

nº envases (millones)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	17,0	15,7	16,9	18,4	20,6	21,6	22,5	23,9	25,7
Denominador	17,5	16,0	17,2	18,6	22,3	24,1	26,2	28,5	31,4
Indicador (%)	97,6	98,2	98,6	98,6	92,1	89,5	86,0	83,7	81,9

*principios activos en Guía farmacoterapéutica: insulina regular, normal o soluble (humana), insulina lispro, insulina isofánica (humana), insulina regular + insulina isofánica (humana), insulina zinc 70% (humana), insulina prolongada zinc 90% (humana), metformina, glibenclamida, glipizida, gliquidona, gliclazida, glimepirida, acarbosa, miglitol, goma guar, repaglinida, nateglinida

Intercambiables terapéuticos

Los altos valores presentados para este indicador se consideran positivamente (Tabla 23). La prescripción de aquellos fármacos considerados intercambiables terapéuticos es una vía adicional de promover el uso racional, en este caso, en el ámbito de la Atención Primaria. Es destacable que el valor más elevado se observa al principio del periodo. Respecto a la disminución de su valor con el tiempo, podría haber influido, al igual que en el indicador anterior, el uso de la misma Guía Farmacoterapéutica como referencia.

Tabla 23. Intercambiables terapéuticos (envases de agrupación INTER* / envases de agrupación INTOT)**

nº envases (millones)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	8,6	7,8	9,0	10,4	12,4	13,9	15,5	17,2	19,3
Denominador	9,2	8,7	10,0	11,6	14,2	16,0	17,9	20,0	22,6
Indicador (%)	93,6	90,7	90,0	89,9	87,3	86,8	86,3	85,9	85,4

* INTER: insulina isofánica (humana), metformina, gliclazida, glimepirida

** INTOT: insulina isofánica (humana), metformina, clorpropamida, tolbutamida, gliquidona, gliclazida, glimepirida, glisentida, metformina + rosiglitazona, rosiglitazona + glimepirida, metformina + pioglitazona, metformina + sitagliptina, metformina + vildagliptina, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, repaglinida, nateglinida, exenatida

ICPs DE SELECCIÓN

Indicador de metformina

Este indicador específico de antidiabéticos presenta un incremento muy pronunciado durante el periodo de estudio, por lo que se puede considerar que en España se ha hecho un esfuerzo evidente en busca de una mayor calidad de prescripción de antidiabéticos orales (Tabla 24). Esto es así, ya que, la metformina es considerada fármaco de primera elección desde el momento de diagnóstico de la DM2 en presencia de obesidad.

Tabla 24. Indicador de metformina (DHD metformina / DHD AHOs)

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	3,1	4,3	5,8	7,3	9,4	11,3	13,4	15,7	18,2
Denominador	28,2	30,8	33,2	35,1	38,6	40,1	42,2	43,9	45,7
Indicador (%)	11,0	13,9	17,3	20,8	24,3	28,0	31,7	35,6	39,9

Indicador de antidiabéticos orales

Se busca una prescripción médica que genere incrementos de este indicador. Aunque los valores presentados son muy elevados, no hay un incremento durante el periodo de estudio, sino un estancamiento del mismo. Solamente durante los años 2001-2003 se observa una evolución positiva del indicador por lo que, aparentemente, en ese tiempo los médicos prescriptores aplicaron más criterios de racionalidad.

Tabla 25. Indicador de antidiabéticos orales (DHD de metformina y sulfonilureas* / DHD AHOs)

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Numerador	23,6	25,9	28,3	30,3	32,2	33,4	35,1	36,7	38,0
Denominador	28,2	30,8	33,2	35,1	38,6	40,1	42,2	43,9	45,7
Indicador (%)	83,6	84,1	85,2	86,3	83,4	83,2	83,3	83,5	83,0

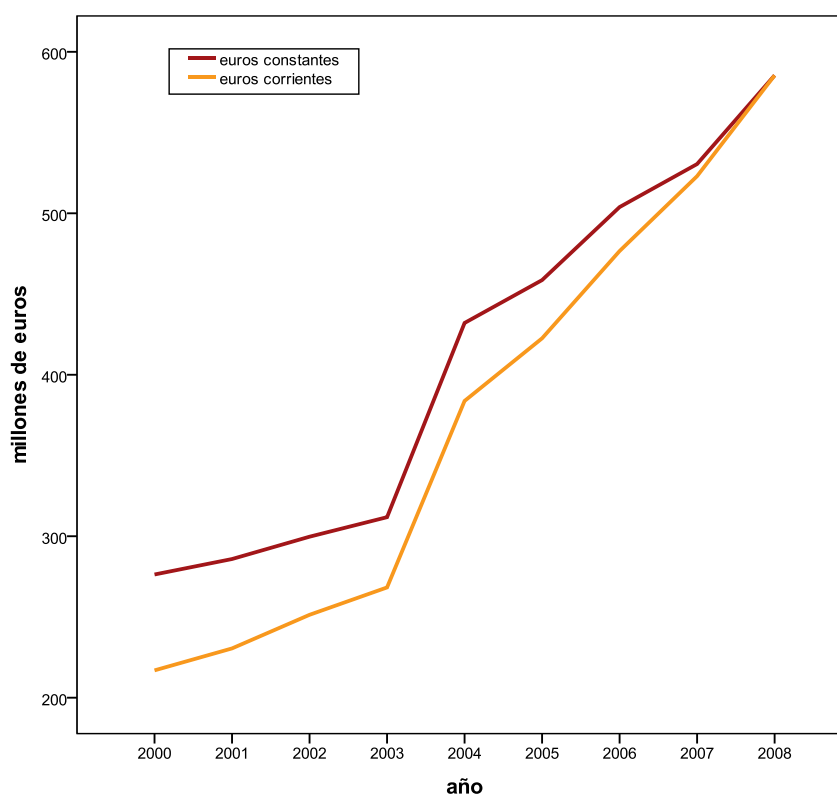
*sulfonilureas incluidas: glibenclamida, glipizida, gliquidona, gliclazida, glimepirida

5.3. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS DEL COSTE

5.3.1. Evolución del coste de Antidiabéticos

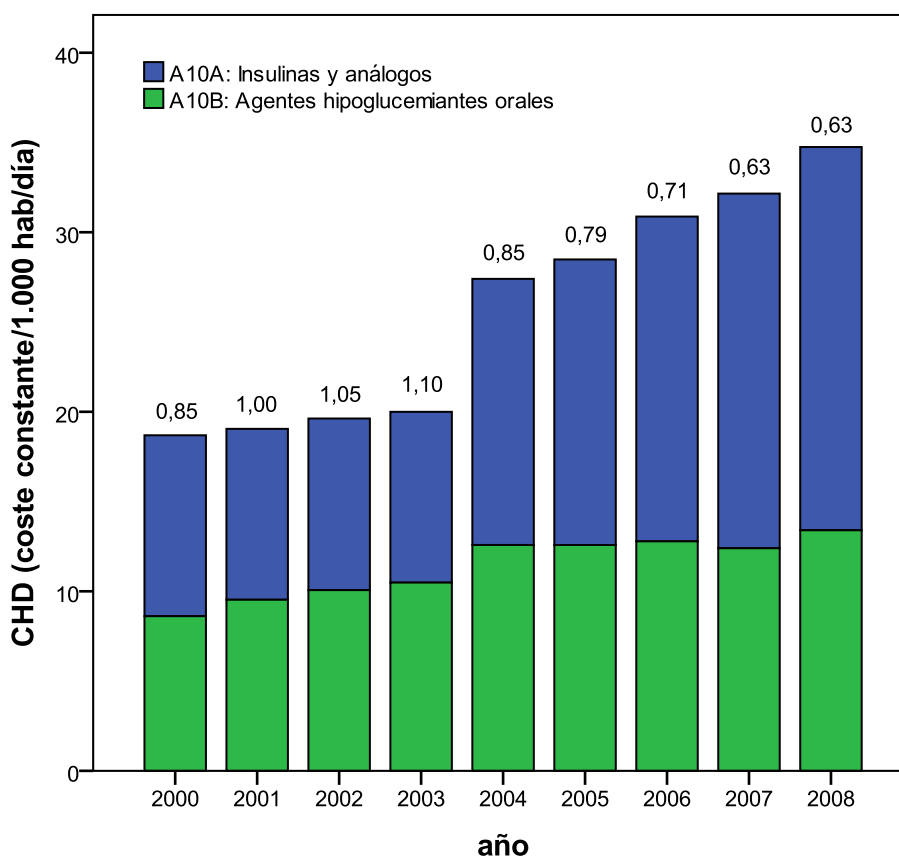
El gasto en Antidiabéticos en euros corrientes, como se observa en el Gráfico 38, ha sufrido un incremento de un 170%, mientras que si consideramos la variación del precio del dinero a través del Índice de Precios de Consumo (IPC), observamos que dicho aumento es realmente de un 112% para el periodo de estudio. Es destacable el fuerte crecimiento del gasto constante entre 2003 y 2004, y la evolución escalonada a partir de este último año hasta alcanzar los 585 millones de euros en 2008 (Anexo 3. 1).

Gráfico 38. Evolución del coste de Antidabéticos en España durante el periodo 2000-2008



El Gráfico 39 muestra que el gasto en insulinas aumenta un 111,8% y el de AHOs un 55,6% respecto al inicio del periodo, con 10,8 y 8,61 CHD respectivamente. Considerando la razón AHOs/Insulinas, los AHOs generan menores costes que las insulinas para la mayoría de los años de estudio (valores inferiores a 1), exceptuando 2002 y 2003 (con valores de 1,05 y 1,10, respectivamente). Entre los años 2003 y 2004 se observa un incremento del gasto de ambos subgrupos y especialmente de las insulinas, ya que la razón AHOs/Insulinas desciende de 1,10 hasta 0,85 (Anexo 3. 2). A partir del año 2004, a diferencia del uso, se observa una reducción de dicho índice hasta alcanzar el valor de 0,63 para el último año, bien debido a un incremento del precio de las insulinas, o bien a un descenso en el precio de los AHOs, independientemente del crecimiento común en ambos subgrupos.

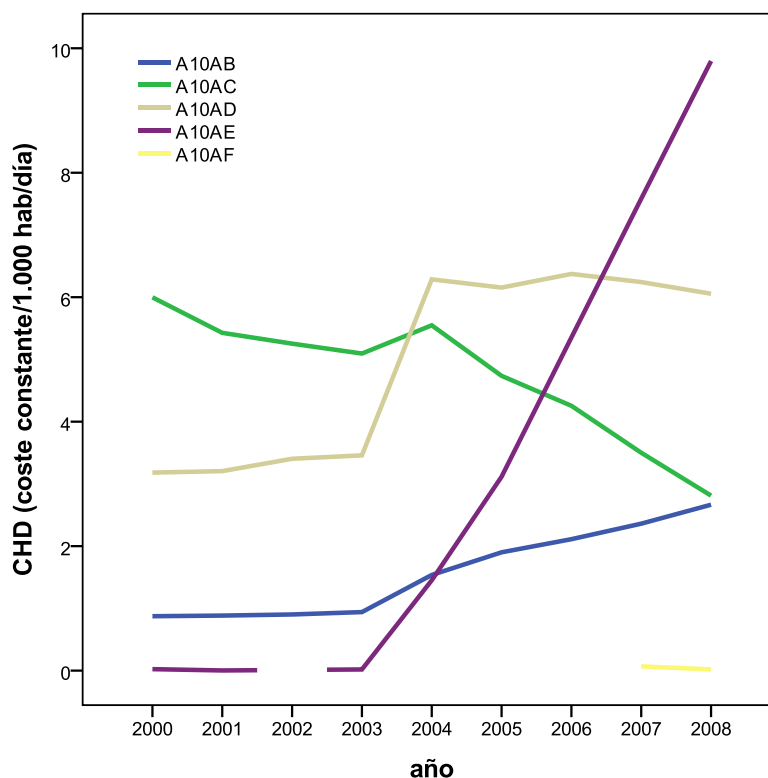
Gráfico 39. Evolución del coste de Antidiabéticos (CHD) durante el periodo 2000-2008



COSTE DE INSULINAS Y ANÁLOGOS

Las diferencias existentes dentro del subgrupo farmacológico de Insulinas y análogos se presentan en el Gráfico 40. Existen dos fases diferenciadas: la primera de 2000 a 2003 donde, en general, los valores permanecen constantes, y la segunda a partir del año 2004 donde se producen importantes cambios, entre los que destaca el incremento de gasto en insulinas de acción prolongada (A10AE) llegando al valor más alto del subgrupo -9,8 CHD- para el año 2008. En el año 2002, A10AE no genera gasto.

Gráfico 40. Evolución del gasto de subgrupos químicos de Insulinas (CHD) durante el periodo 2000-2008

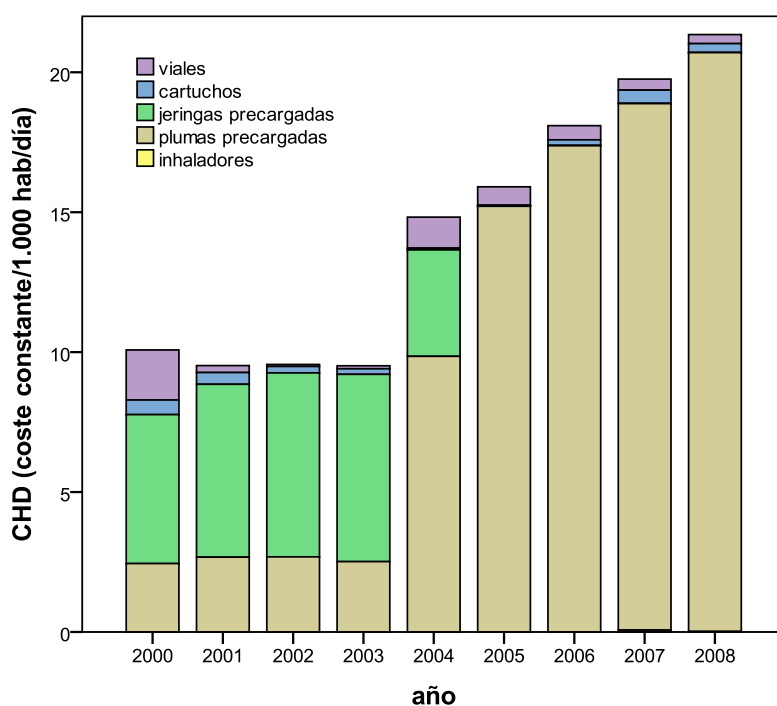


El grupo con mayor gasto al principio del periodo son las insulinas de acción intermedia (A10AC) con 6 CHD, descendiendo un 53,2% durante el periodo hasta los 2,81 CHD en 2008. Las insulinas de acción bifásica (A10AD) se encuentran inicialmente en segundo lugar, aunque superan a las de acción intermedia en 2004,

manteniéndose a partir de ese momento con valores por encima de 6 CHD. El gasto en insulinas de acción rápida (A10AB) aumenta un 206,9% alcanzando 2,67 CHD en 2008 (Anexo 3. 3). Es importante indicar que la insulina inhalada durante su corta comercialización generó un gasto de 1,44 millones de euros al Sistema Nacional de Salud.

En relación con los sistemas de administración de insulinas (Gráfico 41), destaca el incremento en el gasto generado por las plumas precargadas (746,2%) respecto al inicio del periodo con 2,44 CHD. Las jeringas precargadas, las más utilizadas en el año 2000 con 5,3 CHD, aumentan su gasto ligeramente hasta el año 2003 a partir del que desciende hasta casi desaparecer (<0,01 CHD). Los cartuchos y viales descienden su gasto, especialmente estos últimos (81,9% menos), situándose ambos en 0,32 CHD en 2008. Los inhaladores acumulan un gasto de 0,09 CHD en 2007 y 2008 (Anexo 3. 6).

Gráfico 41. Evolución del gasto en los sistemas de administración de Insulinas (CHD), 2000-2008

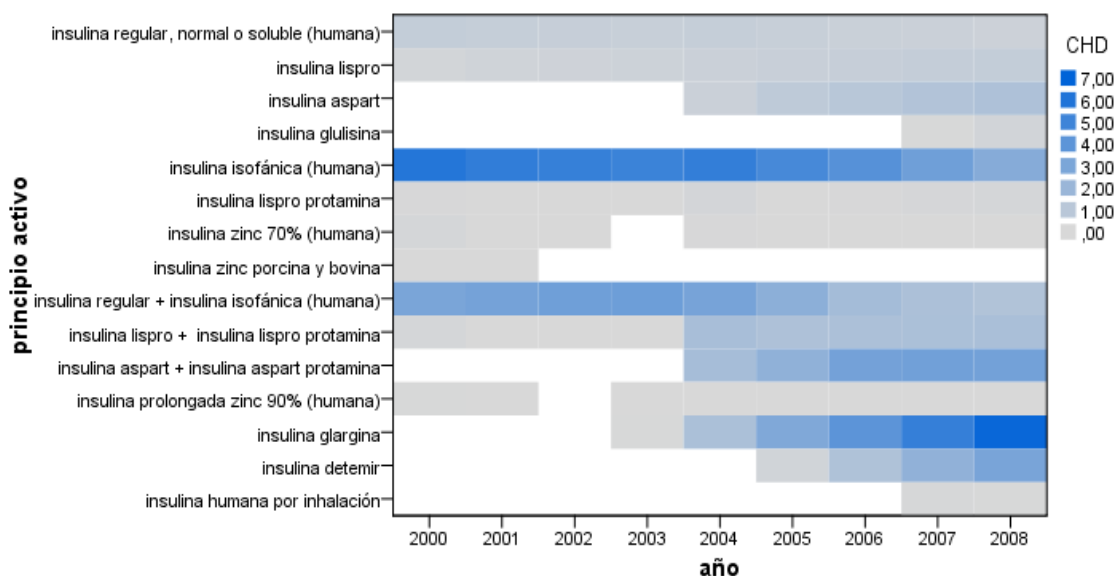


Analizando el gasto de Insulinas por principio activo (Gráfico 42), observamos que la insulina isofánica es la de mayor gasto al inicio del periodo (5,8 CHD), aunque desciende un 54,1% a lo largo del mismo. El gasto en la combinación de insulina regular + isofánica, el segundo mayor en el 2000, disminuye un 57,9% hasta 1,3 CHD.

La insulina glargina protagoniza el crecimiento más pronunciado desde 0,02 CHD en 2003 hasta ser la de mayor gasto en 2008 con 6,72 CHD. Por detrás de ella, y también con valores altos de gasto, se encuentran la combinación aspart+aspart protamina e insulina detemir con 3,3 y 3,1 CHD en 2008, respectivamente. La combinación lispro+lispro protamina aumenta a partir del 2004 manteniéndose por encima de 1,4 CHD, valor igual al alcanzado por la insulina aspart en 2008.

Los demás principios activos se caracterizan por evoluciones lentas y gastos bajos que no superan 0,69 CHD durante el periodo (Anexo 3. 4).

Gráfico 42. Evolución del gasto en principios activos de Insulinas (CHD), 2000-2008

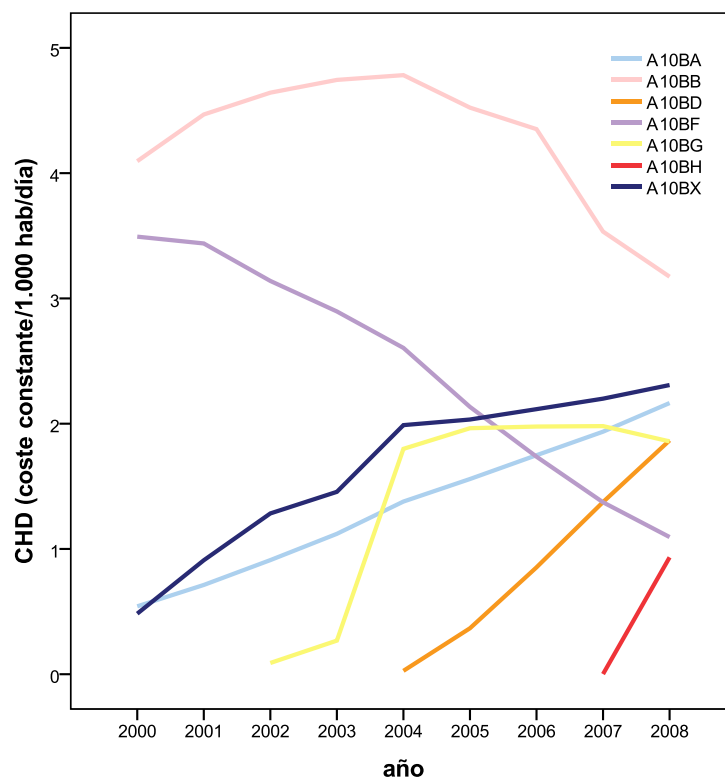


COSTE DE AHOS

El subgrupo de AHOs presenta un perfil de coste ligeramente diferente al de uso. El Gráfico 43 muestra que las sulfonilureas (A10BB), a pesar de su marcado descenso durante el periodo (22,7%), son el grupo con mayor gasto tanto al inicio (4,1 CHD) como al final del mismo (3,2 CHD). También desciende -en un 68,8%- el gasto de los Inhibidores de alfa-glucosidasa (A10BF) quedando en 1,1 CHD para 2008.

En cambio, se produce un aumento en el gasto de biguanidas (A10BA) y Otros agentes hipoglucemiantes (A10BX), ambos con incrementos de más del 300%. Las Combinaciones de AHOs (A10BD) y los Inhibidores de DPP-4 (A10BH), grupos comercializados en la segunda mitad del periodo, alcanzan 1,9 CHD y 0,9 CHD, respectivamente, para 2008. El incremento de gasto en tiazolidindionas (A10BG) parece estabilizarse a partir del 2004 con valores inferiores a 2 CHD (Anexo 3. 3).

Gráfico 43. Evolución de la utilización de subgrupos químicos de AHOs (DHD) durante el periodo 2000-2008



La diferencia más marcada entre las evoluciones de uso y coste se da en biguanidas, con un incremento del gasto menor del esperado, por debajo -incluso- del experimentado por grupos terapéuticos con un uso cinco veces inferior, como es el caso del grupo A10BX.

En relación a los sistemas de administración de AHOs (Anexo 3. 7), el gasto se debe casi en su totalidad a los comprimidos, el cual se incrementa en un 56,7%. Las grageas tienen un gasto residual desde el principio del periodo, y los sobres descienden un 22,4% hasta 0,05 CHD en 2008. Es en este año, cuando las plumas precargadas comienzan a generar gasto dentro del subgrupo A10B, debido exclusivamente a la inclusión de exenatida.

Al igual que para el análisis de uso de principios activos de AHOs, también aquí los subdividimos en idénticos conjuntos, aunque en este caso no es sinónimo de un mayor o menor gasto, como se observa en el Gráfico 44 y el Gráfico 45.

Gráfico 44. Evolución del gasto en principios activos de AHOs (CHD), con consumo elevado, 2000-2008

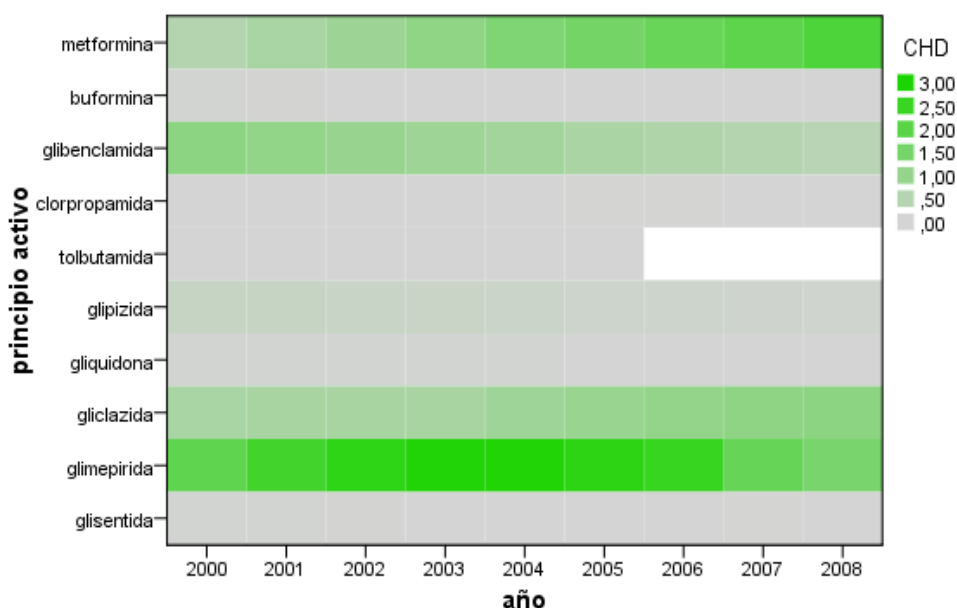
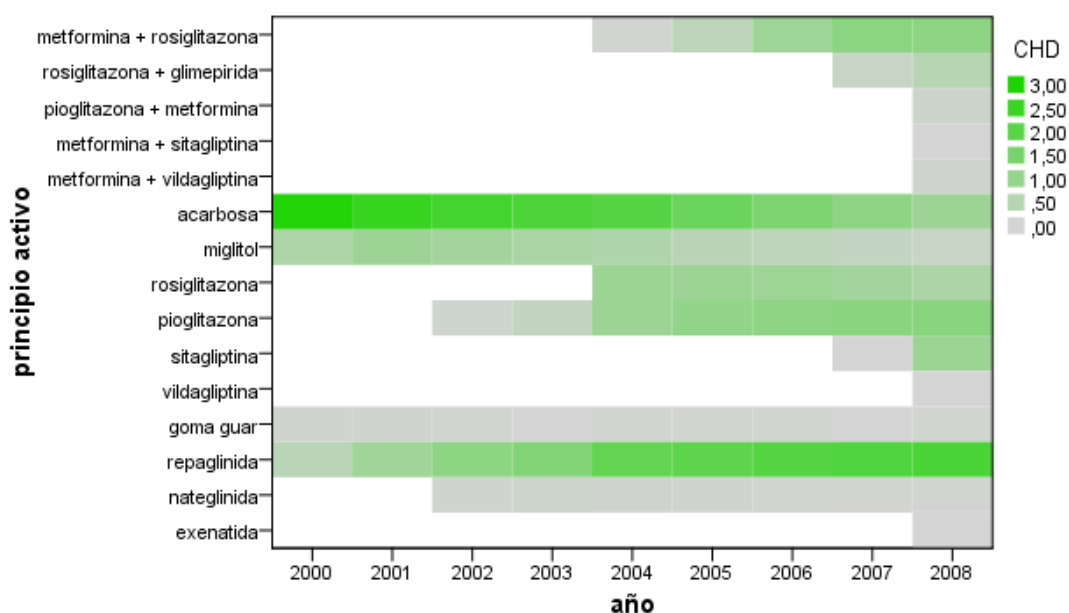


Gráfico 45. Evolución del gasto en principios activos de AHOs (CHD) con consumo reducido, 2000-2008

Considerando todos los principios activos de AHOs conjuntamente (Gráfico 44 y Gráfico 45), repaglinida es el que tiene mayor incremento del gasto (441,5%) alcanzando 2,22 CHD en 2008. En segundo lugar, metformina aumenta un 323,5% - aunque de manera más progresiva- y se coloca en 2,16 CHD al término del periodo. Gliclazida y pioglitazona alcanzan valores similares para 2008 -1,2 CHD- aunque sus evoluciones han sido muy diferentes, progresiva para gliclazida y abrupta para la pioglitazona (especialmente entre 2002 y 2004).

La combinación con mayor gasto es metformina+rosigitazona, que alcanza 1,2 CHD en 2007, aunque desciende en el último año. Se observa un incremento importante en el gasto de rosigitazona+glimepirida y en el de sitagliptina en los años siguientes al de inicio de comercialización (Anexo 3. 5).

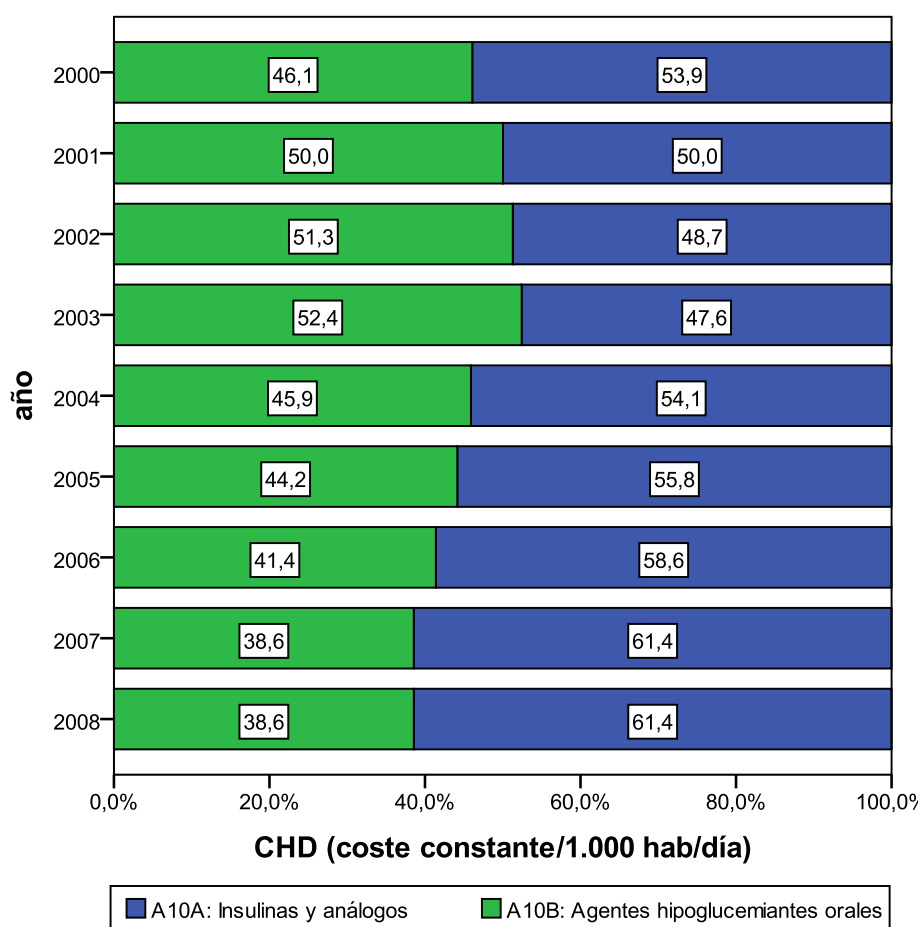
Respecto a los descensos en el gasto, acarbosea, con el mayor valor en el año 2000 -2,9 CHD-, disminuye un 68,8% durante el periodo; y glimepirida, con un crecimiento hasta 2,9 CHD en 2004, pasa a 1,45 CHD en 2008. También disminuye el

gasto de glibenclamida (61,2%) y miglitol (67,2%) quedando ambos por debajo de 0,5 CHD al final del periodo. Otros principios activos, como glipizida y glisentida, presentan valores inferiores a 0,3 CHD y descensos de más del 65%, al estar calculados sobre gastos que ya eran reducidos al principio del periodo.

5.3.2. Coste atribuible de Antidiabéticos en España. Análisis ABC.

Según se observa en el Gráfico 46, ambos subgrupos farmacológicos presentan un coste atribuible cercano al 50% al principio del periodo, deshaciéndose dicho equilibrio hacia el final del mismo, donde las insulinas alcanzan el 61,4% del gasto en Antidiabéticos (Anexo 3. 8).

Gráfico 46. Coste atribuible de los subgrupos farmacológicos antidiabéticos, Insulinas y AHOs, durante el periodo 2000-2008



COSTE ATRIBUIBLE DE INSULINAS

Las insulinas de acción intermedia generan el 60% del gasto en el año 2000 - clase A- mientras que son las de acción prolongada y bifásicas las que aglutinan el 74,2% del gasto en 2008, reduciéndose a su vez la razón de importancia al necesitarse un segundo grupo para la clase A (Gráfico 47, Tabla 26).

Respecto a los principios activos (Gráfico 48, Tabla 27), la insulina isofánica genera el 57,8% del gasto al inicio del periodo con una razón de importancia alta -5,2-, y junto con su combinación con insulina regular son el 88% del gasto atribuible al inicio del periodo. En 2008, el 31,5% del gasto se debe a glargina que junto con análogos de reciente inclusión (aspart+aspart protamina, detemir), insulina isofánica -que se reduce al 12,5%- y su combinación bifásica con insulina regular conforman la clase de mayor gasto aunque con una razón de importancia de 1,9 (el 81% del gasto lo generan el 42% de los principios activos).

Gráfico 47. Coste atribuible y diagrama ABC de subgrupos químicos de Insulinas.

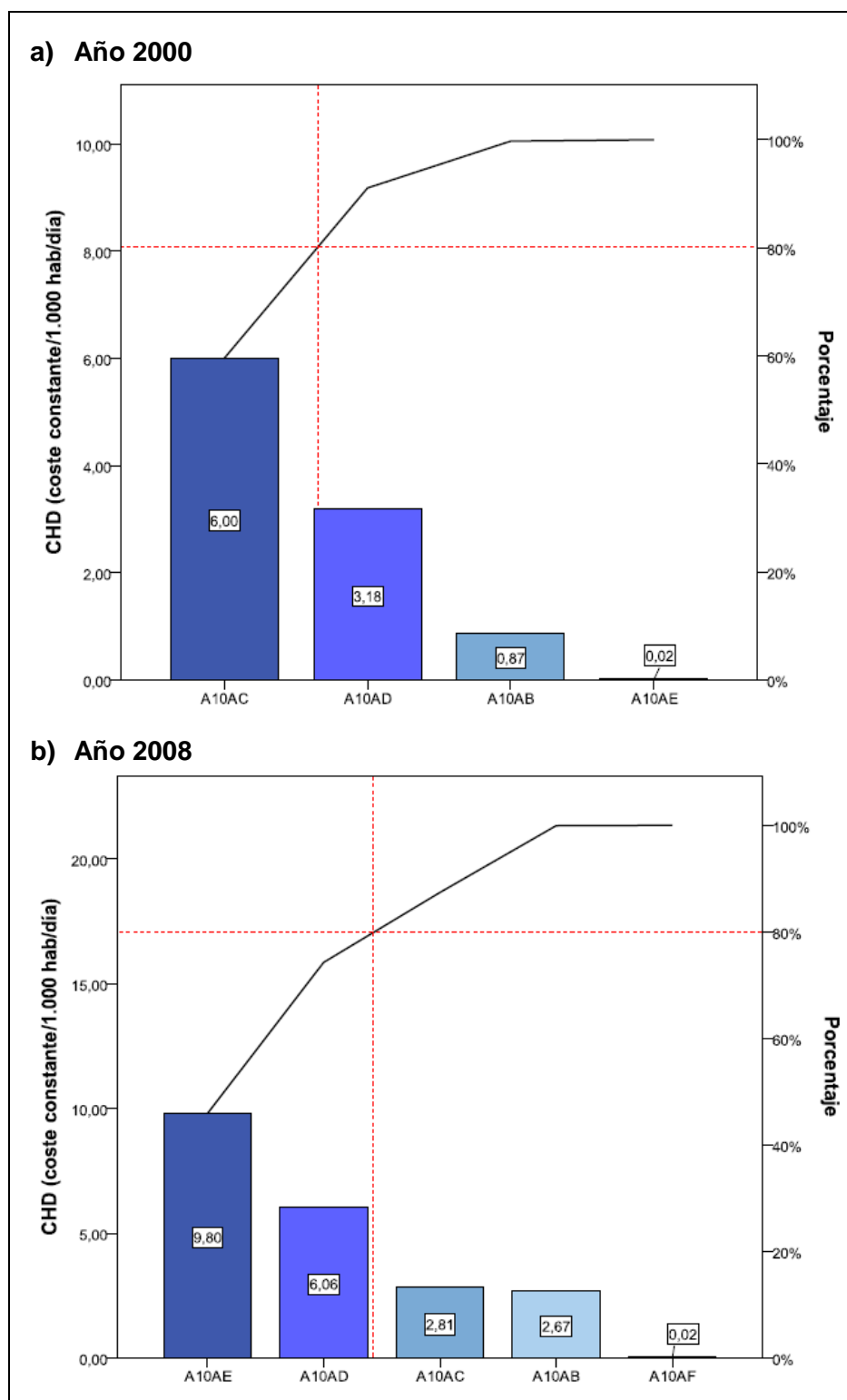


Tabla 26a. Análisis ABC del coste de subgrupos químicos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC4	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase	ATC4	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase
A10AC	59,5	59,5	A	A10AE	45,9	45,9	A
A10AD	31,6	91,1	B	A10AD	28,4	74,2	A
A10AB	8,7	99,8	C	A10AC	13,2	87,4	B
A10AE	0,2	100,0	C	A10AB	12,5	99,9	C
				A10AF	0,1	100,0	C

Tabla 36b. Análisis ABC del coste de subgrupos químicos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	25,0	59,5	2,4	A	40,0	74,2	1,9
B	25,0	31,6	1,3	B	20,0	13,2	0,7
C	50,0	8,9	0,2	C	40,0	12,6	0,3

Gráfico 48. Coste atribuible y diagrama ABC de principios activos de Insulinas.

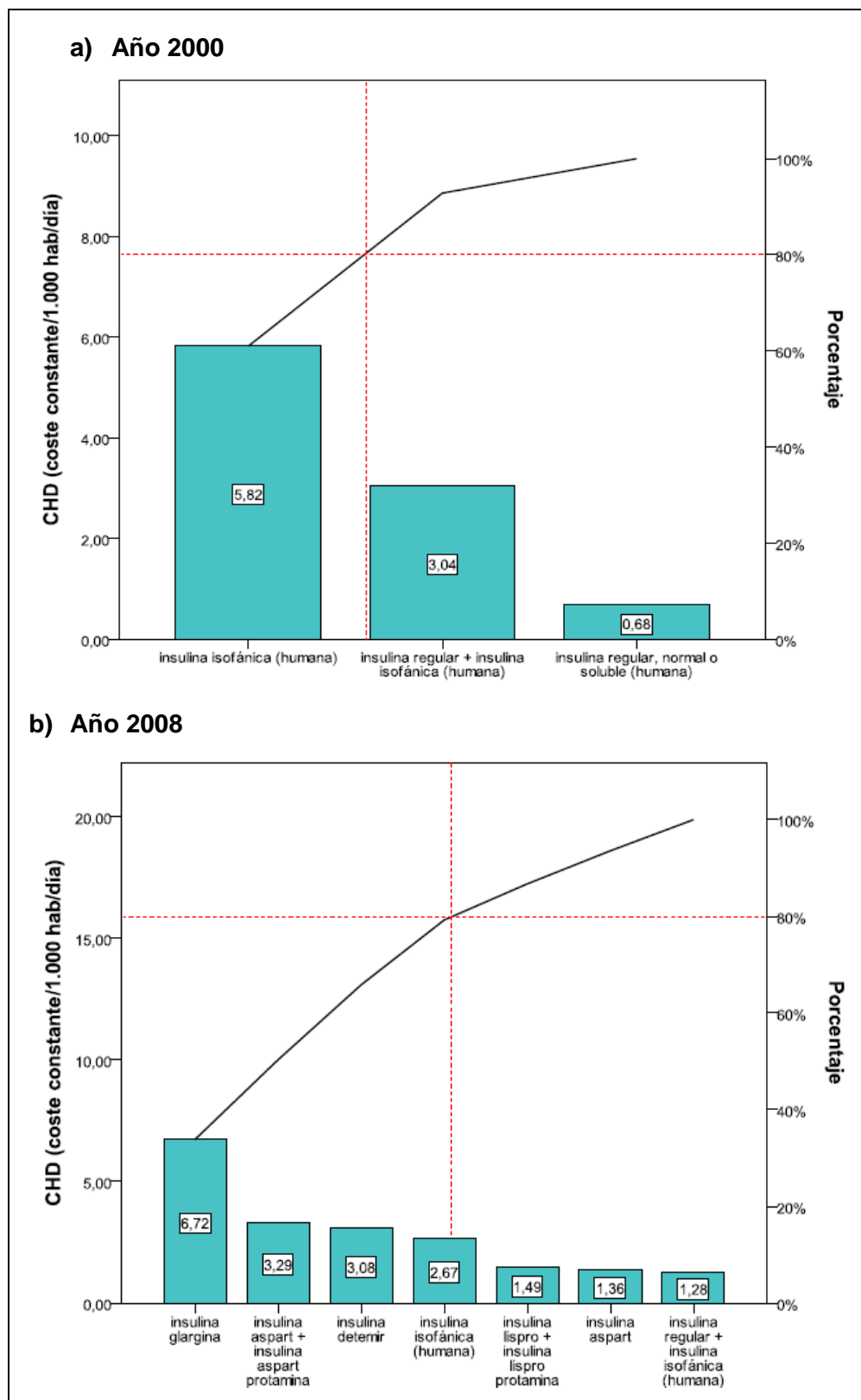


Tabla 27a. Análisis ABC del coste de principios activos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC5	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase	ATC5	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase
insulina isofánica (humana)	57,8	57,8	A	insulina glargina	31,5	31,5	A
insulina regular + insulina isofánica (humana)	30,2	88,0	B	insulina aspart + insulina aspart protamina	15,4	46,9	A
insulina regular, normal o soluble (humana)	6,8	94,7	C	insulina detemir	14,4	61,3	A
insulina lispro	1,9	96,6	C	insulina isofánica (humana)	12,5	73,8	A
insulina lispro + insulina lispro protamina	1,4	98,0	C	insulina lispro + insulina lispro protamina	7,0	80,8	A
insulina zinc 70% (humana)	1,3	99,3	C	insulina aspart	6,4	87,1	B
insulina lispro protamina	0,3	99,6	C	insulina regular + insulina isofánica (humana)	6,0	93,1	B
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,2	99,9	C	insulina lispro	3,2	96,3	C
insulina zinc porcina y bovina	0,1	100,0	C	insulina regular, normal o soluble (humana)	1,9	98,2	C
				insulina glulisina	1,0	99,2	C
				insulina lispro protamina	0,7	99,9	C
				insulina humana por inhalación	0,1	100,0	C

Tabla 37b. Análisis ABC del coste de principios activos de Insulinas, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	11,1	57,8	5,2	A	41,7	80,8	1,9
B	11,1	30,2	2,7	B	16,7	12,4	0,7
C	77,8	12,0	0,2	C	41,7	6,9	0,2

COSTE ATRIBUIBLE DE AHOS

Al inicio del periodo, las sulfonilureas generan el mayor gasto atribuible (47,5%). Con el avance del periodo, las sulfonilureas descienden hasta el 23,7% de gasto atribuible y en 2008 comparten la Clase A con biguanidas -16,2%- y dos subgrupos químicos con principios activos novedosos -A10BD y A10BX- (Gráfico 49, Tabla 28).

Considerando los principios activos de AHOs (Gráfico 50, Tabla 29), tanto en 2000 como en 2008 se necesita alrededor del 30% de los principios activos para justificar el 77% del gasto atribuible. La clase A se constituye de acarbosa y varias sulfonilureas en los primeros años, mientras que contiene principios activos de todos los subgrupos químicos al término del periodo, siendo los de mayor gasto atribuible repaglinida (16,6%) y metformina (16,2%).

Gráfico 49. Coste atribuible y diagrama ABC de subgrupos químicos de AHOs.

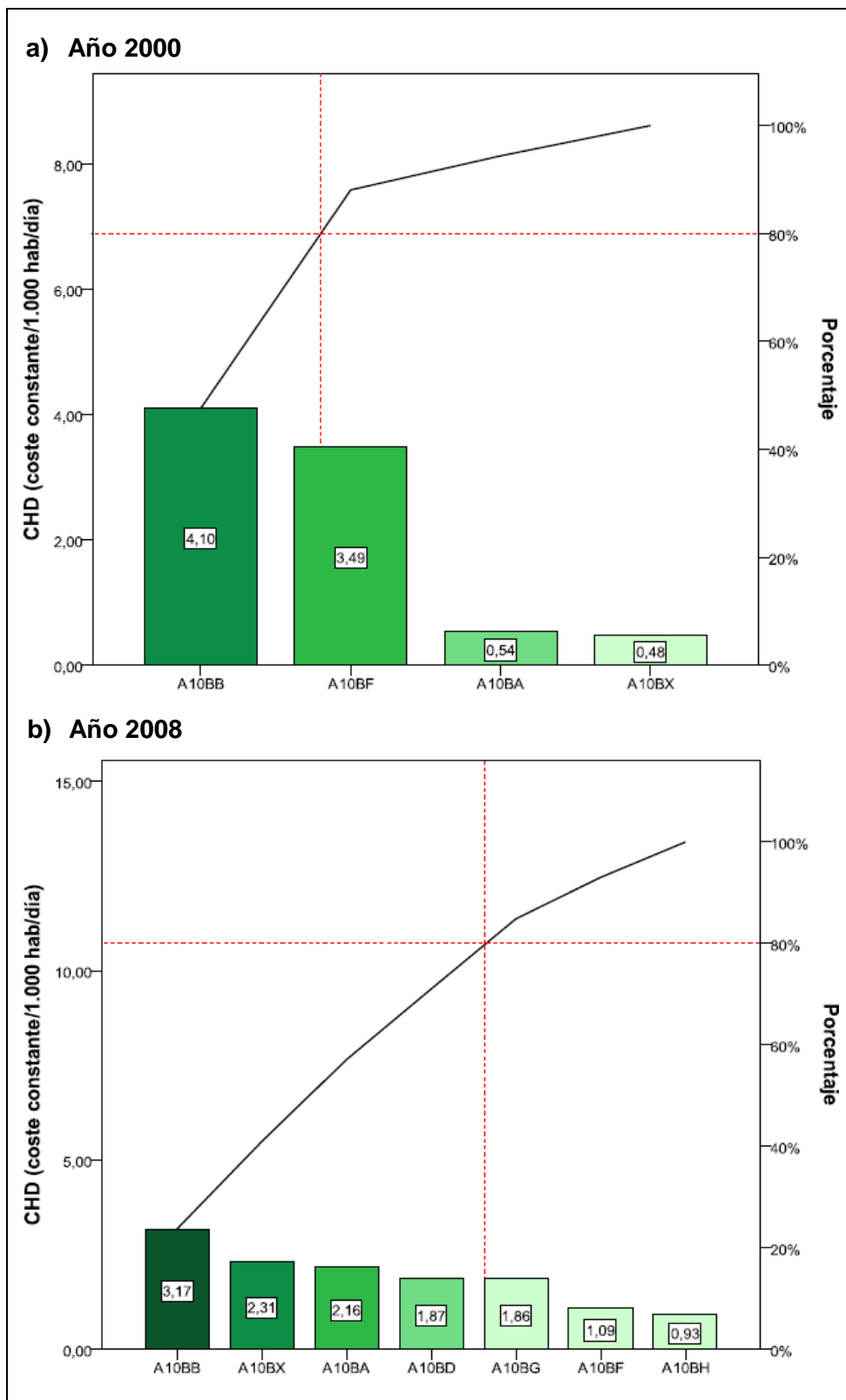


Tabla 28a. Análisis ABC del coste de subgrupos químicos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC4	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase	ATC4	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase
A10BB	47,5	47,5	A	A10BB	23,7	23,7	A
A10BF	40,6	88,1	B	A10BX	17,2	40,9	A
A10BA	6,3	94,4	C	A10BA	16,2	57,1	A
A10BX	5,6	100,0	C	A10BD	13,9	71,0	A
				A10BG	13,9	84,9	B
				A10BF	8,2	93,0	B
				A10BH	7,0	100,0	C

Tabla 38b. Análisis ABC del coste de subgrupos químicos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	25,0	47,5	1,9	A	57,1	71,0	1,2
B	25,0	40,6	1,6	B	28,6	22,1	0,8
C	50,0	11,9	0,2	C	14,3	7,0	0,5

Gráfico 50. Coste atribuible y diagrama ABC de principios activos de AHOs.

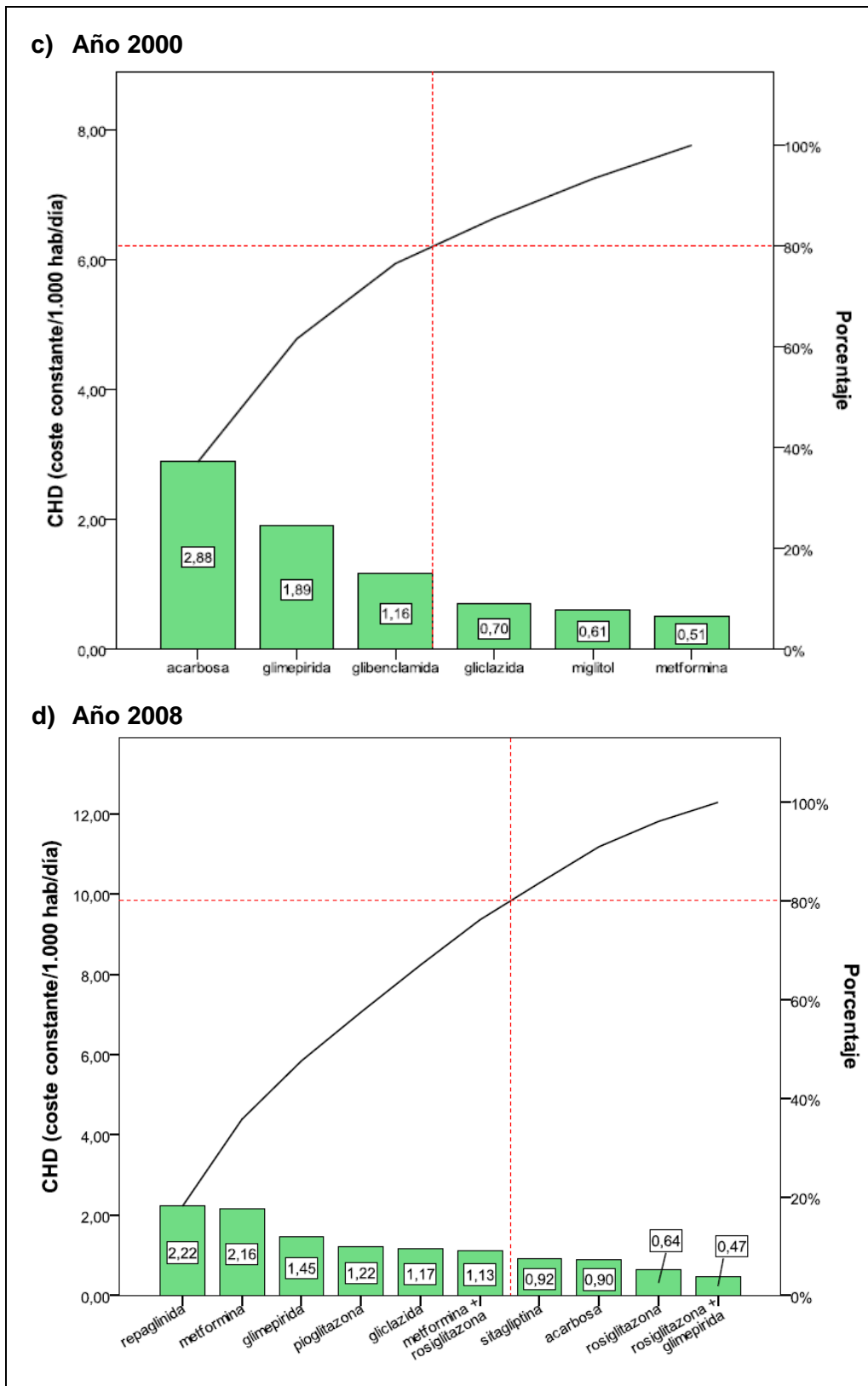


Tabla 29a. Análisis ABC del coste de principios activos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla estadística.

AÑO 2000				AÑO 2008			
ATC5	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase	ATC5	% atribuible (CHD)	% acumulado (CHD)	Clase
acarbosea	33,5	33,5	A	repaglinida	16,6	16,6	A
glimepirida	22,0	55,5	A	metformina	16,2	32,8	A
glibenclamida	13,5	68,9	A	glimepirida	10,8	43,6	A
gliclazida	8,1	77,0	A	pioglitazona	9,1	52,7	A
miglitol	7,1	84,1	B	gliclazida	8,7	61,5	A
metformina	6,0	90,1	B	metformina + rosiglitazona	8,4	69,9	A
repaglinida	4,8	94,9	B	sitagliptina	6,9	76,7	A
glipizida	2,9	97,8	C	acarbosea	6,7	83,4	B
goma guar	0,8	98,6	C	rosiglitazona	4,8	88,2	B
gliquidona	0,4	99,0	C	rosiglitazona + glimepirida	3,5	91,7	B
glisentida	0,4	99,4	C	glibenclamida	3,4	95,0	B
buformina	0,3	99,7	C	miglitol	1,5	96,5	C
clorpropamida	0,2	99,9	C	pioglitazona + metformina	1,1	97,7	C
tolbutamida	0,1	100,0	C	metformina + vildagliptina	0,8	98,5	C
				glipizida	0,5	99,0	C
				goma guar	0,4	99,4	C
				nateglinida	0,2	99,6	C
				gliquidona	0,1	99,7	C
				vildagliptina	0,1	99,8	C
				metformina + sitagliptina	0,1	99,9	C
				glisentida	0,0	99,9	C
				clorpropamida	0,0	100,0	C
				exenatida	0,0	100,0	C

Tabla 39b. Análisis ABC del coste de principios activos de AHOs, 2000 y 2008. Tabla resumen por clase.

AÑO 2000				AÑO 2008			
CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia	CLASE	% elementos	% acumulado elementos	Razón de importancia
A	28,6	77,0	2,7	A	30,4	76,7	2,5
B	21,4	17,9	0,8	B	17,4	18,4	1,1
C	50,0	5,1	0,1	C	52,2	4,8	0,1

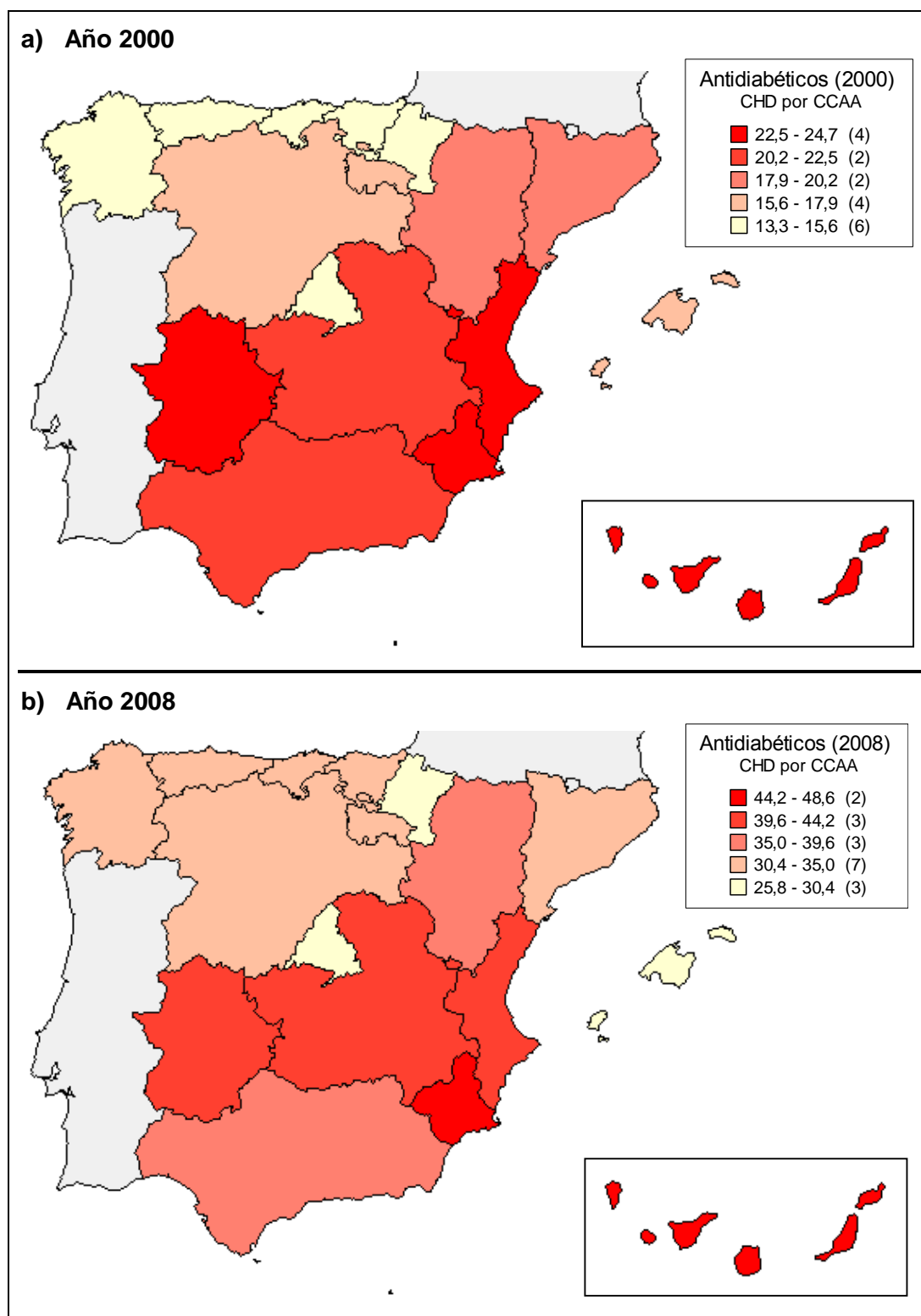
5.3.3. Coste de Antidiabéticos en España por Comunidades Autónomas

Existen diferencias entre CC.AA. en la evolución del gasto en Antidiabéticos durante el periodo estudiado (Gráfico 51 y Anexo 3. 13). Así, en el año 2000, las Comunidades con mayor gasto fueron -en orden decreciente- Murcia, Extremadura, Canarias y la Comunidad Valenciana con valores superiores a 22,5 CHD. En segundo lugar se encuentran Castilla-la Mancha (21,2 CHD) y Andalucía (21,6 CHD). La mitad norte de España se caracteriza por valores de gasto inferiores a 20,2 CHD; en especial Madrid y las CC.AA. de la costa norte, dándose el menor valor en el País Vasco (13,3 CHD).

Al final del periodo, un crecimiento progresivo del gasto mantiene a Murcia (48,6 CHD) y Canarias (44,9 CHD) en los valores más altos; y a Madrid (25,8 CHD) y Navarra (28,6 CHD) en los más bajos. En cambio, se observa un menor ritmo de crecimiento para Andalucía (36,1 CHD); y mayor para Galicia (32,2 CHD), Asturias (30,4 CHD), Cantabria (32,7 CHD) y País Vasco (30,5 CHD), desapareciendo así la división norte-sur observada en años anteriores.

Respecto al coste atribuible según el subgrupo farmacológico y CC.AA. (ver Anexo 3. 17), destaca el gasto atribuible a insulinas en Ceuta (71,6%) al inicio del periodo, y el atribuible a AHOs en Melilla (76%) al final del mismo.

Gráfico 51. Gasto en Antidiabéticos (CHD) por Comunidades Autónomas (CC.AA.)*

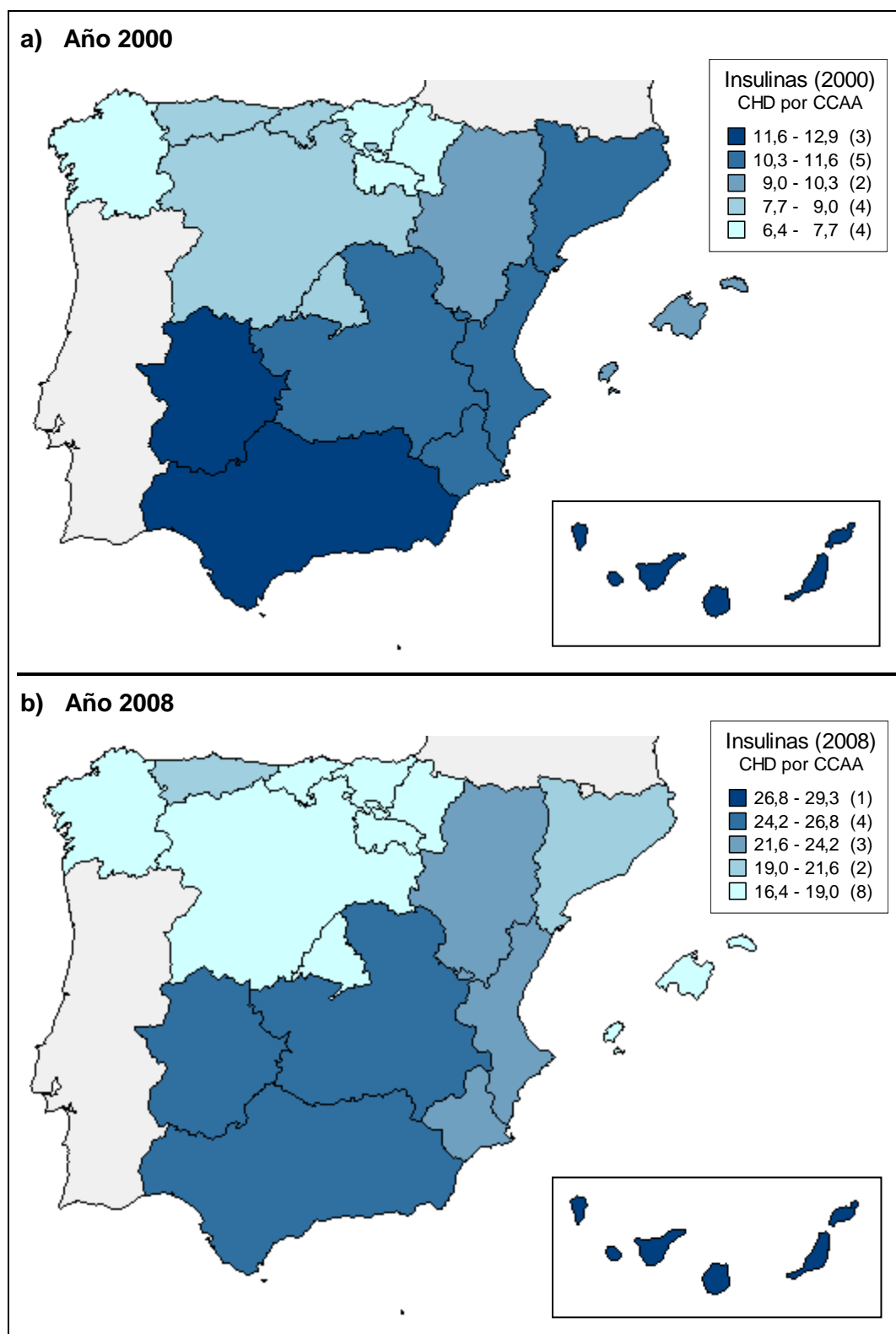


*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

En relación al gasto en Insulinas por las diferentes CC.AA. (Gráfico 52), Andalucía (12,5 CHD), Canarias (12,9 CHD) y Extremadura (11,7 CHD) presentan los valores más altos al inicio del periodo. En cambio, para el año 2008, Canarias es la que más se distancia del resto, con el mayor gasto (29,21 CHD).

Las Comunidades que mantienen unos costes relativos bajos durante todo el periodo son Galicia, País Vasco, Navarra y La Rioja, siendo inferiores a 7,7 CHD al inicio y a 19 CHD al final del mismo. Se suman a ellas en 2008, Cantabria (18,7 CHD), Castilla-León (17,9 CHD), Madrid (17 CHD) y Baleares (17,4 CHD), conformándose así un grupo de CC.AA., en el cuadrante noroccidental, caracterizadas por bajos niveles de gasto en Insulinas (Anexo 3. 14).

Gráfico 52. Gasto en Insulinas (CHD) por Comunidades Autónomas (CC.AA.)*

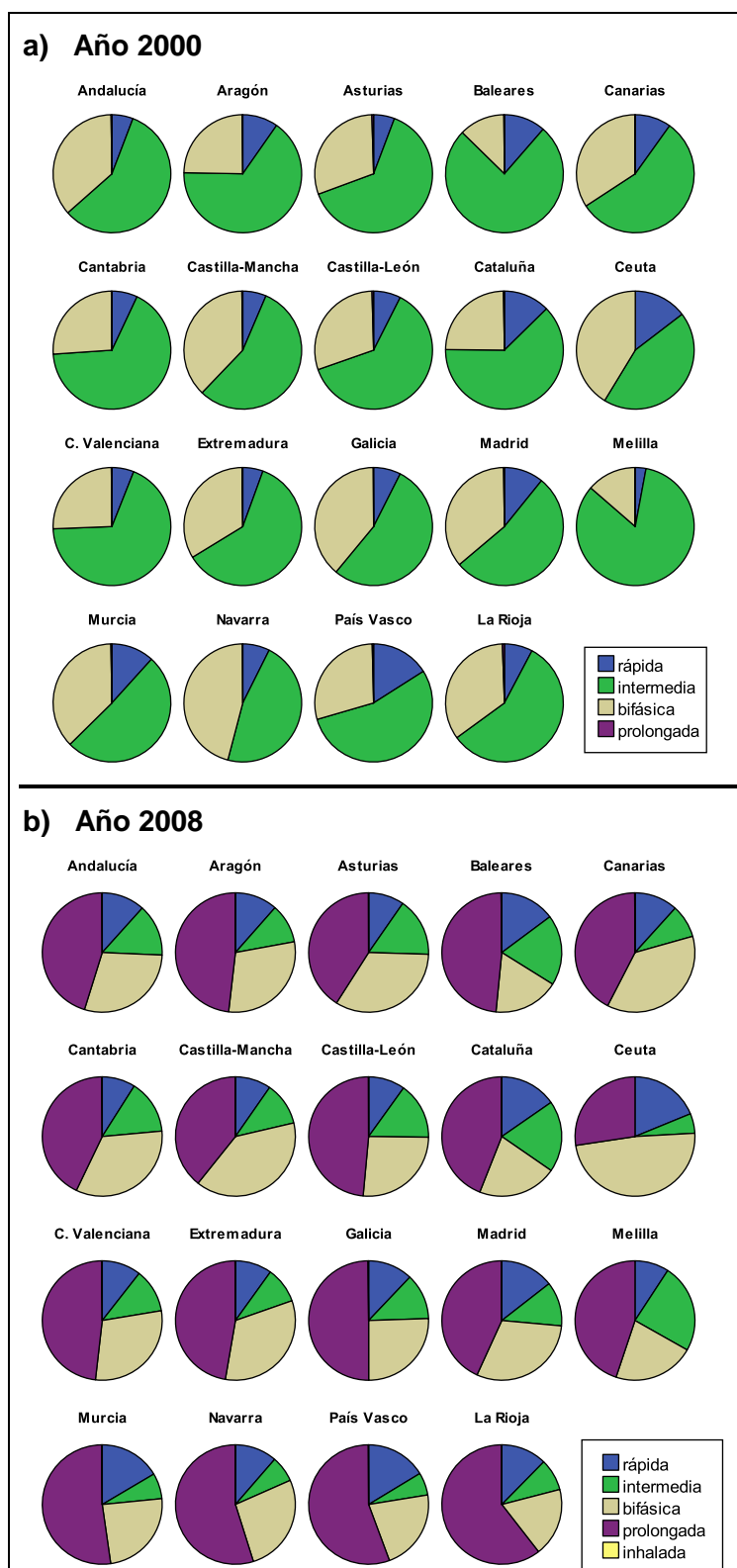


*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

Considerando los subgrupos químicos (Gráfico 53), al inicio del periodo, la insulina intermedia genera más del 50% del gasto en la mayoría de CC.AA., superando el 75% en Baleares (6,9 CHD) y Melilla (9,6 CHD) (Anexo 3. 16). Estas dos Comunidades junto con Aragón son las únicas con costes atribuibles a insulina bifásica inferiores al 25%. La insulina de acción rápida mantiene un porcentaje atribuible bajo (<16%), y el menor gasto se da en Melilla (0,3 CHD). La insulina de acción prolongada no supera el 1% en ninguna Comunidad.

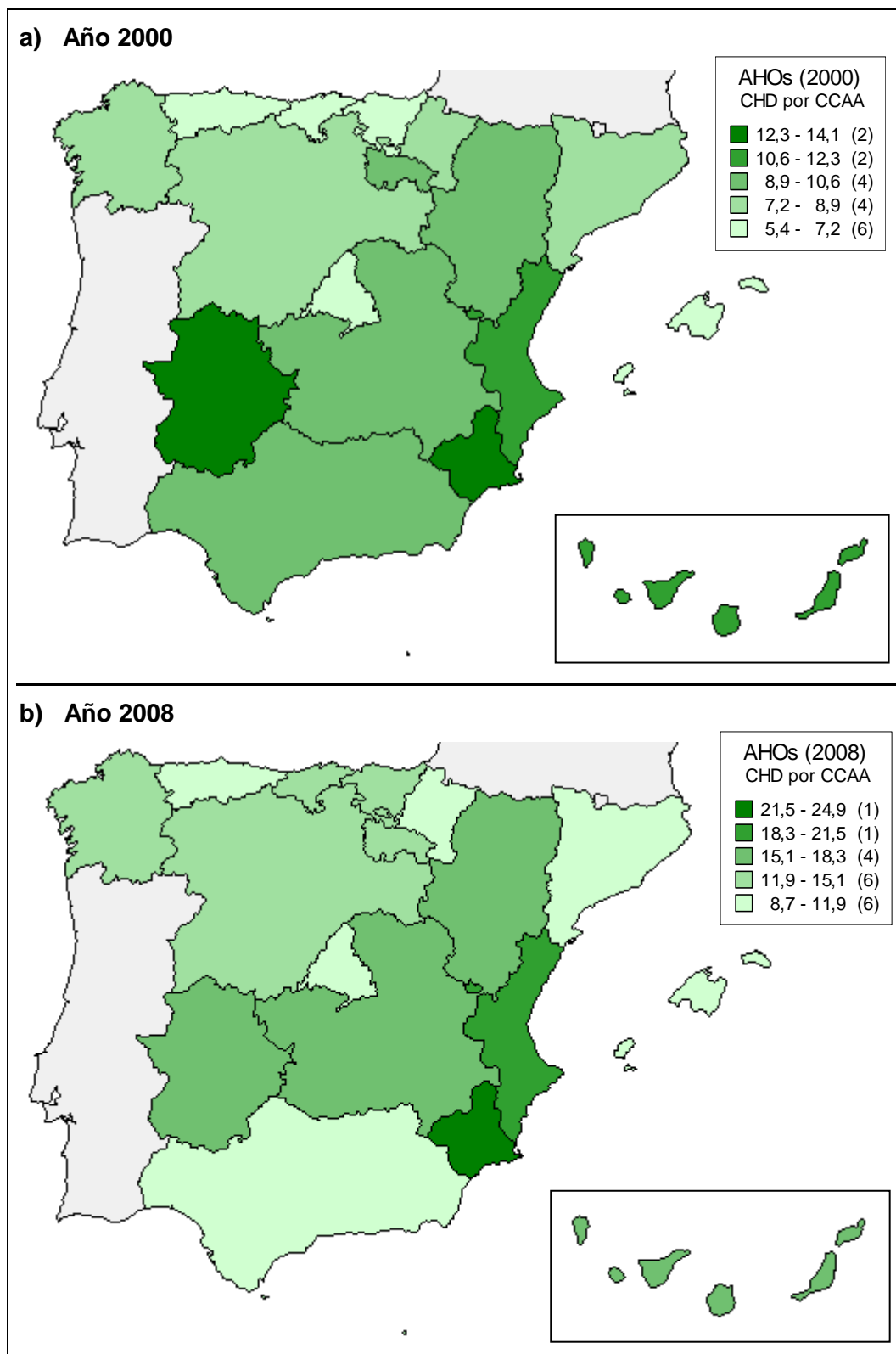
Al final del estudio, la insulina prolongada es la que genera la mayor parte del gasto, excepto en Castilla-la Mancha (39,2%) y Ceuta (27,4%). El coste de la insulina intermedia disminuye fuertemente hasta quedar por debajo del 7% en Ceuta (1,16 CHD), Murcia (1,64 CHD) y País Vasco (1 CHD). El gasto atribuible a insulina bifásica es menor del 20% en Baleares (3,1 CHD), Murcia (5,8 CHD) y La Rioja (3,5 CHD); mientras que el de insulina rápida es mayor del 16% en Ceuta (4,1 CHD), Murcia (3,9 CHD) y País Vasco (2,7 CHD) (Anexo 3. 18). La insulina inhalada no supera 0,2 CHD en ninguna C.A. durante su comercialización.

Gráfico 53. Coste atribuible a subgrupos químicos de Insulinas según la Comunidad Autónoma, años 2000 y 2008



El mayor gasto en Antidiabéticos orales se produce en Murcia, tanto al principio del periodo (14,1 CHD) -junto con Extremadura (24,3 CHD)-, como al final del mismo (24,9 CHD) (Gráfico 54). La Comunidad Valenciana también mantiene un gasto destacado durante estos años, llegando a 19,2 CHD en 2008. Las demás CC.AA. tienden a agruparse en los rangos de gasto inferiores con el avance del periodo; aun así, se distinguen crecimientos importantes en Cantabria (6,7 a 14 CHD) y País Vasco (6,9 a 14,1 CHD); y más ligeros en La Rioja (10,1 a 12,2 CHD) y Andalucía (9,11 a 11,5 CHD) (Anexo 3. 15).

Gráfico 54. Gasto en AHOs (CHD) por Comunidades Autónomas (CC.AA.)*



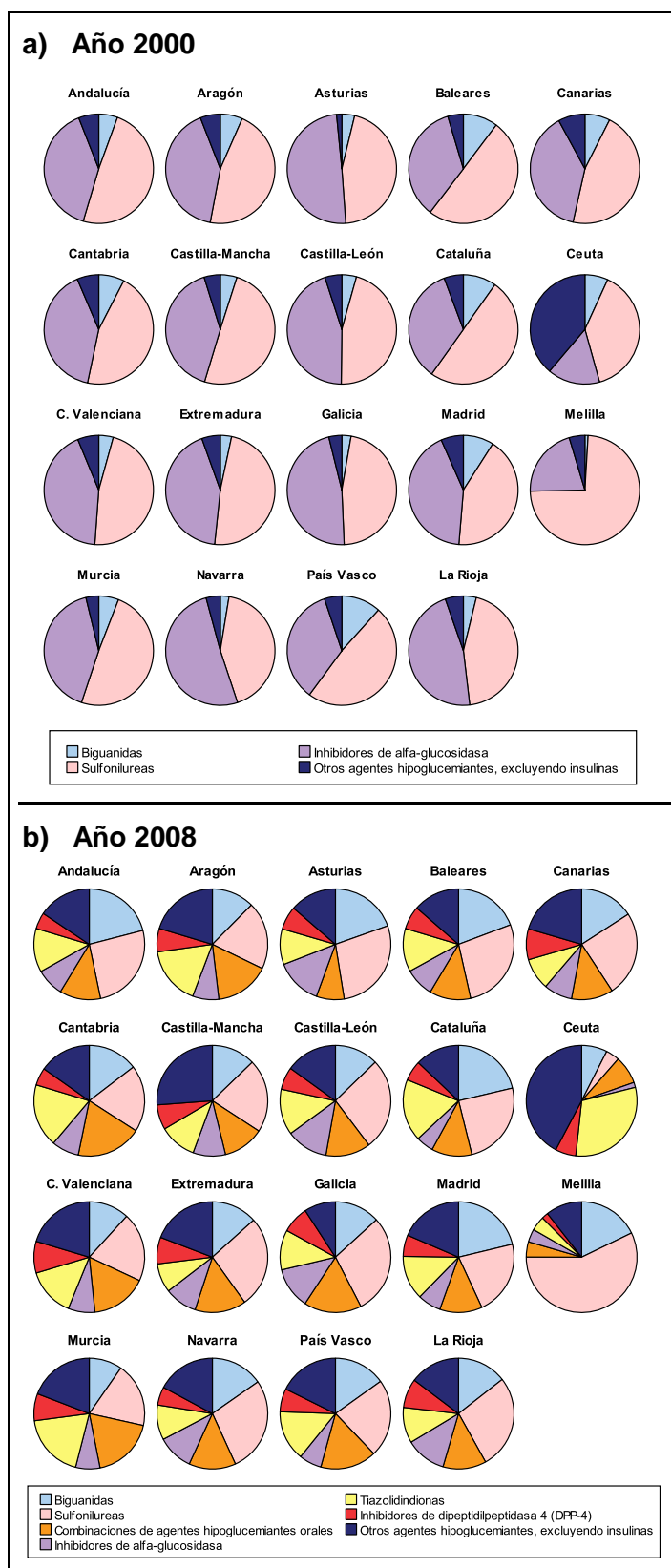
*corregido por población de cada C.A.. El número de CC.AA. pertenecientes a cada rango se indica entre paréntesis (.) en la leyenda.

Respecto a los subgrupos químicos (Gráfico 55), al inicio del periodo las sulfonilureas tienen el mayor gasto atribuible en gran parte de las CC.AA., llegando a 73,7% en Melilla (5,0 CHD). El gasto en inhibidores de alfa-glucosidasa es superior al de sulfonilureas en Asturias (3,2 CHD), Galicia (4 CHD), Navarra (3,9 CHD) y La Rioja (4,7 CHD), correspondiendo con gastos atribuibles superiores al 45%. Las biguanidas generan costes por debajo del 10%, menos en Baleares (0,7 CHD) y País Vasco (0,8 CHD). Es llamativo que Ceuta presenta un gasto atribuible a 'Otros Agentes hipoglucemiantes' igual al de sulfonilureas (38,8%) y muy superior al resto de CC.AA. (Anexo 3. 16).

Al final del periodo, metformina (única biguanida comercializada) presenta su gasto atribuible más elevado en Andalucía (2,4 CHD, 21%), Canarias (2,5 CHD, 11,7%), Cataluña (2,4 CHD, 21,3%), Extremadura (2,3 CHD, 13,4%) y Murcia (2,4 CHD, 9,7%). Aun así, Ceuta es la única entidad autonómica en la que el gasto atribuible a biguanidas supera al de sulfonilureas, aunque ambos son inferiores al 8%.

Los nuevos subgrupos químicos tienen un papel relevante en el gasto del último año, como se observa en Ceuta para 'Otros agentes hipoglucemiantes' (42,3%) y tiazolidindionas (30,6%), en Cantabria para las Combinaciones de AHOs (19,1%) y en la Comunidad Valenciana para los Inhibidores de DPP-4 (9,2%) (Anexo 3. 18).

Gráfico 55. Coste atribuible a subgrupos químicos de AHOs según la Comunidad Autónoma, años 2000 y 2008.



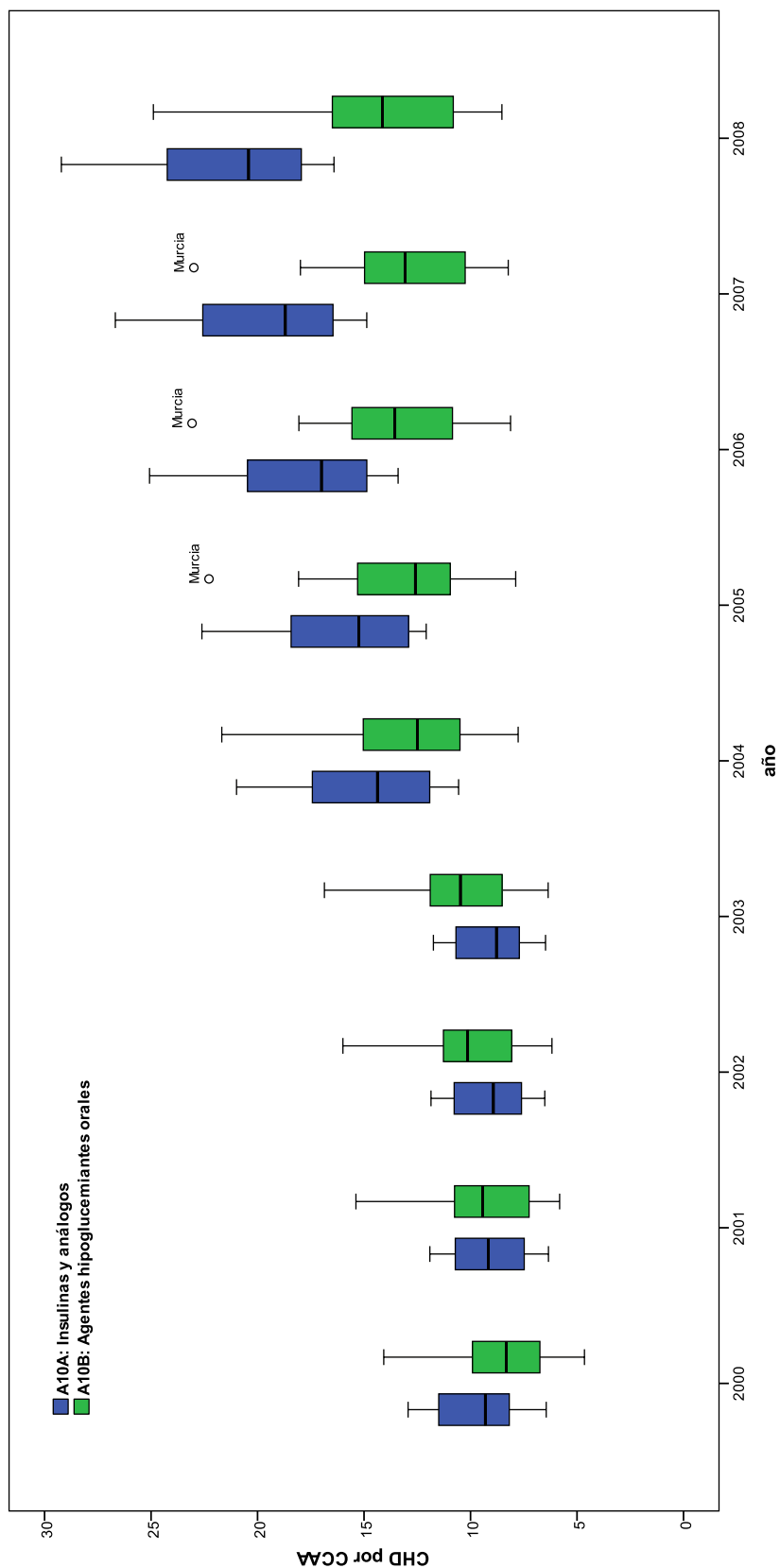
5.3.4. Variabilidad en el Coste de Antidiabéticos. Comparación entre Comunidades Autónomas.

La variabilidad en el gasto de Antidiabéticos entre CCAA se analiza en los Gráficos 55 al 58.

En el Gráfico 56, se observa que la dispersión en el gasto de insulinas es inferior a la de AHOs para la mayoría de los años, excepto entre 2005-2007 donde Murcia, como valor atípico, reduce su variabilidad entre los gastos superiores. Ambos subgrupos experimentan un incremento del gasto desde 2004 que afecta más a las insulinas, las cuales elevan su valor medio por encima de los AHOs hasta el final del periodo -situación que sólo se había producido en el año 2000-.

La variabilidad entre CC.AA. en el gasto en insulinas se caracteriza por su simetría en el año 2001, y su tendencia asimétrica positiva para el resto de los años, debido a que las Comunidades con mayores gastos en insulinas presentan datos más dispares. La situación contraria se observa para AHOs, que a excepción de los años 2000, 2004 y 2005, presentan una ligera asimetría negativa, interpretándose que las CC.AA. con menores gastos en AHOs son las que presentan un aumento de variabilidad en los mismos (Anexo 3. 19).

Gráfico 56. Variabilidad en el coste de Antidiabéticos (CHD) entre Comunidades Autónomas. Período 2000-2008



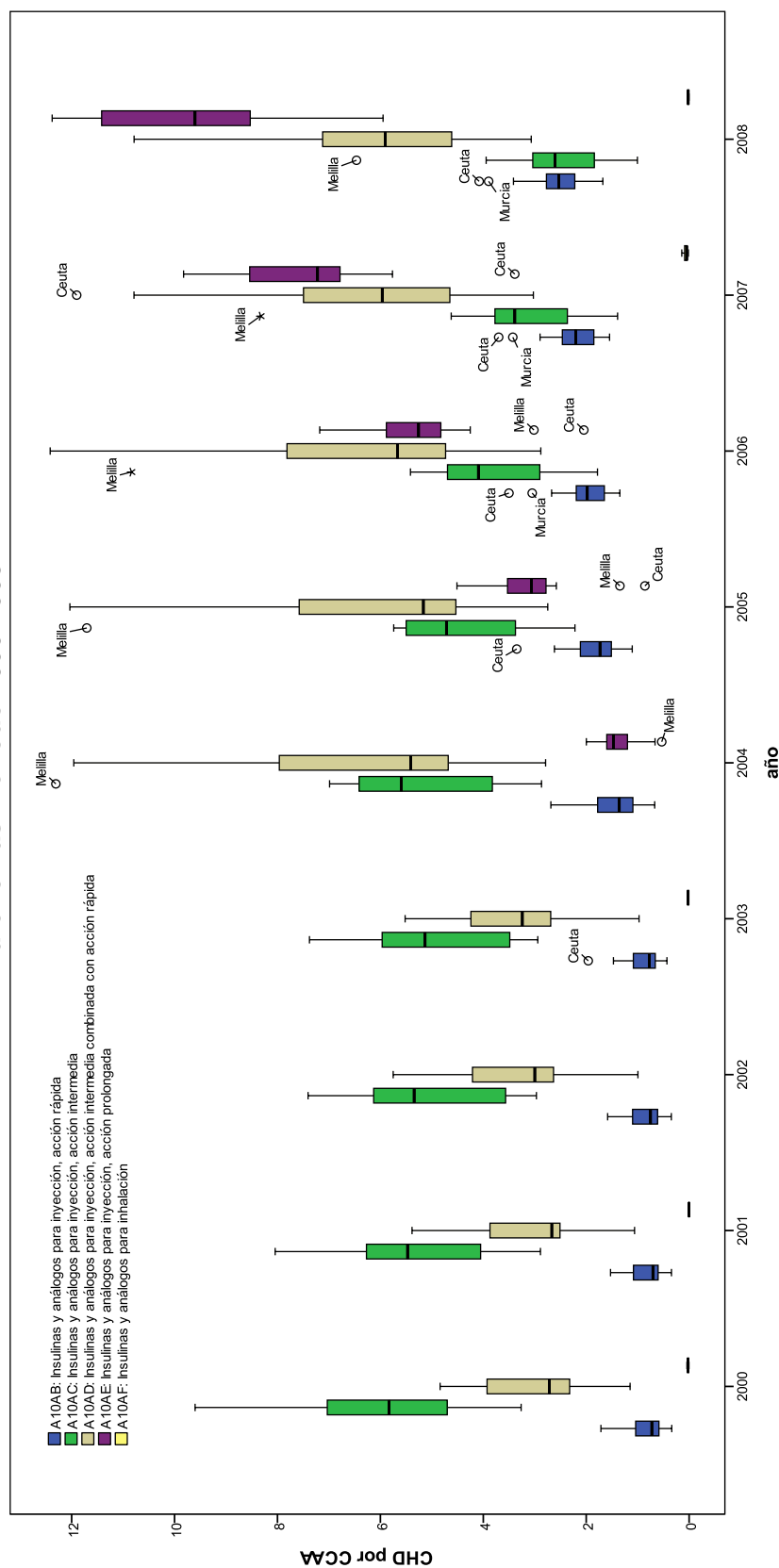
INSULINAS

En el Gráfico 57, se observa una variabilidad muy diferente entre subgrupos químicos. Así, las insulinas de acción rápida experimentan las menores dispersiones, siendo muy reducidas cuando su gasto era constante y con asimetría positiva, y relativamente bajas a partir del crecimiento de su gasto en 2004 -debido a la aparición de Ceuta (2005) y Murcia (2006) como valores atípicos por arriba, hasta el final del periodo-.

Las insulinas de acción intermedia evolucionan desde la mayor dispersión observable al principio del periodo hasta la segunda menor -tras las insulinas rápidas- al término del mismo. Además, en este proceso se pierde la simetría que pasa a asimetría negativa, y se presenta como valor atípico Melilla desde 2004 en adelante.

Respecto a las insulinas de acción bifásica, su dispersión varía según su gasto con un ligero aumento al principio del periodo y un crecimiento fuerte en 2004 manteniendo una dispersión casi constante hasta el final. En cambio se ve una gran evolución desde la asimetría negativa hasta tener la dispersión más simétrica al final del periodo. Las insulinas de acción prolongada presentan valores muy bajos hasta 2004, caracterizándose desde entonces por un crecimiento de gasto y, de manera significativa, de variabilidad del mismo. Esta última se debe, en parte, al bajo gasto en estas insulinas por parte de Ceuta (2005-2006) y Melilla (2006-2007), que generan asimetría negativa al incluirse en la dispersión en 2008. El gasto en insulina inhalada es prácticamente inapreciable (Anexo 3. 20).

Gráfico 57. Variabilidad en el coste de subgrupos químicos de Insulinas (CHD) entre Comunidades Autónomas. Periodo 2000-2008.



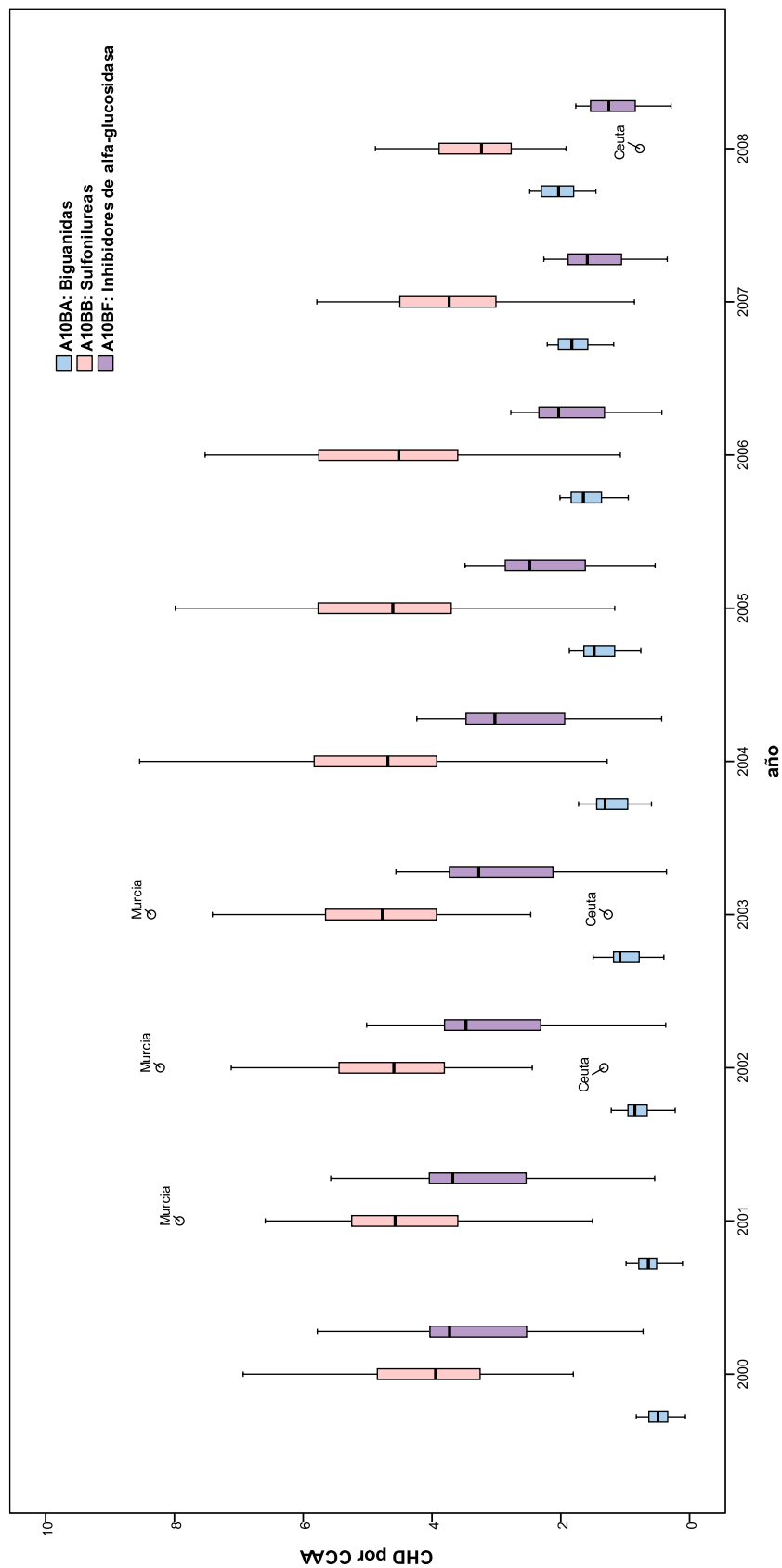
AHOs (I)

En el Gráfico 58, se consideran los tres subgrupos químicos pertenecientes a AHOs de mayor importancia en el gasto al principio del periodo. Las biguanidas son las que presentan un perfil modélico en variabilidad reducida y simetría, mantienen además dichas características según se incrementaba su gasto durante el periodo. Sólo experimentan una mayor variabilidad entre aquellas CC.AA. con menores costes en biguanidas para los años 2003 y 2004.

Por el contrario las sulfonilureas, presentan una gran dispersión -remarcada por Murcia como valor atípico entre 2001 y 2003 por arriba, y Ceuta en 2008 por abajo-, lo que hace fluctuar su simetría especialmente cuando comienza a disminuir su gasto en 2004 (Anexo 3. 20).

Los inhibidores de alfa-glucosidasa, se caracterizan por una dispersión similar a sulfonilureas, pero una persistente asimetría negativa durante todo el periodo junto al descenso continuo de su gasto.

Gráfico 58. Variabilidad en el coste de subgrupos químicos de AHOs –Biguanidas y Sulfonilureas- (CHD) entre Comunidades Autónomas. Periodo 2000-2008.



AHOs (II)

En el Gráfico 59, se representan los restantes subgrupos químicos de AHOs, con presencia al final del periodo, ya que la mayoría de ellos se han incorporado a la terapéutica durante el periodo de estudio (Anexo 3. 20).

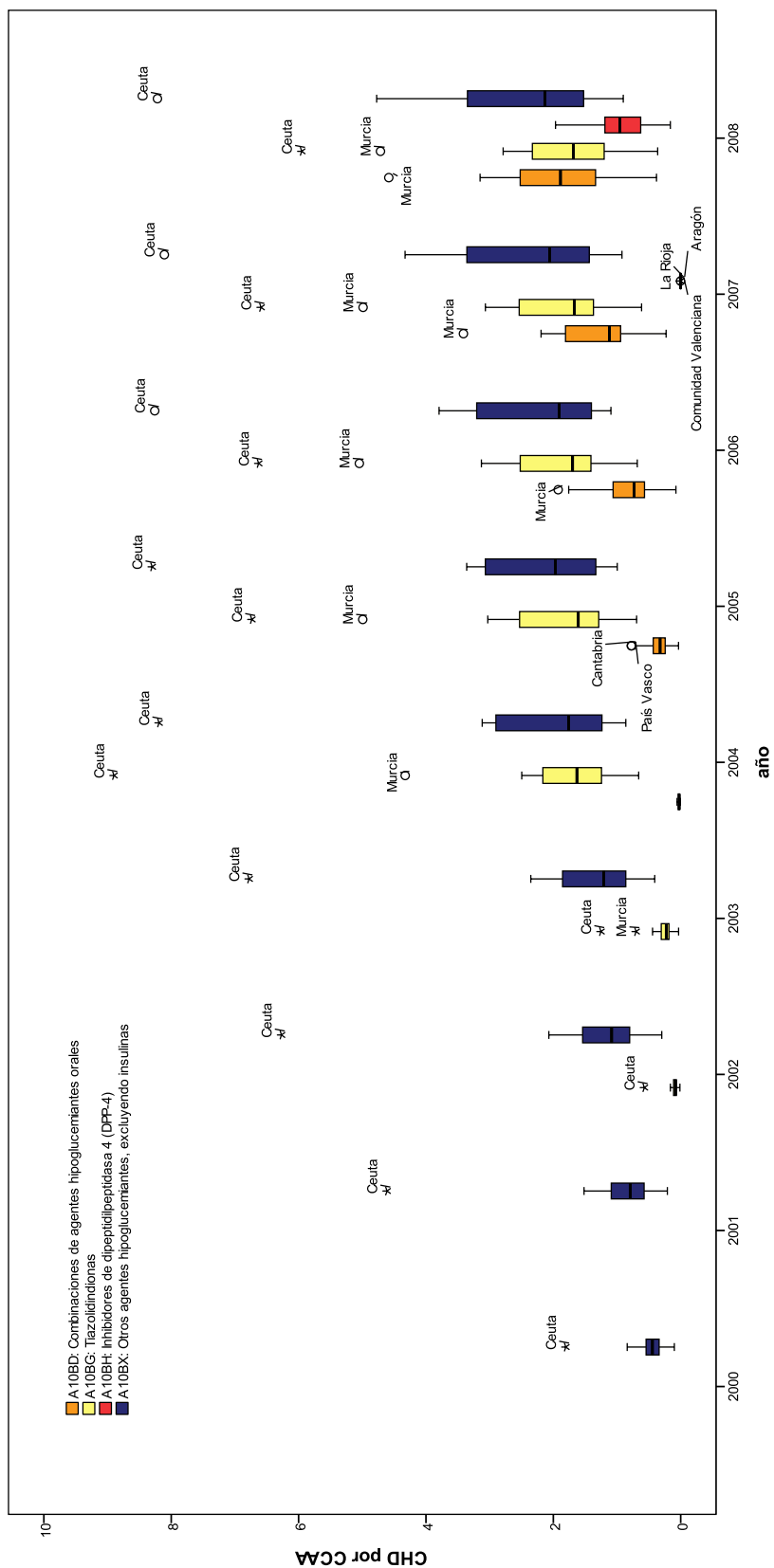
En general, las dispersiones de los grupos aumentan con el crecimiento del gasto observándose, a su vez, valores más parecidos entre las CC.AA. con menores costes. La presencia de valores fuertemente atípicos es una característica del periodo. Este es el caso de Ceuta que incrementa su gasto desde 2004 en Otros agentes hipoglucemiantes aunque la dispersión del grupo sigue aumentando paralelamente a su influencia en los últimos años.

En el caso de las Tiazolidindionas, Ceuta y Murcia presentan un gasto atípicamente superior desde 2003 –agudizándose para Ceuta desde 2004-, aunque se observa un descenso proporcionado del gasto en todas las CC.AA. en 2008.

Es destacable la evolución del grupo ‘Combinaciones de AHOs’ con gastos muy elevados en Cantabria y País Vasco en 2005 y en Murcia desde 2006, aunque alcanzan un equilibrio al final del periodo.

Los inhibidores de DPP-4 presentan una variabilidad obvia en su primer año de comercialización -2007- que alcanza rápidamente una dispersión moderada sin valores atípicos en el último año.

Gráfico 59. Variabilidad en el coste de subgrupos químicos minoritarios de AHOs (CHD) entre Comunidades Autónomas. Periodo 2000-2008.



5.3.5. Coste diario del tratamiento farmacológico de Diabetes Mellitus en España.

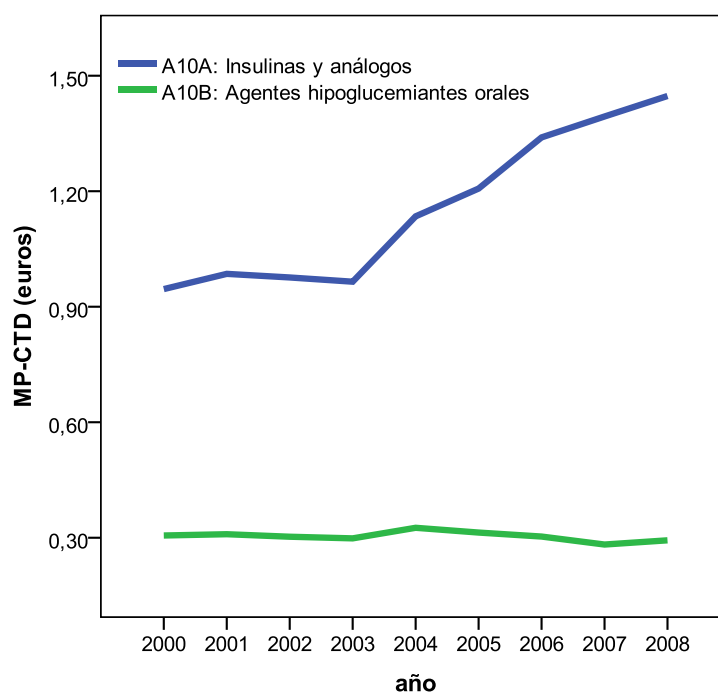
SUBGRUPOS FARMACOLÓGICOS

La Media Ponderada del Coste Tratamiento Día (MP-CTD) es muy diferente según se trate de Insulinas o de AHOs, así como sus evoluciones correspondientes, tal y como muestra el Gráfico 60 (Anexo 3. 21).

En el caso de las insulinas, su MP-CTD se incrementa un 53% alcanzando 1,45€ en 2008, aunque fluctuó descendiendo durante 2001-2003 y aumentando fuertemente en 2004.

En el caso de los AHOs, la MP-CTD desciende un 4,1% hasta los 0,29€ experimentando más fluctuaciones que las insulinas -aunque de menor magnitud-: la mayor subida se produce en 2004 (0,33€), y los mayores descensos en 2003 (0,30€) y 2007 (0,28€).

Gráfico 60. Evolución de la Media Ponderada de Coste Tratamiento Día (MP-CTD) en Diabetes Mellitus tratada farmacológicamente durante el periodo 2000-2008



La MP-CTD de Insulinas según la C.A. (Gráfico 61), aumenta más de un 55% en Navarra, Castilla-León, Aragón, Extremadura y Galicia a lo largo del periodo; llegando a situarse por encima del valor nacional en 2008 (1,52€ en Navarra, 1,48€ en Aragón y Galicia, y 1,46€ en Castilla-León y Extremadura).

En cambio, Ceuta, Melilla, y Cantabria, con costes superiores al nacional en el año 2000 (0,95€), no alcanzan un 50% de crecimiento durante estos años y quedan por debajo de la media de España al final del periodo (1,37€, 1,40€ y 1,45€, respectivamente). Ninguna C.A. presenta descensos de MP-CTD de insulinas durante estos años (Anexo 3. 25).

La mayoría de CC.AA. -12 de 19- reducen la MP-CTD de AHOs durante el periodo (Gráfico 62). Melilla es la que más desciende (-41,2%) quedando en 0,17€ en 2008; e incluso, Baleares -con la menor media en 2000 (0,26€)- decrece un 4,65%. A su vez, dicho descenso sitúa a Asturias (-21,5%) y Canarias (-8,3%) por debajo del valor nacional en 2008 (0,29€), situación contraria a la de los primeros años.

Destaca el fuerte aumento del coste de AHOs en Ceuta (87,6%), llegando a 0,50€ en 2008. Las otras CC.AA. que experimentan incrementos de MP-CTD de AHOs son Aragón (15,2%), Comunidad Valenciana (4,9%), País Vasco (12,8%), Cantabria (19,8%), Castilla-la Mancha (4,9%) y Murcia (21,8%); las cuatro últimas con costes superiores a la media de España para el último año (Anexo 3. 26).

En general, para el 2008, el coste del tratamiento diario con AHOs oscila entre 0,24-0,37€ según la C.A.; las Ciudades Autónomas quedan alejadas, Melilla en costes inferiores y Ceuta en superiores.

Gráfico 61. Media Ponderada de Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de Insulinas según la CC.AA. para los años 2000 y 2008. Orden relativo respecto al valor nacional.

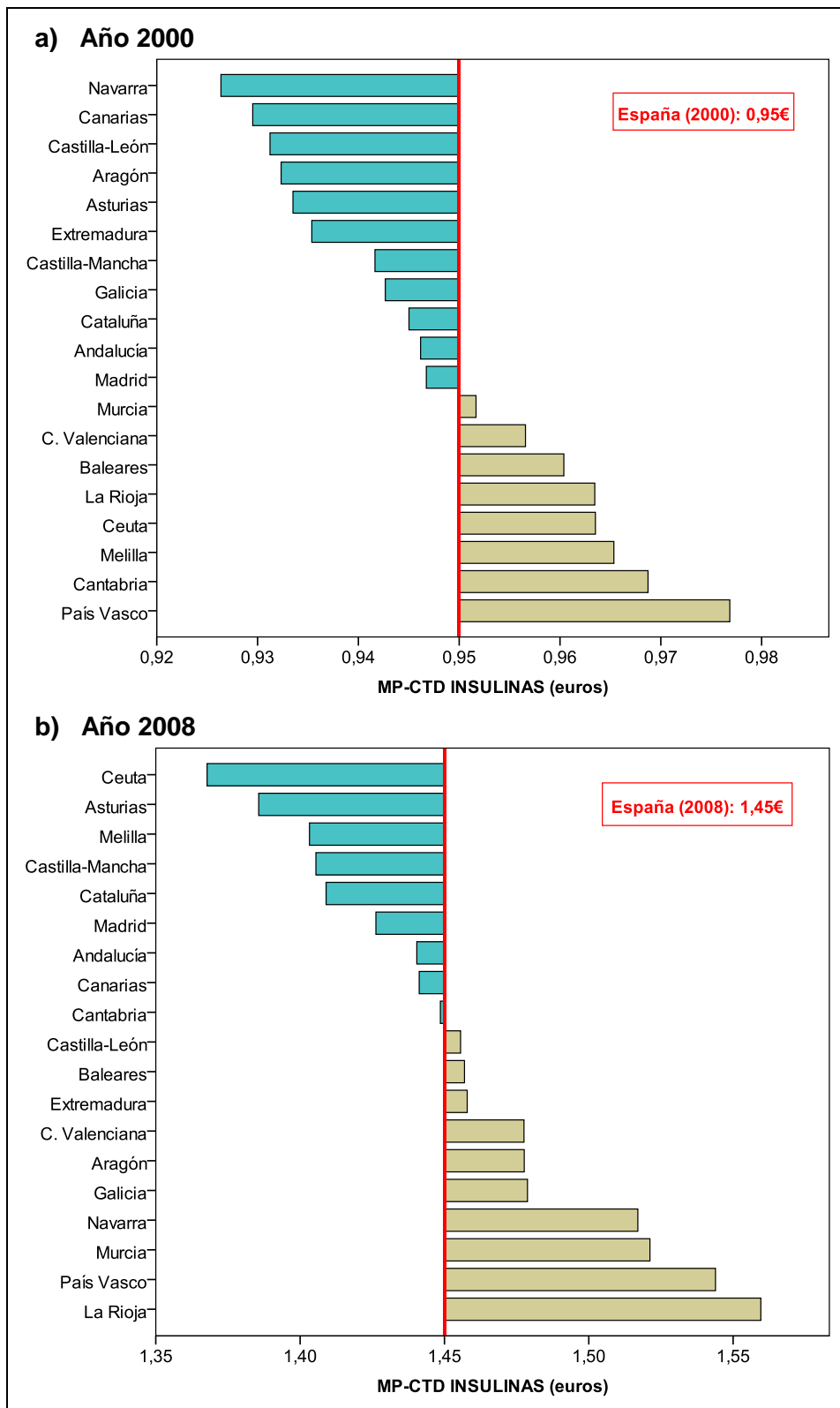
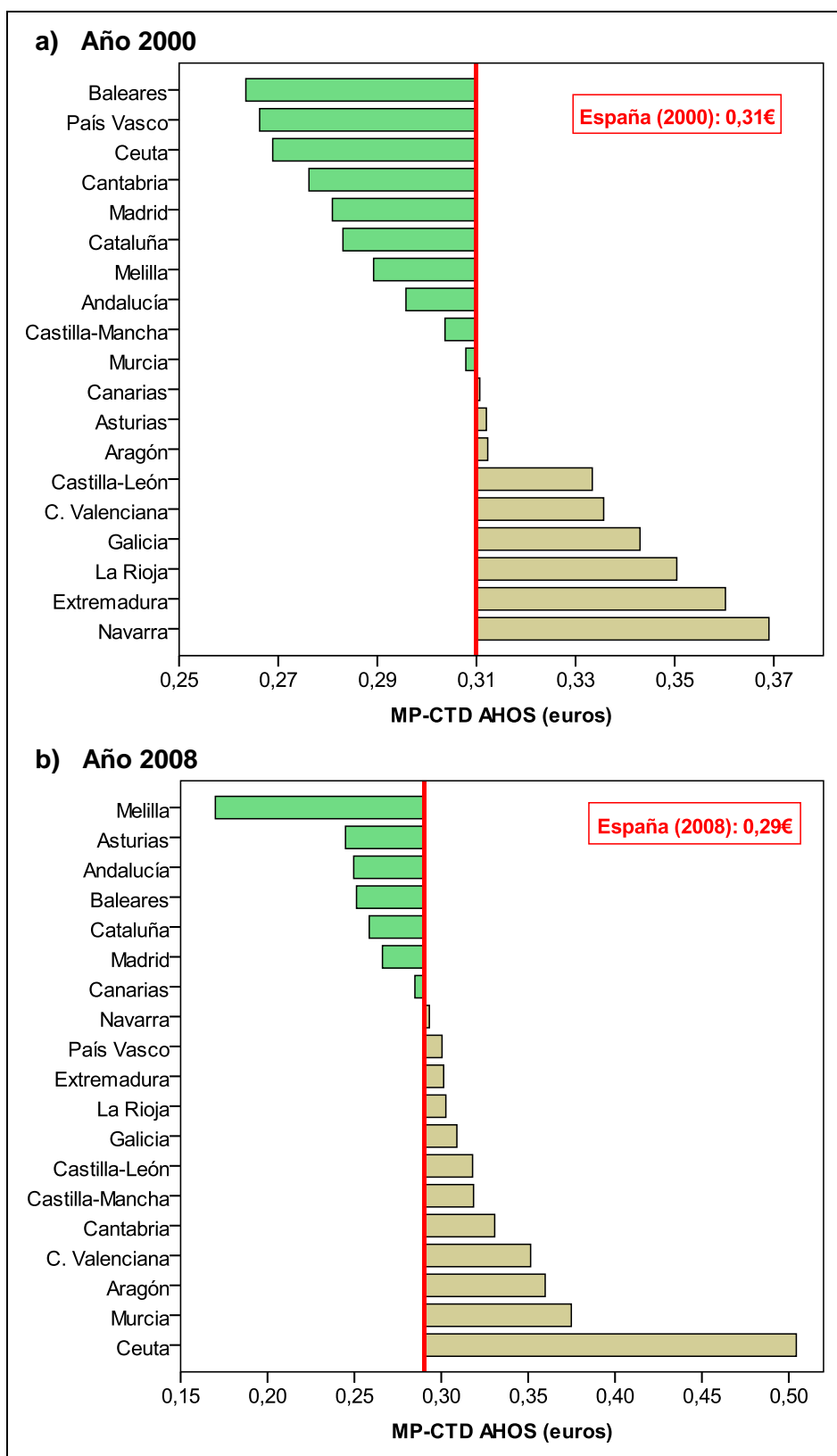


Gráfico 62. Media Ponderada de Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de AHOs según la CC.AA. para los años 2000 y 2008. Orden relativo respecto al valor nacional.



SUBGRUPOS QUÍMICOS

Según se observa en las Tablas 40 y 41, los costes de aquellos subgrupos químicos presentes durante todo el periodo, aumentaron en Insulinas mientras que descendieron en AHOs.

El coste de insulina de acción rápida es el que más se incrementa (23,9%), seguido del de insulina de acción bifásica (23,5%) (Tabla 30). La insulina de acción prolongada tiene una evolución discontinua, con costes elevados desde 2003 hasta el final del periodo (2,60€-2,06€) (Anexo 3. 22). Las MP-CTD de insulina inhalada, durante los dos años de presencia en el mercado de este principio activo, son las mayores del periodo.

Tabla 30. Evolución de Media Ponderada de Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de subgrupos químicos de Insulinas en España durante el periodo 2000-2008.

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) periodo
A10AB	0,95	1,01	1,00	0,99	1,14	1,23	1,20	1,17	1,18	23,86
A10AC	0,93	0,98	0,98	0,97	0,96	0,94	1,02	1,02	1,01	9,46
A10AD	0,99	0,98	0,96	0,95	1,17	1,17	1,25	1,23	1,22	23,54
A10AE	0,71	0,72		2,60	2,48	2,31	2,19	2,09	2,06	*
A10AF								9,04	7,94	*

*no se calcula debido a la ausencia de, al menos, un MP-CTD durante el periodo 2000-2008.

La C.A. que presenta más frecuentemente las mayores MP-CTD a lo largo del periodo es Ceuta -especialmente para insulina bifásica de 2001 a 2003, e insulina prolongada de 2004 a 2006-. La segunda en frecuencia es Melilla, que sustituye a Ceuta en bifásicas a partir de 2004 y en prolongadas a partir de 2007 (Anexo 3. 27). Las CC.AA. que presentan más veces las menores MP-CTD son Asturias -para insulina prolongada de 2004 a 2008, e insulina inhalada en 2007 y 2008-; y Cantabria -para intermedias y bifásicas de 2001 a 2003-.

Respecto a los AHOs (Tabla 31), la MP-CTD de ‘Otros Agentes Hipoglucemiantes’ es la que más disminuye (38,6%), seguida de la de Inhibidores de alfa-glucosidasa (28,8%). Los costes de sulfonilureas y biguanidas se reducen en menor proporción, al ser ya bajos al inicio del periodo. De hecho, las biguanidas alcanzan en 2008 el menor coste del periodo (0,12€). Los subgrupos químicos nuevos presentan, desde su inclusión, MP-CTDs por encima de 1€, recayendo el mayor valor del periodo en el año de inclusión de Tiazolidindionas (2,79€ en 2002). Tanto este grupo como los Inhibidores de DPP-4 descienden su coste al avanzar el periodo, frente a las Combinaciones de AHOs que aumentan su MP-CTD hasta 1,75€ (Anexo 3. 22).

Tabla 31. Evolución de Media Ponderada de Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de subgrupos químicos de AHOs en España durante el periodo 2000-2008.

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) periodo
A10BA	0,16	0,16	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	-26,71
A10BB	0,20	0,20	0,20	0,20	0,21	0,20	0,20	0,17	0,16	-18,16
A10BD					1,03	1,08	1,44	1,64	1,75	*
A10BF	1,03	1,00	0,96	0,94	0,91	0,84	0,79	0,75	0,74	-28,72
A10BG			2,79	2,72	2,49	2,26	2,07	1,98	1,97	*
A10BH								2,03	2,00	*
A10BX	1,03	1,15	1,19	1,23	0,80	0,73	0,68	0,64	0,63	-38,57

*no se calcula debido a la ausencia de, al menos, un MP-CTD durante el periodo 2000-2008.

Las CC.AA. que presentan con más frecuencia las mayores MP-CTD a lo largo del periodo fueron Ceuta –en especial para tiazolidindionas de 2004 a 2006-; y Melilla –para inhibidores de alfa-glucosidasa de 2004 a 2008-. Por el contrario, las CC.AA. que más veces presentaron las menores MP-CTD fueron Ceuta -para sulfonilureas desde 2000 a 2008, y combinaciones de AHOs de 2005 a 2008-; y Navarra -para Inhibidores de alfa-glucosidasa de 2000 a 2005- (Anexo 3. 27).

PRINCIPIOS ACTIVOS

Realizando un análisis más detallado del CTD de los principios activos de Insulinas (Tabla 32), observamos que los valores más altos de cada subgrupo químico se presentan al inicio de la comercialización de los nuevos análogos. Este es el caso de insulina aspart -1,50€ en 2004-, lispro-protamina y su combinación bifásica –ambas 1,70€ en 2000-, glargina -2,60€ en 2003- y la insulina inhalada -9,04€ en 2007- siendo este último el mayor CTD del periodo. En cambio, los CTD más bajos por grupo se localizan para insulina regular -0,84€ en 2003- y su combinación con insulina isofánica -0,91€ en 2005-, insulina zinc porcina+bovina -0,54€ en 2001-, insulina prolongada zinc 90% -0,60€ en 2007 y 2008-, e insulina inhalada -7,94€ en 2008-.

Entre los principios activos no novedosos -comercializados antes del 2000-, y presentes durante todo el periodo de estudio, el análogo lispro reduce su CTD tanto en la formulación de acción rápida (-12,1%), como en las formulaciones de acción intermedia y bifásica (ambas -23,4%). En cambio se observan incrementos en el CTD de insulina regular (11,2%), isofánica (7,6%) y regular+isofánica (5,6%) (Anexo 3. 23).

La Comunidad que más veces presenta los mayores CTD a lo largo del periodo es Ceuta -especialmente para insulina lispro desde 2001 a 2006-. A su vez, las CC.AA. entre las que hubo mayor frecuencia de los CTD más bajos son Melilla y Navarra, ambas para insulina regular+isofánica entre 2004 y 2008; y también en Navarra para insulina lispro entre 2000-2003 y en 2007 (Anexo 3. 28).

Tabla 32. Evolución del CTD de principios activos de Insulinas en España durante el periodo 2000-2008.

Principio activo		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) periodo
A10AB	regular, normal o soluble (humana)	0,88	0,90	0,86	0,84	0,87	1,01	0,99	0,97	0,97	11,16
	lispro	1,35	1,35	1,38	1,36	1,38	1,30	1,24	1,20	1,19	-12,13
	aspart	1,50	1,39	1,30	1,25	1,23	*
	glulisina	1,27	1,25	*
A10AC	isofánica (humana)	0,93	0,98	0,98	0,97	0,95	0,94	1,01	1,01	1,00	7,64
	lispro protamina	1,70	1,65	1,59	1,55	1,60	1,46	1,38	1,32	1,30	-23,43
	zinc 70% (humana)	0,73	0,73	0,66	.	0,72	0,67	0,64	0,60	0,60	*
	zinc porcina y bovina	0,56	0,54	*
A10AD	regular + isofánica (humana)	0,97	0,98	0,96	0,95	0,93	0,91	1,01	1,03	1,02	5,56
	lispro + lispro protamina	1,70	1,65	1,59	1,55	1,60	1,47	1,38	1,32	1,30	-23,43
	aspart + aspart protamina	1,56	1,44	1,35	1,29	1,28	*
A10AE	prolongada zinc 90% (humana)	0,71	0,72	.	0,65	0,71	0,67	0,64	0,60	0,60	*
	glargina	.	.	.	2,60	2,52	2,31	2,18	2,08	2,05	*
	detemir	2,30	2,22	2,12	2,09	*
A10AF	humana por inhalación	9,04	7,94	*

*no se calcula debido a la ausencia de, al menos, un CTD durante el periodo 2000-2008.

En relación a los distintos AHOs (Tabla 33 y Anexo 3. 24) -a diferencia de las insulinas-, los mayores CTD por subgrupo químico no están asociados a inicios de comercialización. Este es el caso de metformina (1982), miglitol (1986) y gliclazida (1973) con un CTD de 0,17€ y 0,33€ en el 2000, y 0,36€ en 2008, respectivamente. Pioglitazona con 2,79€ en su primer año de comercialización (2002) sería la excepción. La evolución del CTD de Metformina+sitagliptina, metformina+vildagliptina, vildagliptina y exenatida, presentes sólo en 2008 y con los mayores CTD de sus subgrupos, será objeto de evaluación en futuros estudios.

Los menores CTD por subgrupo químico se localizan en buformina (0,09€ de 2005 a 2008); glibenclamida y glisentida (ambas con 0,08€ en 2007 y 2008) con el menor CTD del periodo; miglitol (0,73€ en 2008); rosiglitazona (1,84€ en 2008); sitagliptina (2€ en 2008); goma guar (0,27 € en 2007); y metformina+rosiglitazona (1,03€ en 2004). Esta última combinación, junto con rosiglitazona+glimepirida son las únicas inclusiones que aumentan su CTD con el avance del periodo (ver Anexo 3. 24).

Todos aquellos principios activos con inicio de comercialización anterior al 2000, reducen su CTD -exceptuando gliclazida (62,9%) y goma guar (116,2%)-. Destacan los descensos de CTD de repaglinida (-58,3%) y glimepirida (-55,97%) que pueden deberse a un aumento de su uso, no a una reducción en el coste del principio activo.

Respecto a los datos autonómicos, las CC.AA. que presentan más frecuentemente los mayores CTD, son Ceuta -para acarbosa de 2000 a 2008, exceptuando 2003-; y Cataluña para glibenclamida a partir del 2001. A su vez, las CC.AA. que presentaron más veces los CTD menores son Melilla para glimepirida de 2000 a 2005-; y Ceuta -para goma guar entre 2000-2006, exceptuando 2002- (Anexo 3. 28).

Tabla 33. Evolución del CTD de principios activos de AHOs en España durante el periodo 2000-2008.

ATC5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) periodo
A10BA	metformina	0,17	0,16	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	-28,49
	buformina	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	-22,40
A10BB	glibenclamida	0,12	0,11	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	-33,64
	clorpropamida	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,11	0,11	-0,26
	tolbutamida	0,18	0,17	0,18	0,16	0,16	0,18	.	.	.	*
	glipizida	0,15	0,15	0,14	0,14	0,13	0,12	0,12	0,11	0,10	-36,39
	gliquidona	0,21	0,20	0,19	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	-28,06
	gliclazida	0,22	0,22	0,21	0,21	0,24	0,28	0,31	0,34	0,36	62,94
	glimepirida	0,33	0,32	0,31	0,30	0,29	0,27	0,25	0,17	0,15	-55,97
	glisentida	0,11	0,11	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	-27,98
A10BD	metformina + rosiglitazona	1,03	1,08	1,44	1,62	1,66	*
	rosiglitazona + glimepirida	1,77	1,78	*
	pioglitazona + metformina	2,14	*
	metformina + sitagliptina	2,19	*
	metformina + vildagliptina	2,19	*
A10BF	acarbosea	1,03	1,00	0,96	0,94	0,91	0,84	0,79	0,75	0,74	-28,35
	miglitol	1,05	1,01	0,97	0,94	0,90	0,83	0,78	0,74	0,73	-30,46
A10BG	rosiglitazona	2,38	2,08	1,96	1,86	1,84	*
	pioglitazona	.	.	2,79	2,72	2,62	2,44	2,18	2,07	2,05	*
A10BH	sitagliptina	2,03	2,00	*
	vildagliptina	2,13	*
A10BX	goma guar	0,36	0,35	0,33	0,35	0,32	0,30	0,28	0,27	0,78	116,18
	repaglinida	1,50	1,37	1,30	1,24	0,81	0,73	0,68	0,65	0,63	-58,27
	nateglinida	.	.	1,74	1,64	1,55	1,42	1,32	1,27	1,23	*
	exenatida	4,29	*

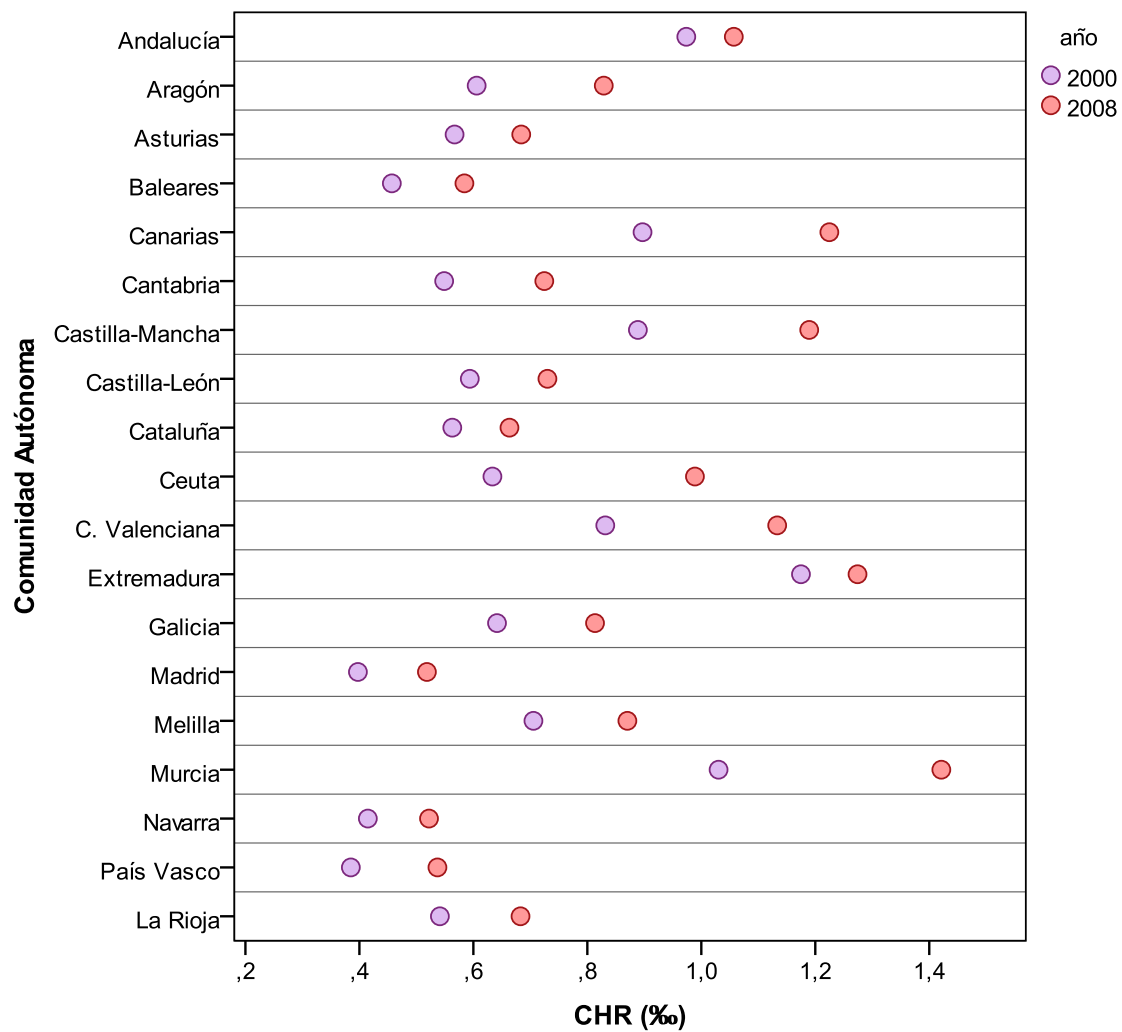
*no se calcula debido a la ausencia de, al menos, un CTD durante el periodo 2000-2008.

5.3.6. Coste de Antidiabéticos según Renta Per Cápita. Comparación entre CC.AA.

Es interesante conocer el gasto constante en Antidiabéticos por habitante de cada C.A. y su relación con la renta per cápita (RPC), valor al que denominamos CHR (Coste por Habitante y RPC, ‰), como ya se explicó en Material y Métodos. Así, analizando el Gráfico 63, se distinguen los mayores aumentos de CHR respecto al inicio del periodo en Ceuta, País Vasco, Murcia y Comunidad Valenciana (57,1%, 38,5%, 37,9% y 36,1% respectivamente). En el otro extremo, con escaso aumento respecto al inicio, se encuentran Andalucía y Extremadura con un CHR muy elevado al inicio del periodo (0,97 y 1,17, respectivamente).

Si se analizan las diferencias entre CC.AA., hubo un mayor gasto relativo en Antidiabéticos tanto al principio como al final del periodo en Extremadura (1,17 y 1,27) y Murcia (1,03 y 1,42). En cambio, las Comunidades con menor gasto relativo fueron País Vasco (0,39) y Madrid (0,40) en el año 2000, y también Madrid junto con Navarra (ambos con 0,52) en 2008 (Anexo 3. 29).

Gráfico 63. Evolución del coste constante corregido por renta per cápita (coste/RPC/1.000hab) según la Comunidad Autónoma



5.3.7. Análisis de minimización de costes en la prescripción de Antidiabéticos en España. Periodo 2000-2008.

Si durante el periodo de estudio se hubiesen dispensado las especialidades disponibles con menor precio por envase en cada momento, se habría ahorrado 103 millones de euros en insulinas y 131 millones de euros en AHOs (Tabla 34). El año en el que se habría conseguido más ahorro -25 millones en insulinas y 23 millones de euros en AHOs- sería el 2006. El mejor ajuste en el gasto se observa para Insulinas en los años 2007 y 2008, donde el ahorro potencial no supera el 2%.

Tabla 34. Análisis de minimización de costes de Insulinas y AHOs, 2000-2008

INSULINAS (millones de € constantes)					AHOs (millones de € constantes)				
año	gasto constante	gasto minimizado	diferencia	ahorro (%)	año	gasto constante	gasto minimizado	diferencia	ahorro (%)
2000	149,0	144,5	4,5	3,0	2000	127,3	111,2	16,1	12,7
2001	142,9	136,7	6,1	4,3	2001	143,0	127,4	15,7	10,9
2002	146,0	136,8	9,2	6,3	2002	153,7	139,3	14,4	9,4
2003	148,3	137,3	11,1	7,5	2003	163,5	153,7	9,8	6,0
2004	233,7	216,7	17,0	7,3	2004	198,4	189,1	9,2	4,7
2005	256,1	238,8	17,3	6,7	2005	202,5	192,0	10,5	5,2
2006	295,3	270,4	24,8	8,4	2006	208,6	185,9	22,7	10,9
2007	326,0	319,6	6,4	2,0	2007	204,5	185,0	19,6	9,6
2008	359,7	353,2	6,4	1,8	2008	225,8	212,6	13,1	5,8
TOTAL	2.056,8	1.954,1	102,7	5,0	TOTAL	1.627,3	1.496,2	131,1	8,1
MEDIA	228,5	217,1	11,4	5,2	MEDIA	180,8	166,2	14,6	8,3

Considerando el porcentaje atribuible (Tabla 35), las insulinas habrían generado más ahorro en los años intermedios del periodo (2004-2005). Respecto al resto de años, un gasto minimizado de AHOs habría sido el responsable de más del 75% del ahorro calculado para 2000 y 2007. El ahorro total en fármacos antidiabéticos para España en el periodo 2000-2008 habría sido de **234 millones de euros**

constantes. Los principios activos para los que hemos obtenido un ahorro potencial destacable se recogen en el Anexo 3. 30.

Tabla 35. Análisis minimizado de costes de Antidiabéticos, 2000-2008. Ahorros atribuibles a Insulinas y AHOs.

año	gasto constante (millones €)	gasto minimizado (millones €)	diferencia (millones €)	AHORRO (%)	ahorro atribuible a insulinas (%)	ahorro atribuible a AHOs (%)
2000	276,3	255,7	20,6	7,5	21,7	78,3
2001	285,9	264,1	21,8	7,6	28,2	71,8
2002	299,7	276,0	23,7	7,9	39,0	61,0
2003	311,8	291,0	20,8	6,7	53,1	46,9
2004	432,1	405,8	26,3	6,1	64,8	35,2
2005	458,6	430,9	27,8	6,1	62,2	37,8
2006	503,8	456,4	47,5	9,4	52,2	47,8
2007	530,5	504,6	25,9	4,9	24,5	75,5
2008	585,4	565,9	19,5	3,3	32,8	67,2
TOTAL	3.684,1	3.450,3	233,8	6,3	43,9	56,1
MEDIA	409,3	383,4	26,0	6,6	42,1	57,9

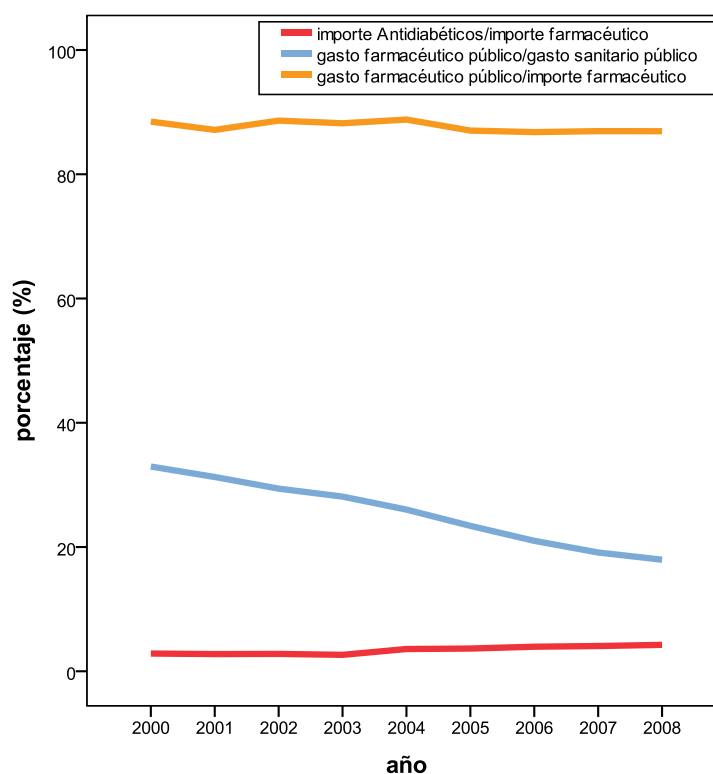
5.3.8. Análisis del gasto en Antidiabéticos respecto al gasto farmacéutico público

Hemos obtenido datos de interés sobre la participación del gasto en Antidiabéticos (que en este caso denominamos ‘importe en Antidiabéticos’ para evitar confusiones) dentro del importe farmacéutico. Estos nos permiten analizar su evolución respecto al gasto farmacéutico público (Gráfico 64).

Considerando nuestros resultados de gasto, el 3,5% del importe farmacéutico durante los años de estudio se debió a Antidiabéticos (3.700 millones de euros), Este porcentaje tiene un crecimiento progresivo desde el año 2003 y alcanza el 4,3% en el último año. Por otro lado, el aumento relevante en el importe farmacéutico -9,8% entre

2002 y 2003-, no es extensible al incremento en el gasto en antidiabéticos observado en nuestro estudio - 38,6% entre 2003 y 2004- (Anexo 3. 31).

Gráfico 64. Importe en Antidiabéticos, importe farmacéutico y gasto farmacéutico público. Evolución de porcentajes atribuibles, 2000-2008



Durante el periodo, el importe farmacéutico financiado a través de gasto farmacéutico público desciende del 88,5% al 86,9%; y a su vez, éste último también decrece de un 33% a un 18% (Anexo 3. 32).

Entre los años 2000 y 2008, el importe farmacéutico relativo a Antidiabéticos aumenta (1,4%), mientras que la financiación farmacéutica disminuye (-1,6%); es decir, el importe no financiado de Antidiabéticos ha aumentado alrededor del 3%.

5.3.9. Estimación de los costes directos de la DM en España

A partir de nuestros resultados, el coste sanitario en DM en nuestro país se estima en 5.400 millones de euros para 2008 (Tabla 36). Tanto este como el coste de atención a pacientes diabéticos aumentan su porcentaje atribuible respecto al gasto sanitario durante el periodo. El gasto sanitario atribuible al tratamiento de la DM aumenta en la misma proporción que la prevalencia de la enfermedad (ambos 2 puntos porcentuales), mientras que el atribuible a la atención a pacientes diabéticos ha aumentado el doble (3,9 puntos porcentuales) que la prevalencia. Es decir, el gasto del tratamiento de la DM propiamente dicho y sus complicaciones no ha variado pero ha aumentado de manera importante el gasto de la atención sanitaria a los pacientes diabéticos.

Tabla 36. Estimación de los costes directos de la Diabetes en España, 2000-2008. Gasto sanitario atribuible a los costes directos.

año	gasto sanitario (millones €)	Prevalencia estimada de DM (%)	Coste sanitario de DM -C _{DM} - (millones €)	Coste de atención a pacientes diabéticos -C _{atD} - (millones €)	C _{DM} /gasto sanitario (%)	C _{atD} /gasto sanitario (%)
2000	44048,8	3,9	1645,3	3290,5	3,7	7,5
2001	47449,9	4,1	1846,9	3693,8	3,9	7,8
2002	50973,5	4,3	2106,2	4212,4	4,1	8,3
2003	61956,6	4,5	2668,0	5336,0	4,3	8,6
2004	66995,9	5,2	3293,4	6586,8	4,9	9,8
2005	72930,3	5,3	3690,5	7381,0	5,1	10,1
2006	79301,9	5,6	4184,1	8368,1	5,3	10,6
2007	86043,5	5,8	4724,6	9449,3	5,5	11,0
2008	94141,3	6,0	5362,3	10724,5	5,7	11,4

Es interesante conocer qué costes produce un paciente diabético en España, tanto por su tratamiento de DM y sus complicaciones como por su atención sanitaria integral (Tabla 37). El gasto en DM por paciente diabético era de 1.046 €/año en el 2000 y de 1922 €/año en 2008. A su vez, vemos que el gasto en atención sanitaria de

un paciente diabético en España –ajustado según la inflación-, ha aumentado un 44,2% durante el periodo. Estos datos, junto al incremento paralelo de la prevalencia de DM, derivan en una participación cada vez mayor de la condición diabética en el gasto sanitario con el paso del tiempo.

Tabla 37. Estimación de los costes directos de la Diabetes por paciente diabético en España, 2000-2008.

año	millones de diabéticos (España)	C _{DM} /paciente diabético (€ corrientes)	C _{atD} /paciente diabético (€ corrientes)	C _{DM} /paciente diabético (€ constantes)	C _{atD} /paciente diabético (€ constantes)
2000	1,6	1046,5	2092,9	1332,9	2665,8
2001	1,7	1109,7	2219,3	1376,1	2752,3
2002	1,8	1169,1	2338,2	1394,1	2788,2
2003	1,9	1387,9	2775,9	1613,1	3226,1
2004	2,2	1475,5	2951,1	1661,3	3322,5
2005	2,4	1569,5	3138,9	1703,4	3406,8
2006	2,5	1681,1	3362,1	1777,1	3554,2
2007	2,6	1799,7	3599,4	1825,5	3650,9
2008	2,8	1922,4	3844,9	1922,4	3844,9
Δ 2000-2008 (%)		83,7		44,2	

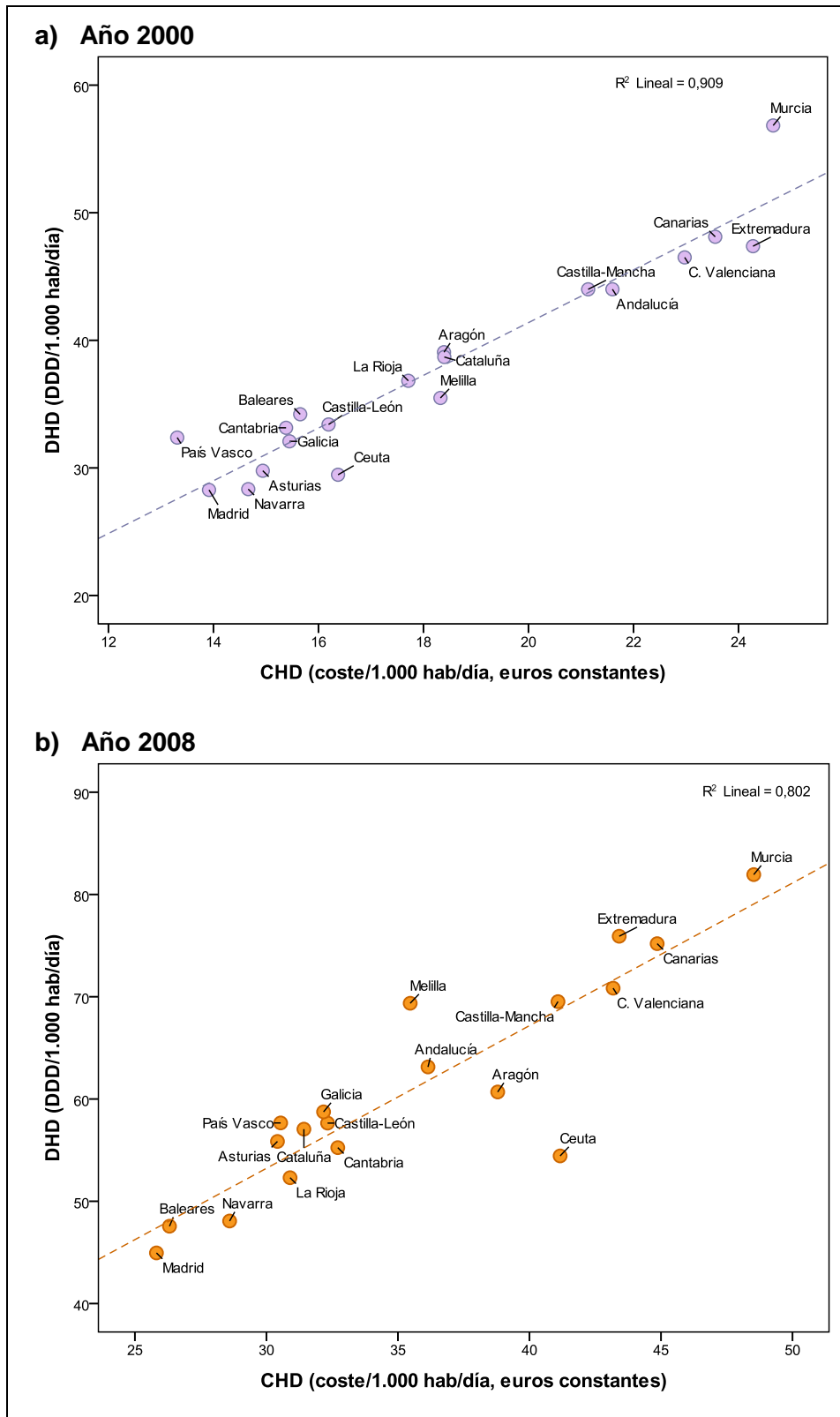
5.4. RELACIÓN USO-COSTE DE ANTIDIABÉTICOS. COMPARACIÓN ENTRE COMUNIDADES AUTÓNOMAS.

En el Gráfico 65, al inicio del periodo se distingue que Murcia presenta el mayor DHD y CHD. Las demás CC.AA. forman dos grupos diferenciados. Por un lado, están aquellas con altos valores para ambos parámetros, entre las que se encuentran – además de Murcia- Andalucía, Canarias, Castilla-la Mancha, Comunidad Valenciana y Extremadura, todas situadas en la mitad sur de España. Por otro lado, se encuentran las CC.AA. del centro y norte de España, que se agrupan en valores bajos de DHD y CHD, confirmándose una tendencia geográfica observable.

Al final del periodo, entre los cambios observados, sobresale el movimiento de Ceuta hacia CHD superiores. En el grupo con valores más altos, se produce un aumento de la dispersión, destacando la evolución de Andalucía hacia menor uso y gasto de Antidiabéticos. En el grupo con valores más bajos, aunque la dispersión sigue siendo reducida, se produce un crecimiento de uso en Melilla, de costes en Aragón y una reducción de ambos parámetros en Cataluña y La Rioja. Esto hace que el patrón norte-sur no se presente tan definido al final del periodo.

En general, se observa un ajuste lineal entre el consumo y coste de Antidiabéticos de las CC.AA. durante el periodo estudiado, aunque con cierta dispersión para el año 2008 ($R^2=0,802$).

Gráfico 65. Comparación de uso (DHD) y gasto (CHD) entre Comunidades Autónomas, años 2000 y 2008.

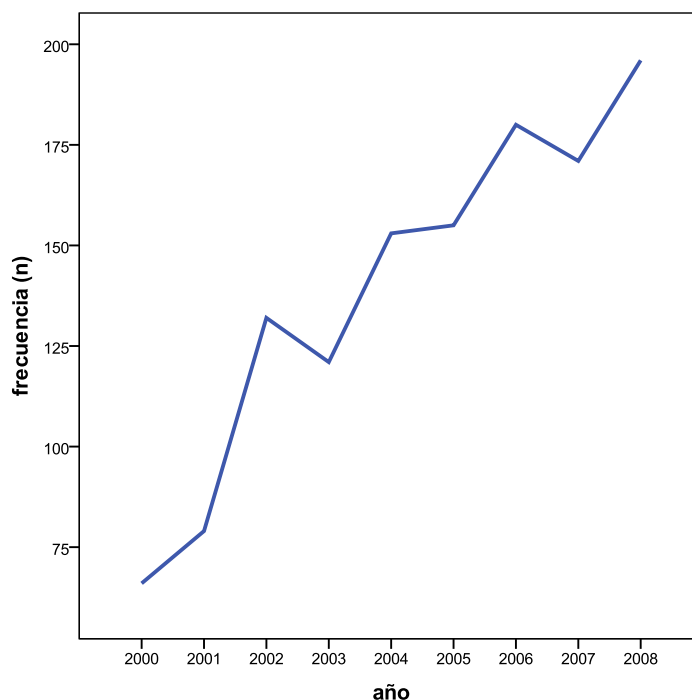


5.5. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUANTITATIVO

5.5.1. Evolución de la notificación. Tasa de notificación

Durante el periodo de estudio se han realizado 1.253 notificaciones de RAs relacionadas con Antidiabéticos (Gráfico 66). Se ha producido un incremento de notificación del 197% entre estos años, observándose una evolución escalonada con picos de notificación -132 notificaciones en 2002 y 180 en 2006-, seguidos de descensos del 8,3% y del 5% en los años sucesivos. En 2008, el número de notificaciones se incrementa fuertemente alcanzando las 196 notificaciones.

Gráfico 66. Evolución del número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008

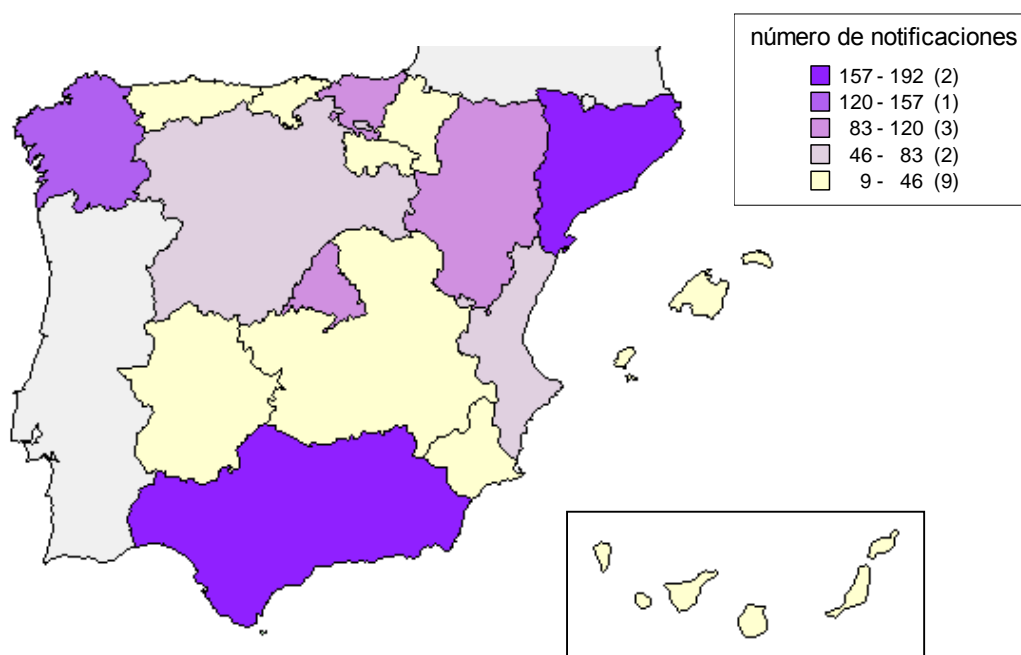


Las **tasas de notificación** (ver Anexo 4. 1), presenta una evolución prácticamente idéntica a la observada para el número de notificaciones de

Antidiabéticos en el Gráfico 66. La tasa de notificación media de sospechas de RA relacionadas con Antidiabéticos para el periodo 2000-2008 ha sido de 3,2 notificaciones/10⁶ habitantes y por año.

Respecto a las CC.AA. (Gráfico 67), Cataluña fue la que más notificaciones recibió (15,3%) seguida de Andalucía (13,3%). Es llamativo que no se registraron notificaciones en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla durante todo el periodo. Respecto a la evolución del resto de Comunidades destaca el incremento de notificación general, ya que en el año 2000 hubo cuatro Comunidades sin ninguna notificación (Asturias, Baleares, Murcia y La Rioja) mientras que en 2008 todas registran alguna notificación (Anexo 4. 2).

Gráfico 67. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos según la Comunidad Autónoma. Periodo 2000-2008.



5.5.2. Características generales de las notificaciones

CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES

En relación con las características de la población recogidas en las notificaciones (Gráfico 68), cabe hacer una serie de consideraciones.

Respecto a la edad (Gráfico 68a) es evidente que los grupos con más notificaciones al principio del periodo eran aquellos entre 65-74 y ≥ 75 años, siendo estos últimos superados por el grupo con 55-64 años en el 2008 (290 notificaciones). La mayor parte de las notificaciones se producen por encima de los 44 años (92,2%). No hay una evolución común, y los tres grupos de mayor edad no coinciden en los años que presentan picos de notificación (2002 para 45-54 años, 2004 para 65-74 años y ≥ 75 en 2006). El descenso más marcado del periodo se produce para los mayores de 75 años entre 2002 y 2003 (-55,5%), quedando en 12 notificaciones para el segundo año (Anexo 4. 3). Respecto a las CC.AA. (Gráfico 68b), La Rioja destaca por presentar la frecuencia más alta de notificación en edades entre los 45-54 años (37,5%). Andalucía, Murcia, Navarra y Canarias presentan más notificaciones entre los 55-64 años difiriendo de la mayoría -que se sitúa entre 65 y 74 años-; así como Asturias y Castilla y León para el grupo ' ≥ 75 años' (33,3% y 40,4% respectivamente) (Anexo 4. 4).

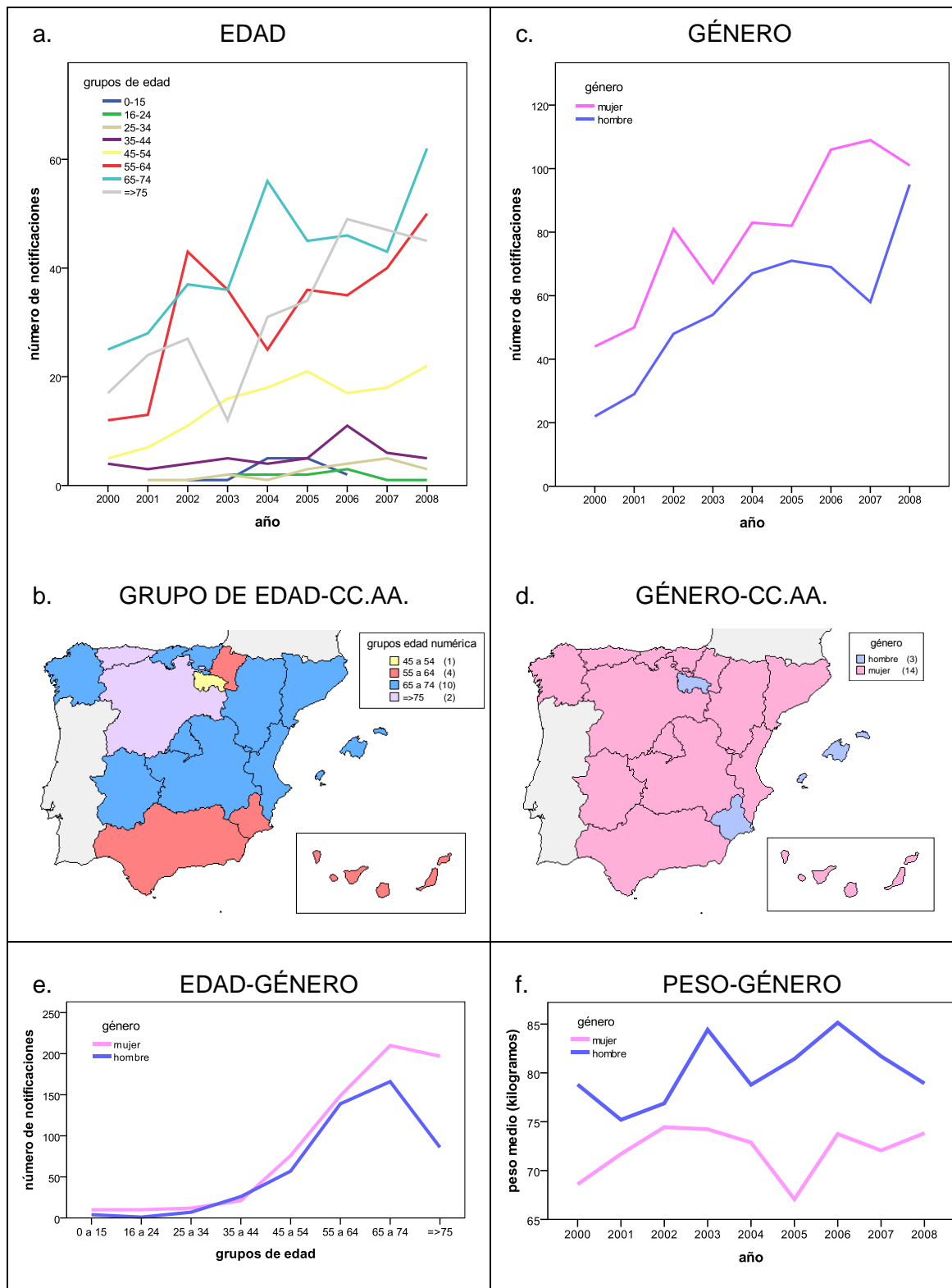
En cuanto al género (Gráfico 68c), se observan más notificaciones en mujeres que en hombres aunque tienden a ser similares para 2008 (95 y 101 notificaciones respectivamente). Se detectan dos picos de notificación, uno de crecimiento en mujeres para 2002 y otro de descenso en hombres para 2007 (Anexo 4. 5). En cuanto a las CC.AA. (Gráfico 68d), sobresalen La Rioja, Baleares y Murcia por su predominio de notificaciones entre varones; en el resto de CC.AA., las mujeres son las que más

sospechas de reacciones adversas sufrieron, con el máximo en Asturias (67,5%) (Anexo 4. 6).

En referencia a la edad según el género, observamos una superioridad de notificaciones en mujeres en cualquiera de los grupos de edad a excepción de entre 35 y 44 años (Gráfico 68e). La evolución es similar en ambos géneros incluyendo el descenso en el número de notificaciones a partir de los 75 años (Anexo 4. 7).

Como el peso varía en función del género, lo analizamos según este último (Gráfico 68f). Los hombres se sitúan en valores de peso medio alrededor de los 80,5 Kg ($\pm 14,8$), mientras que las mujeres en unos 72,2 Kg ($\pm 14,5$) y con una desviación típica ligeramente inferior que los hombres (Anexo 4. 8). Hay un descenso similar del peso medio en 2004 para los hombres y en 2005 para las mujeres -estas últimas alcanzando el menor valor del periodo, 67,1 Kg-. La evolución es especialmente fluctuante en el género masculino con la presencia de ciclos de aumento cada 3 años.

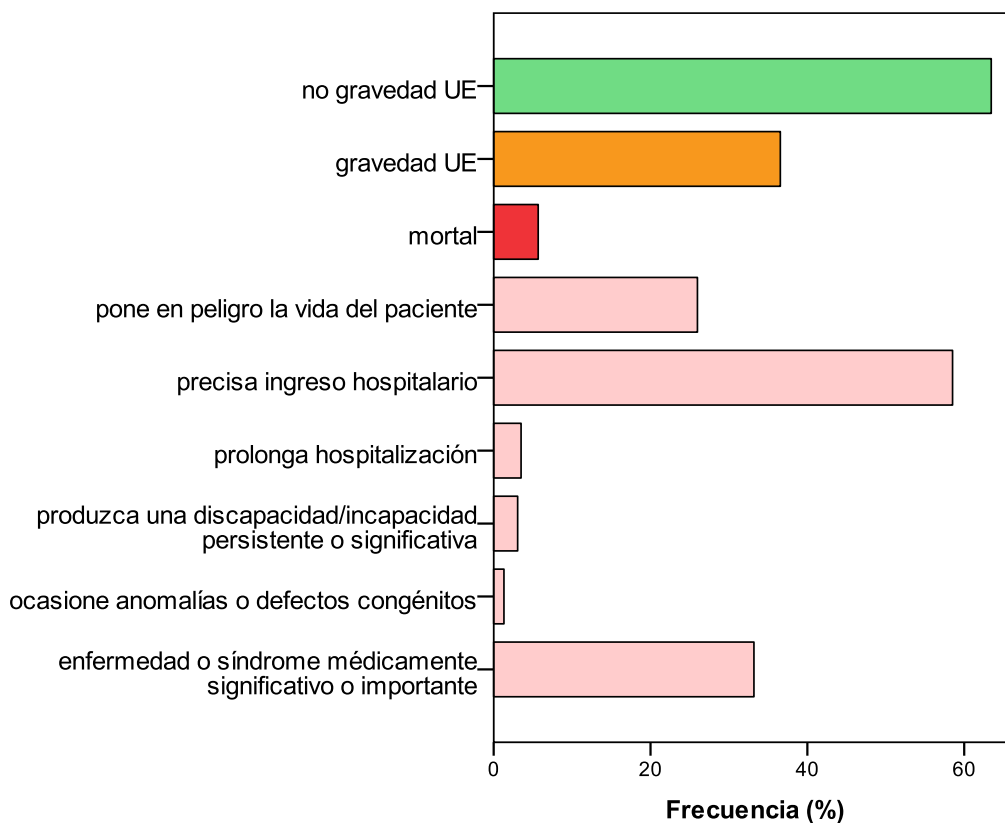
Gráfico 68. Evolución de las características poblacionales de notificación de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos: Edad, género y peso.



GRAVEDAD. Criterios de gravedad.

Según lo reflejado en el Gráfico 69, un 63,4% de las notificaciones no son graves. Dentro de las 458 notificaciones que revisten gravedad (36,6%), son más frecuentes los casos de carácter agudo y gravedad elevada -precisa ingreso hospitalario (268 casos, 58,5%), existe una enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante (152 casos, 33,2%), se pone en peligro la vida del paciente (119 casos, 26%)-; siendo muy inferiores aquellos casos con consecuencias permanentes o cronificaciones (Anexo 4. 9). Hay 26 casos mortales (5,7%) debidos a RAs. En relación al género, las mujeres sufren más casos graves (58,7%) que los hombres y, si estas reacciones graves llegan a ser mortales, las diferencias aumentan hasta el 64% para mujeres (Anexo 4. 10). El estudio detallado de los casos mortales se aborda más adelante en un apartado a tal efecto (ver 'Análisis de casos mortales').

Gráfico 69. Gravedad de las notificaciones. Criterios de gravedad.

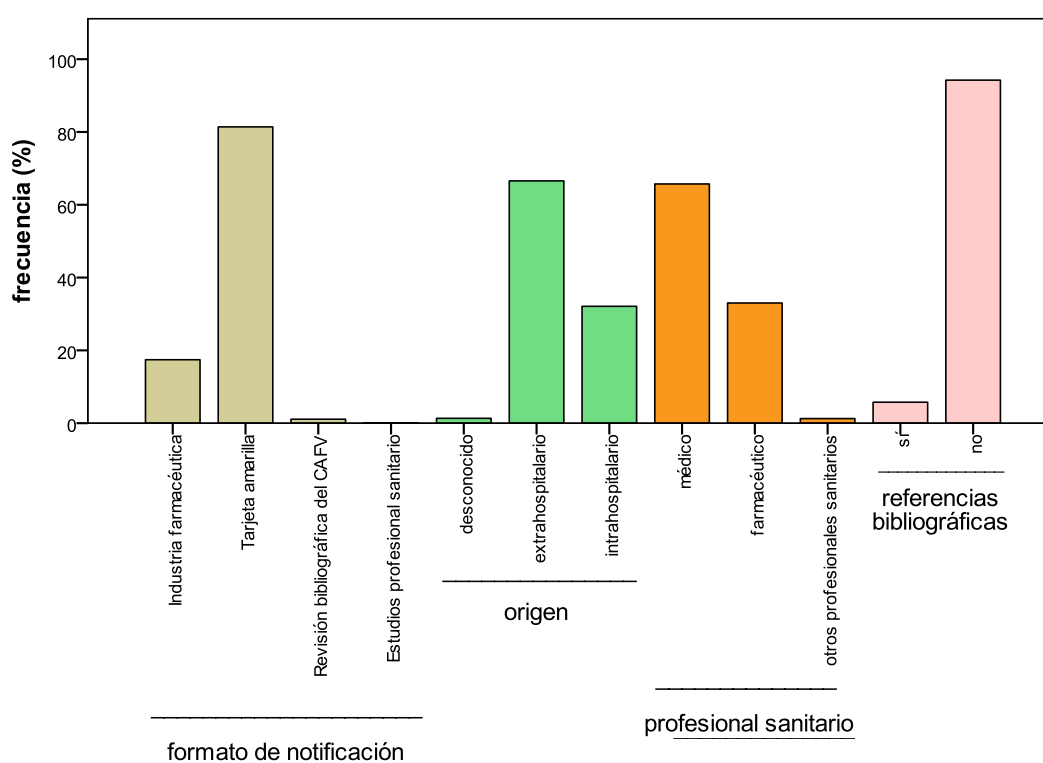


Es importante indicar que Cataluña es la única C.A. donde ha habido más casos graves (106) que no graves (86), entre los que se encuentran el 38,5% de los casos mortales de todo el periodo (ver Anexo 4. 12).

FUENTES PRIMARIAS

En relación con las características de las fuentes primarias de las notificaciones (Gráfico 70), es relevante que el 81,4% de las mismas (1.046 notificaciones) se realizaron a través de Tarjeta amarilla, mientras que la notificación por parte de la Industria farmacéutica aumentó durante el periodo siendo el 17,4% del total. El 66,6% de las notificaciones fueron de origen extrahospitalario, y alrededor del 40% de origen intrahospitalario (Anexo 4. 13). Cataluña fue la única C.A. donde las notificaciones intrahospitalarias fueron superiores a las extrahospitalarias (Anexo 4. 49).

Gráfico 70. Fuentes primarias de notificaciones de sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos. Valores globales, 2000-2008.



Los profesionales sanitarios que más notificaron fueron médicos (65,7%), mientras que la notificación farmacéutica se redujo de un 44,6% a un 32,4% durante el periodo. Las CC.AA. donde los farmacéuticos notificaron más que los médicos son Galicia, Extremadura y Baleares (Anexo 4. 49).

Sólo en 74 casos (5,8%) se incluyen referencias bibliográficas sobre las RAs notificadas (Anexo 4. 13).

SEGUIMIENTO Y CONSULTA TERAPÉUTICA

El seguimiento del caso por parte del Centro Autonómico de Farmacovigilancia (CAFV) tras la notificación del mismo se caracteriza por no haber sido necesaria información adicional en un 75,4% de los casos, siendo una tendencia mantenida durante todo el periodo (ver Anexo 4. 14). En los casos donde se precisó más información, el medio de contacto preferente fue el teléfono (15%). El seguimiento fue personalizado en 25 casos.

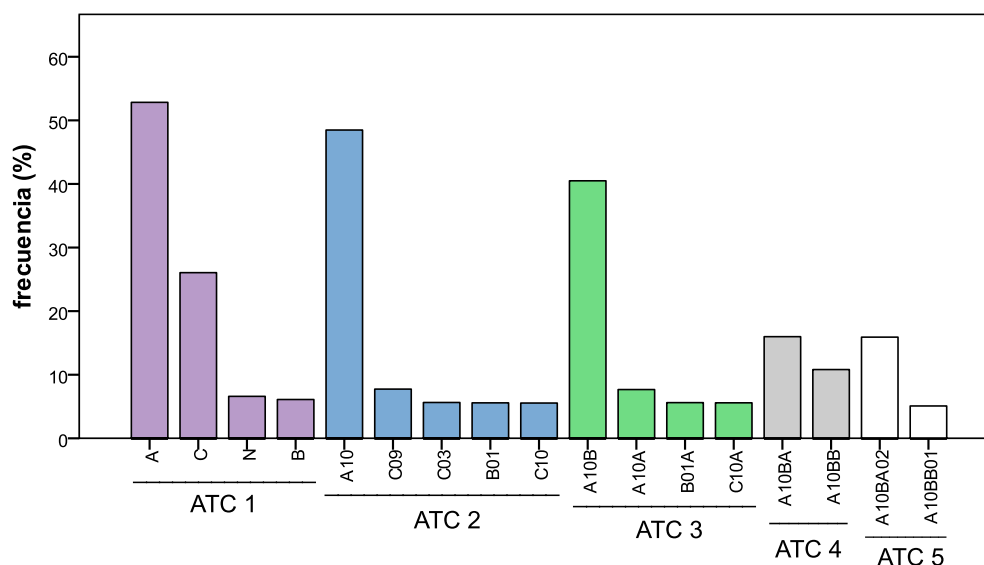
En relación a la necesidad de los profesionales sanitarios de realizar una consulta terapéutica al CAFV sobre la RA que notifican, se registra que no ha habido consulta en un 87,9% de los casos (Anexo 4. 15). En los casos donde se ha realizado consulta, la vía de respuesta más utilizada ha sido a través de un informe escrito al médico.

5.5.3. Fármacos notificados I: Generalidades

CLASIFICACIÓN ATC

Entre los grupos más notificados (Gráfico 71; Anexo 4. 16 - Anexo 4. 21), destacan, en el nivel ATC1, el de Tracto alimentario y metabolismo (52,8%) -debido al objetivo de estudio-, seguido del de Sistema Cardiovascular (26,1%). En el nivel ATC2 son mayoritarios los 'Medicamentos usados en diabetes' (48,5%), mientras que los del Sistema Cardiovascular se dispersan en diferentes subgrupos. En el nivel ATC3 los 'Agentes hipoglucemiantes excluyendo insulinas' (40,5%), y las 'Insulinas y análogos' (7,7%) son los mayoritarios. En el nivel ATC4 se encuentran Biguanidas (16%), seguidas de Sulfonilureas (10,8%) -orden que se establece a partir del 2003, ya que antes de esa fecha eran las sulfonilureas las más notificadas-. En el nivel ATC5, metformina - representante casi único de biguanidas durante el periodo- es el fármaco más notificado por delante de glibenclamida.

En los niveles ATC 4 y ATC 5 existen diferencias entre Autonomías, no observadas para los grupos superiores del índice ATC (Anexo 4. 49). Así, Galicia, Cantabria, Castilla-León y Canarias tienen más notificaciones relacionadas con sulfonilureas que con biguanidas, y Galicia es la única Comunidad con mayor frecuencia de notificación de glibenclamida.

Gráfico 71. Clasificación ATC de los fármacos notificados en sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos. Valores globales, 2000-2008

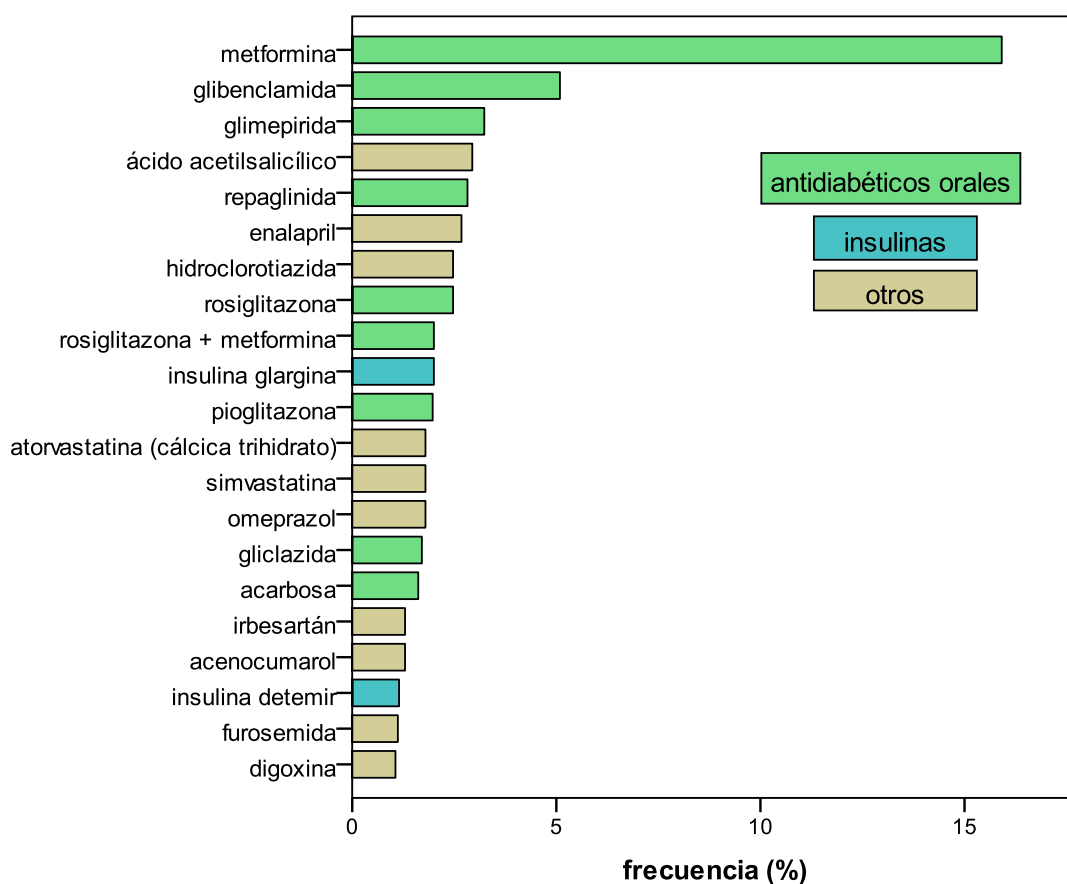
ATC1 Grupo anatómico principal: A Tracto alimentario y metabolismo, C Sistema cardiovascular, N Sistema nervioso, B Sangre y órganos hematopoyéticos. **ATC2 Subgrupo farmacológico:** A10 Medicamentos usados en diabetes, C09 Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina, C03 Diuréticos, B01 Agentes antitrombóticos, C10 Agentes modificadores de los lípidos. **ATC3 Subgrupo farmacológico:** A10B Agentes hipoglucemiantes excluyendo insulinas, A10A Insulinas y análogos, B01A Agentes antitrombóticos, C10A Agentes modificadores de los lípidos. **ATC4 Subgrupo químico:** A10BA Biguanidas, A10BB Sulfonilureas. **ATC5 Principio activo:** A10BA02 Metformina, A10BB01 Glibenclamida.

Tratando con mayor detalle los principios activos notificados (Gráfico 72), entre aquellos con una frecuencia de notificación superior al 1%, encontramos 11 principios activos antidiabéticos: 9 AHOs -principalmente metformina (15,9%), glibenclamida (5,1%) y glimepirida (3,2%)- y 2 insulinas de acción prolongada -glargina (2,0%) y detemir (1,1%)-. Estas insulinas son de reciente incorporación, frente a los AHOs cuyos principios activos notificados son tanto nuevos (ej. rosiglitazona) como tradicionales -siendo estos los más frecuentes- (ej. glibenclamida) (Anexo 4. 20).

Respecto a los principios activos no antidiabéticos, uno de los fármacos más frecuente en RAs relacionadas con Antidiabéticos es el Ácido acetilsalicílico (2,9%) en su indicación como antiagregante plaquetario (B01AC06), así como fármacos habituales en la terapia antihipertensiva como el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina enalapril (2,7%) y el diurético de techo bajo hidroclorotiazida (2,5%). En

un nivel de notificación inferior se encuentran las estatinas (atorvastatina y simvastatina, 1,8% ambas) para el tratamiento de hipercolesterolemias. El único principio activo no directamente relacionado con el síndrome metabólico que aparece entre estos 21 fármacos más frecuentes es el inhibidor de la bomba de protones omeprazol (1,8%).

Gráfico 72. Principios activos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Valores globales: 2000-2008

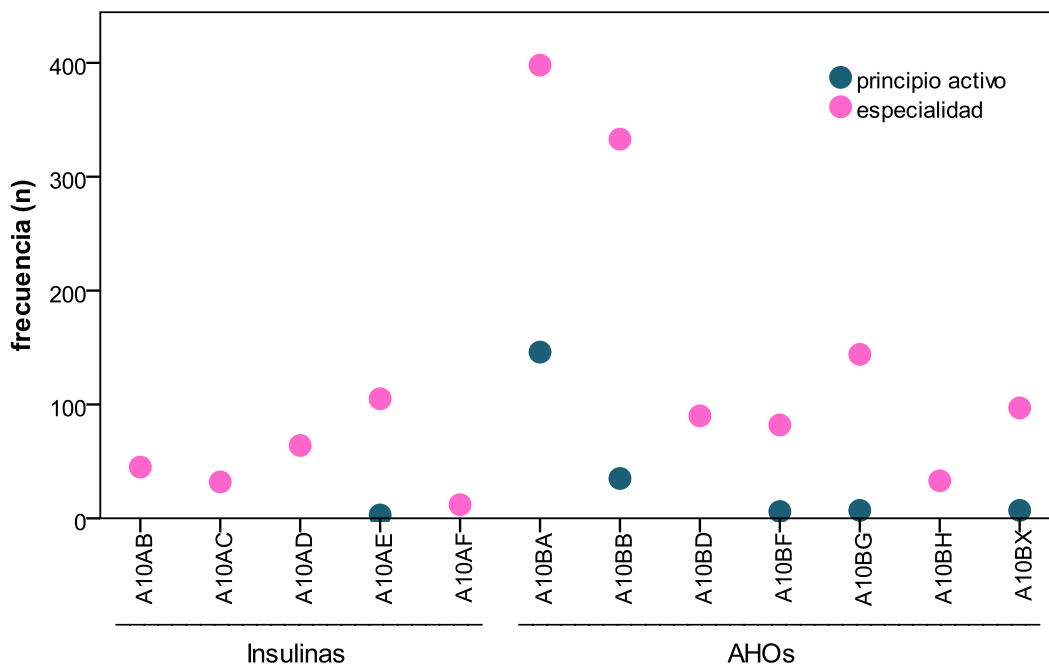


NOTIFICACIÓN DEL FÁRMACO: Especialidad o principio activo

La práctica totalidad de los compuestos notificados son fármacos (99,1%) frente a ‘otros productos’ (referidos a aquellos productos o fármacos no incluidos en el Registro y Autorización de Especialidades Farmacéuticas -AEFAR-). Dentro de los fármacos, el 83,6% se notifican por especialidad farmacéutica y el 16,4% por principio activo (Anexo 4. 23).

Analizando los fármacos antidiabéticos, en el Gráfico 73 encontramos que, dentro de las Insulinas, la mayoría de las notificaciones se hacen por especialidad farmacéutica, sólo hay 3 casos de notificación por principio activo y que corresponden a insulinas de acción prolongada, concretamente a insulina glargina, que a su vez es la más notificada (26,4%). Entre los AHOs, las especialidades son también mayoritarias (85,4%). De hecho, las Combinaciones de AHOs e Inhibidores de DPP-4 sólo se notifican por especialidad.

Gráfico 73. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la notificación del fármaco por principio activo o especialidad



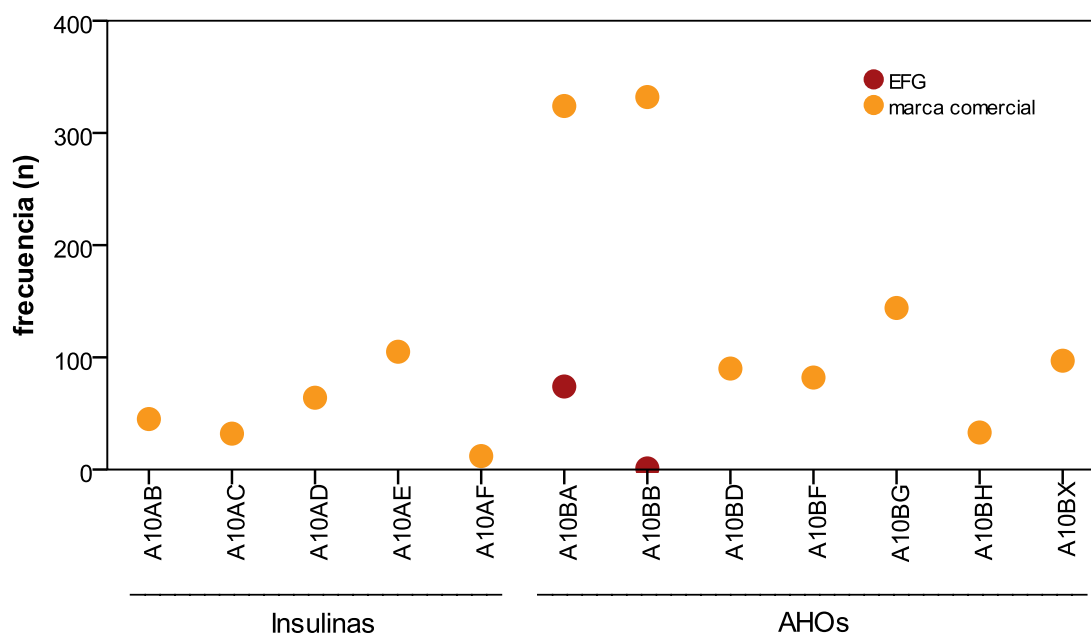
Metformina seguida por glibenclamida son los principios activos más veces registrados tanto por especialidad (396 y 155, respectivamente) como por principio activo (145 y 18). Repaglinida es la única glinida notificada por principio activo (Anexo 4. 24 - Anexo 4. 28).

TIPO DE ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA: Genérica o marca comercial

Sólo el 5,7% de los fármacos notificados son genéricos (ver Anexo 4. 23).

Analizando los fármacos antidiabéticos a través del Gráfico 74, el grupo de insulinas presenta exclusivamente notificaciones de fármacos por marca comercial al no existir especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) comercializadas. En el caso de los AHOs, un 10,3% son EFG, y están presentes en biguanidas y sulfonilureas. Concretamente, se notifican 74 EFG de metformina y una única EFG de glibepirida (Anexo 4. 24 - Anexo 4. 28).

Gráfico 74. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según sean especialidades farmacéuticas genéricas o marcas comerciales



ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA SEGÚN MARCA COMERCIAL

Respecto a los datos disponibles de especialidades farmacéuticas con marca comercial (Tabla 38), la más frecuentemente notificada durante el periodo es metformina 'DIANBEN 850 mg comprimidos recubiertos con película' (11,4%). Es interesante analizar que, glibenclamida 'DAONIL 5 mg comprimidos' (2%) y glibenclamida 'EUGLUCON 5, 5 mg comprimidos' (1,4%) no generaron ninguna sospecha en 2007 y 2008, mientras que su frecuencia global durante el periodo fue de 2% y 1,4% respectivamente. En 2008, destaca la especialidad de sitagliptina 'JANUVIA 10 mg comprimidos recubiertos con película' por ser la segunda más notificada (6,6%, 31 notificaciones en un año) tras la comentada metformina DIANBEN (Anexo 4. 22). El análogo aspart bifásico 'NOVOMIX 30 flexpen' y la insulina detemir 'LEVEMIR 100U/ml' son las únicas insulinas con frecuencias de notificación por encima del 1%, estando formuladas ambas en plumas precargadas.

Tabla 38. Marcas comerciales más frecuentemente notificadas en sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos. Valores globales, 2000-2008

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	Total	
	N	%
DIANBEN 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	321	11,4
DAONIL 5MG COMPRIMIDOS, 30 COMPRIMIDOS	58	2,0
EUGLUCON 5 5MG 30 COMPRIMIDOS	41	1,4
LEVEMIR 100U/ML 5 PLUMAS PREC 3ML (FLEXPEN)	37	1,3
NOVOMIX 30 Flexpen 100 U/ml, suspensión inyectable en una pluma precargada 5	32	1,1
AVANDIA 4MG 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	32	1,1
JANUVIA 100MG 28 COMPRIMIDOS RECUB CON PEL	31	1,1
NOVONORM 0,5MG 90 COMPRIMIDOS	28	1,0
AMARYL 2MG 30 COMPRIMIDOS	28	1,0
ADIRO 100 mg comprimidos recubiertos, 30 Comprimidos	28	1,0
SINTROM 4MG 20 COMPRIMIDOS	27	1,0
DIAMICRON 80MG 20 COMPRIMIDOS	27	1,0

En relación a las CC.AA. (Anexo 4. 49), es llamativa la mayor frecuencia de glibenclamida 'DAONIL 5 mg' en Galicia, glibenclamida 'AMARYL 2 mg' en Castilla-León y del multivitamínico 'MICEBRINA' en las Islas Baleares. En el resto de España, la especialidad más frecuente es 'DIANBEN 850 mg comprimidos recubiertos'.

SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

El porcentaje de fármacos notificados como sospechosos de RA es similar al de aquellos notificados como no sospechosos de RA (44,4% y 47,8%) (Anexo 4. 23). Los fármacos sospechosos por interacción son el 7,9%.

Las CC.AA. donde predominan los fármacos sospechosos son Galicia, Cantabria, Navarra, La Rioja, Aragón, Comunidad Valenciana y Andalucía. La única C.A. donde la mayor parte de fármacos son sospechosos por interacción es Castilla-León (Anexo 4. 49).

Como es de esperar en nuestro estudio, los porcentajes mayores de sospechas y sospechas por interacción son para los fármacos antidiabéticos -especialmente los AHOs metformina y glibenclamida- (Tabla 39). El grupo C 'Sistema Cardiovascular' es el siguiente más presente, sobresaliendo los 'Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina' (C09A) como sospechosos por interacción.

Los subgrupos químicos no sospechosos más frecuentes son C10AA 'Inhibidores de HMG Co-A reductasa' y B01AC 'Antiagregantes plaquetarios, excluyendo heparina', -en especial con B01AC06 'Ácido acetilsalicílico'-.

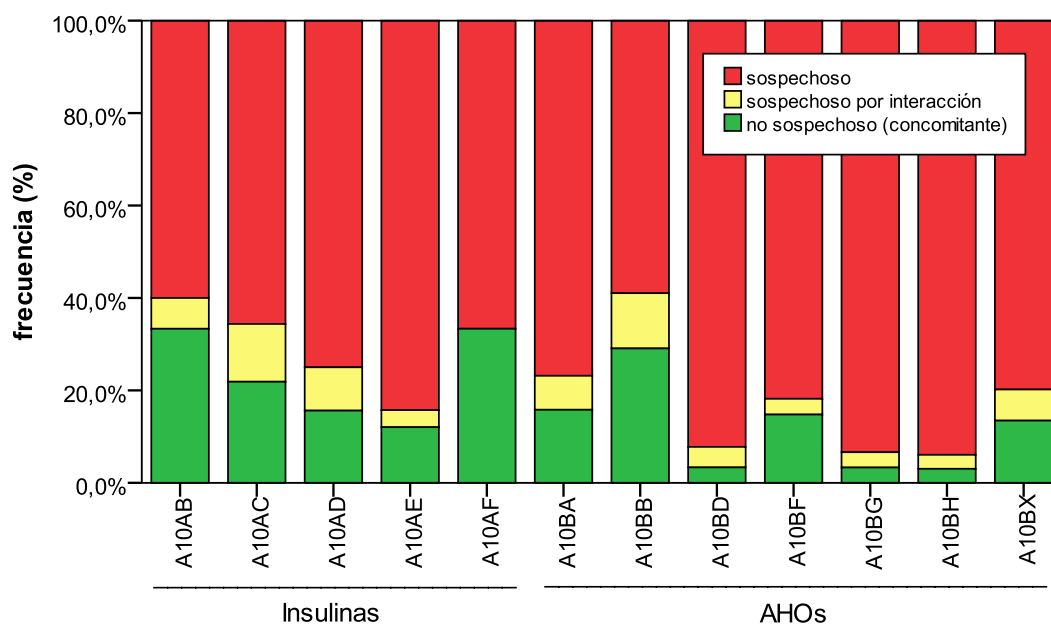
Tabla 39. Grupos más frecuentes en cada uno de los niveles ATC según las categorías de sospecha.

NIVEL ATC	SOSPECHA (%)					
	sospechoso		no sospechoso (concomitante)		sospechoso por interacción	
ATC1	A	82,9	C	42,7	A	49,4
	C	8,8	A	25,1	C	23,6
ATC2	A10	81,5	A10	17,8	A10	46,4
	C09	2,9	C09	12,0	C09	9,0
ATC3	A10B	68,6	A10B	14,2	A10B	39,4
	A10A	12,8	B01A	9,3	C09A	6,4
ATC4	A10BA	27,4	C10AA	7,5	A10BB	16,7
	A10BB	14,2	B01AC	6,7	A10BA	15,2
ATC5	A10BA02	27,2	A10BA02	5,3	A10BA02	15,2
	A10BB01	6,0	B01AC06	5,0	A10BB01	12,1

Analizando los fármacos antidiabéticos (Gráfico 75), los AHOs son -en general- más sospechosos de RA (84,3%) que las insulinas (15,7%). Los subgrupos de AHOs más sospechosos son biguanidas, sulfonilureas y tiazolidindionas. Por su parte, las insulinas bifásicas y prolongadas son las que generan más notificaciones como sospechosas siendo las más frecuentes aspart+aspart protamina (25 registros) y glargina (53 registros) respecto a cada grupo indicado. Los principios activos de AHOs que más aparecen como sospechosos son metformina (415 registros), glibenclamida (92 registros), glimepirida (78 registros) y rosiglitazona (77 registros) (Anexo 4. 24 - Anexo 4. 28).

Las biguanidas y sulfonilureas son las que más se presentan tanto en casos no sospechosos como en sospechosos por interacción. Dentro de estos últimos, los principios activos susceptibles de interacción más frecuentes son metformina (40 registros) y glibenclamida (32 registros).

Gráfico 75. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según sospecha de producir RAs



5.5.4. Fármacos notificados II: Características del tratamiento farmacológico antidiabético.

FORMA FARMACÉUTICA

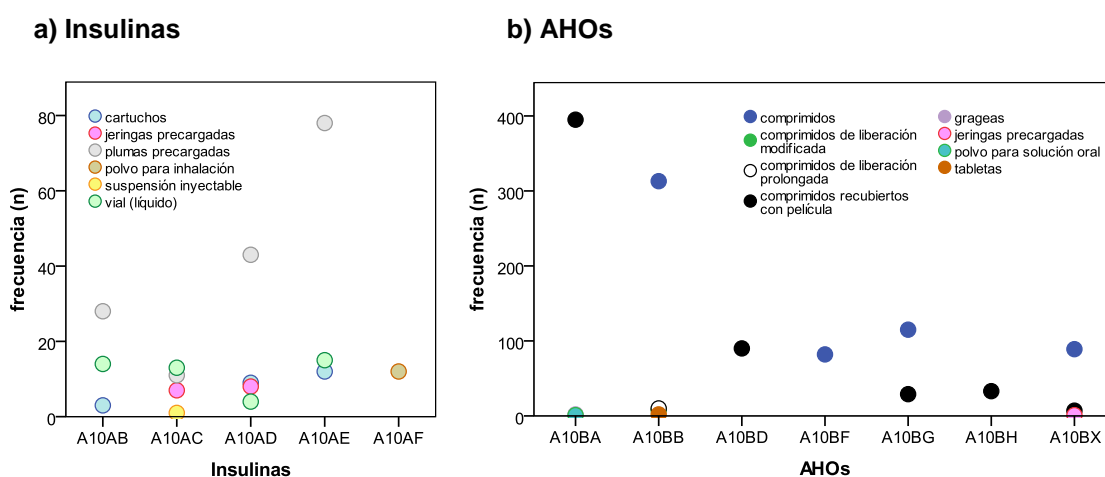
Los tratamientos farmacológicos recogidos en las notificaciones analizadas se administran mayoritariamente en forma de comprimidos bien sin cubierta (41%) o bien con ella (35,3%), seguidos a gran distancia por las plumas precargadas (5,7%) (Anexo 4. 29). A nivel autonómico, Andalucía, Baleares, Murcia y Navarra son Comunidades con mayor notificación de comprimidos con cubierta (ver Anexo 4. 49).

Analizando los fármacos antidiabéticos, la diversidad de formas de administración es mayor entre Insulinas (Gráfico 76a), siendo las plumas precargadas las más notificadas (62%). Resaltan los grupos de insulina rápida (aspart), bifásica (aspart + aspart protamina) y prolongada con el valor más elevado (78 registros, repartidos entre glargina y detemir al 50% cada una). Las jeringas precargadas sólo se detectan en insulinas intermedias (insulina isofánica) y bifásicas (regular+isofánica). Los viales son los más notificados en insulinas de acción intermedia. Las suspensiones inyectables aparecen exclusivamente para insulina intermedia (isofánica) y el polvo para inhalación en insulina inhalada.

En el caso de los AHOs (Gráfico 76b), la administración es casi exclusivamente en forma de comprimidos (97,2%, con cubierta pelicular metformina -50,1%- y sin cubierta sulfonilureas -47,1%-). Como casos excepcionales se encuentran las sulfonilureas gliclazida (comprimidos de liberación modificada o prolongada) y glipizida (tabletas), las biguanidas buformina (grageas) y metformina (polvo para solución oral), y la incretina exenatida (jeringa precargada). Entre las tiazolidindionas, sólo rosiglitazona tiene comprimidos recubiertos con película. Nateglinida y sitagliptina se

presentan en comprimidos recubiertos en todas sus notificaciones (7 y 33 registros respectivamente) (Anexo 4. 30 - Anexo 4. 34).

Gráfico 76. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la forma farmacéutica



VÍA DE ADMINISTRACIÓN

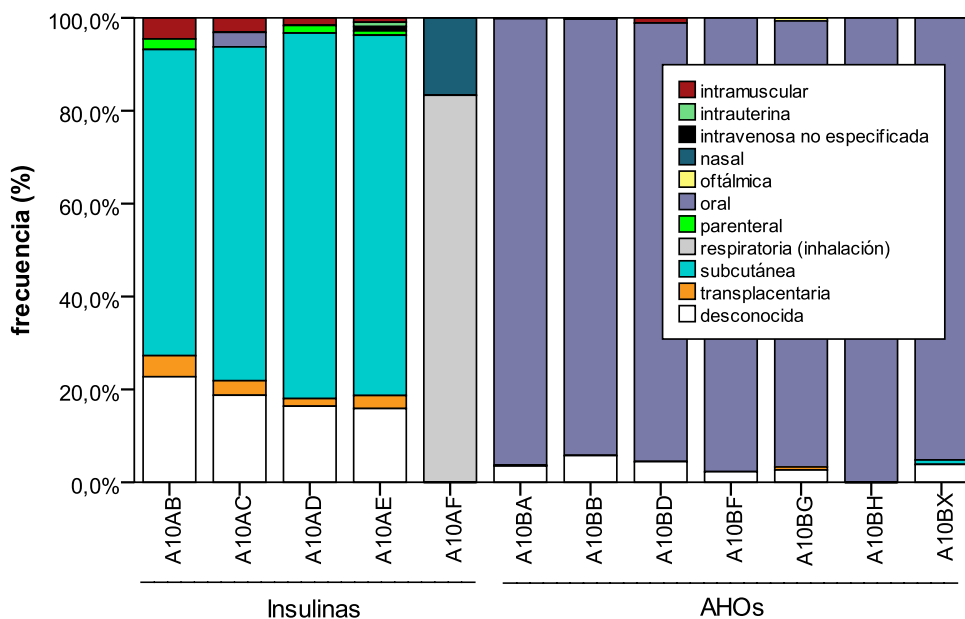
La vía de administración predominante en las notificaciones analizadas es la vía oral (81,6%) (Anexo 4. 29).

Analizando los fármacos antidiabéticos (Gráfico 77), la vía de administración más notificada en insulinas es la subcutánea (71,5%), seguida de la insulina inhalada administrada por vía respiratoria (4%). Hay un porcentaje elevado de casos donde no se indica la vía (16,8%). Es interesante la presencia de la vía transplacentaria, intramuscular y parenteral en casi todos los grupos inyectables. Se notifican casos únicos de administración oral de insulina isofánica, intrauterina de detemir, intravenosa no especificada de glargina, y nasal de insulina inhalada (Anexo 4. 30 - Anexo 4. 34).

Respecto a los AHOs, la práctica totalidad de la administración es por vía oral (95,6%), siendo menor la administración desconocida (4%) que en insulinas. El resto son vías minoritarias (<0,2%), aunque existen algunas notificaciones llamativas, como

es el caso de la administración intramuscular de rosiglitazona+metformina; oftálmica de metformina, glibenclamida o rosiglitazona; subcutánea de exenatida (siendo su vía correcta) y trasplacentaria de metformina o pioglitazona.

Gráfico 77. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la vía de administración



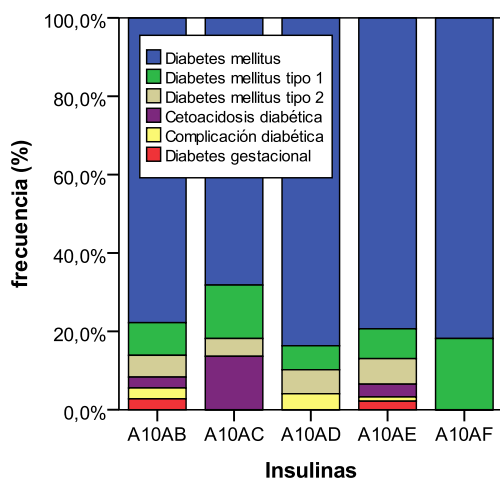
INDICACIÓN TERAPÉUTICA

La indicación terapéutica más frecuente de los tratamientos farmacológicos notificados es la Diabetes Mellitus -sin especificar tipo 1 o 2- (44,6%), seguida de Diabetes Mellitus 2 (10,1%) e hipertensión esencial (9,3%) (Anexo 4. 35).

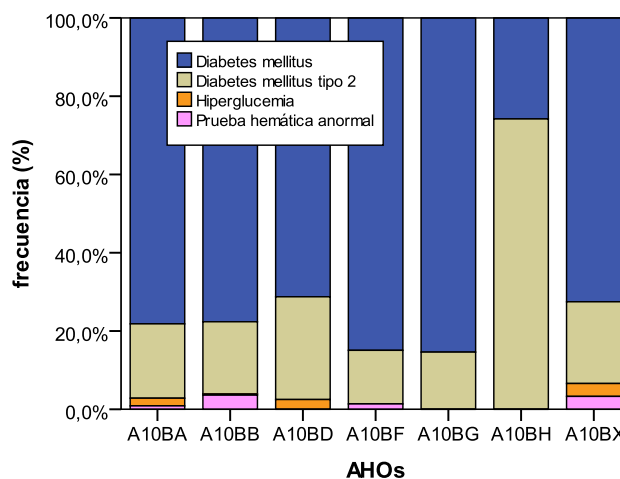
Analizando los fármacos antidiabéticos (Gráfico 78), las indicaciones terapéuticas en las que coinciden tanto subgrupos farmacológicos como químicos (exceptuando insulina inhalada) son ‘Diabetes mellitus’ y ‘Diabetes mellitus 2’. Los principios activos de AHOs e Insulinas que más registros presentan para ambas indicaciones son metformina y glargina, respectivamente.

Gráfico 78. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la indicación terapéutica

a) Insulinas



b) AHOs



Existen subgrupos químicos con indicaciones características. Dentro de insulinas destacan las de acción intermedia (isofánica) y prolongada (glargina y detemir) en ‘Cetoacidosis diabética’, insulinas bifásicas (aspart+aspart protamina) en ‘Complicación diabética’, e insulinas de acción prolongada (detemir) en ‘Diabetes mellitus tipo 1’ y en ‘Diabetes gestacional’. En AHOs sobresalen biguanidas (metformina) en ‘Hiperglucemia’ y sulfonilureas (glibenclamida) en ‘Prueba hemática anormal’. Este análisis es meramente informativo sin aportar valores atribuibles debido al porcentaje de valores perdidos en esta variable (Anexo 4. 37 – Anexo 4. 41).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

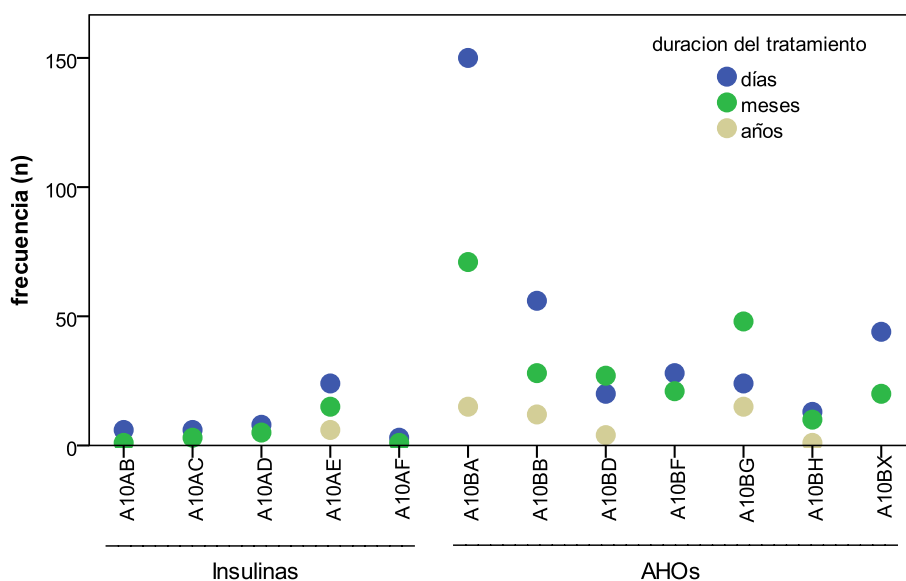
La duración del tratamiento -en las notificaciones en las que aparece registrada- ha sido de días en un 57,1% de los casos (ver Anexo 4. 36). Destacan 74 casos donde la duración ha sido de años. Hay que tener en cuenta que en un 74,7% de los tratamientos notificados no se indica la duración del tratamiento, por lo que los resultados obtenidos deben ser considerados con precaución. Murcia es la única

Comunidad donde la duración del tratamiento notificado es de meses en vez de días (ver Anexo 4. 49).

Como vemos en el Gráfico 79, en todos los grupos de insulinas la duración de tratamiento mayoritaria es de días (60,3% de los casos), siendo las más implicadas glargina y detemir. La duración de meses es bastante inferior (32,1%) –predominante para aspart+aspart protamina-. Aunque la duración de años es la menos frecuente, es interesante que sólo la presenten las insulinas de acción prolongada glargina y detemir.

Entre los tratamientos notificados de antidiabéticos orales, la duración es de días en un 55,2% (siendo metformina y repaglinida los principios activos más implicados) y de meses en un 37,1% (predominante para clorpropamida, glipizida, combinaciones de AHOs que no contienen gliptinas y tiazolidindionas). Los únicos subgrupos químicos que no presentan duración de años son los inhibidores de alfa-glucosidasa y el grupo de otros agentes hipoglucemiantes (Anexo 4. 37 – Anexo 4. 41)

Gráfico 79. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la duración del tratamiento



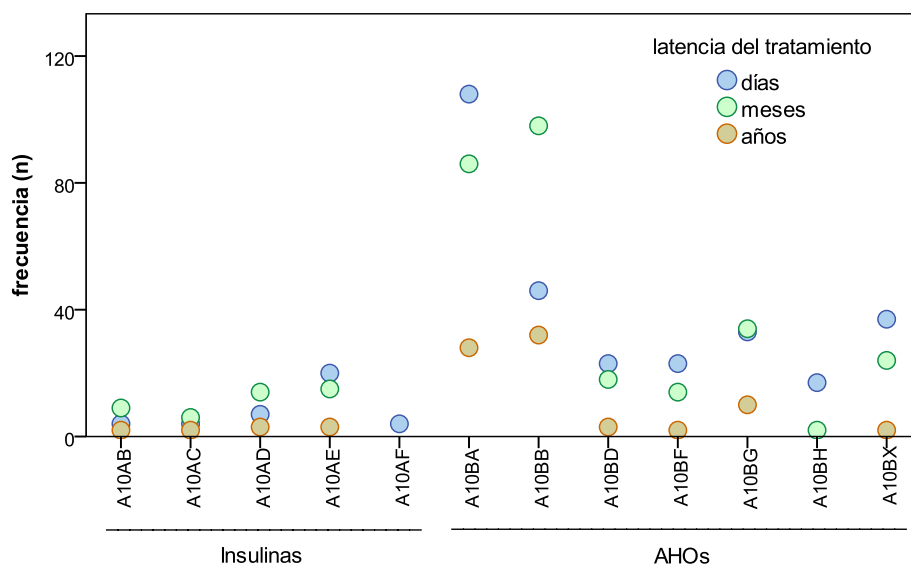
LATENCIA DEL TRATAMIENTO

Es un parámetro que relaciona el inicio del tratamiento sospechoso con el inicio de la primera RAM notificada. Esta latencia se cifra en meses para el 51,8% de los casos que disponen de tal información, en días para el 30,9%, y, curiosamente, en años para el 17,3% (Anexo 4. 36).

Según el Gráfico 80, la latencia de tratamiento de insulinas es mayoritariamente de meses (47,3%), aunque varía ligeramente con el subgrupo químico siendo de días para insulinas de acción prolongada -glargina- e insulina inhalada (sólo presenta latencia de días). Exclusivamente las insulinas aspart, isofánica, aspart+aspart protamina, glargina y detemir presentan latencia de años.

Entre los AHOs la latencia de tratamiento mayoritaria es de días (44,8%), siendo de meses exclusivamente para sulfonilureas –glibenclamida, clorpropamida, glipizida, gliclazida y glimepirida- y tiazolidindionas -rosiglitazona-. Metformina, rosiglitazona+metformina y repaglinida son los únicos principios activos que dentro de sus subgrupos químicos presentan latencia de años (Anexo 4. 37 – Anexo 4. 41).

Gráfico 80. Notificaciones de subgrupos químicos antidiabéticos según la latencia del tratamiento

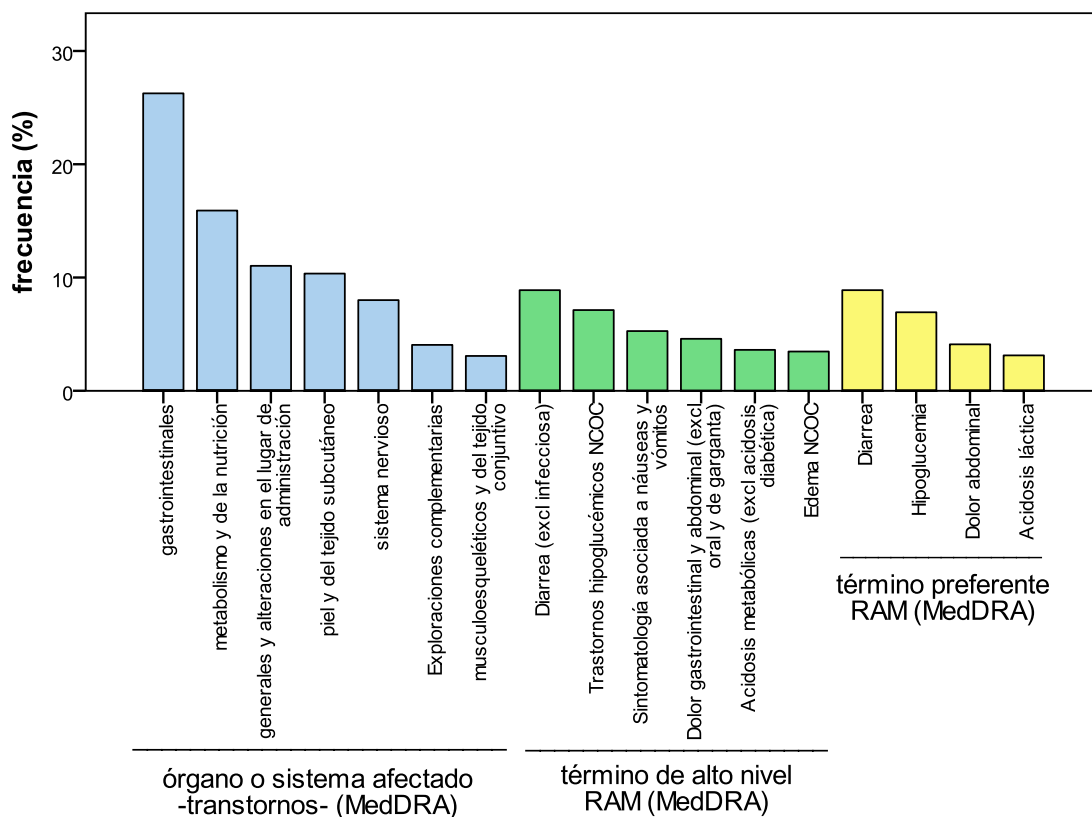


5.5.5. Reacciones adversas notificadas I: Clasificación MedDRA

Las RAs más frecuentes clasificadas según la terminología MedDRA se recogen en el Gráfico 81 (Anexo 4. 42 - Anexo 4. 45).

A nivel de SISTEMA afectado, predominan los trastornos gastrointestinales (26,3%), aunque disminuyen durante el periodo frente al aumento de los de 'metabolismo y nutrición' (de 9,5% a 19,1%) y de los 'generales y alteraciones en el lugar de administración' (de un 4,8% a un 9%). Las reacciones adversas en la piel y del tejido subcutáneo -habituales entre los usuarios de insulina-, se han reducido durante el periodo hasta un 9%; y las producidas en el sistema nervioso (8,3%) llegaron a ser el 11,9% del total de RAMs notificadas en 2002.

Gráfico 81. Clasificación de las reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos (Terminología MedDRA). Valores globales, 2000-2008



A nivel autonómico, el Sistema Gastrointestinal es el más frecuentemente afectado. A pesar de ello, en Madrid hay más notificaciones de trastornos generales y en el lugar de administración, en La Rioja de piel y tejido subcutáneo y en Galicia, Cataluña y Murcia de metabolismo y nutrición (Anexo 4. 49).

En relación a los TÉRMINOS DE ALTO NIVEL, globalmente no hay ninguno que supere el 10%, aunque la diarrea (excluyendo infecciosa) alcanzó el 13,2% de frecuencia en 2001, y los trastornos hipoglucémicos NCOC ('No Contemplados en Otros Conceptos') un 10,8% en 2005. La sintomatología asociada a náuseas y vómitos (5,3%) y el dolor gastrointestinal y abdominal (4,6%) reducen su frecuencia, mientras que las acidosis metabólicas y el edema NCOC aumentan hasta el 5,2% y el 2,8% en 2008 respectivamente.

Respecto al reparto geográfico, frente a la mayoría de Comunidades con más casos de diarrea y trastornos hipoglucémicos NCOC; aparecen otras con mayor frecuencia de colestasis e ictericia (Castilla-León), insuficiencia y deterioro renales (Castilla-la Mancha), acidosis metabólica (Cataluña), trastornos hiperglucémicos NCOC (Madrid), anomalías de la respiración (Murcia) y análisis de la función hepática (La Rioja) (Anexo 4. 49).

En relación al TÉRMINO PREFERENTE -considerado como la reacción adversa en sí-, los más frecuentes durante el periodo son diarrea (8,9%) que junto con el dolor abdominal (4,1%) descienden durante el periodo, e hipoglucemia (6,9%) que aumenta su frecuencia atribuible durante el periodo al igual que la acidosis láctica (3,1%).

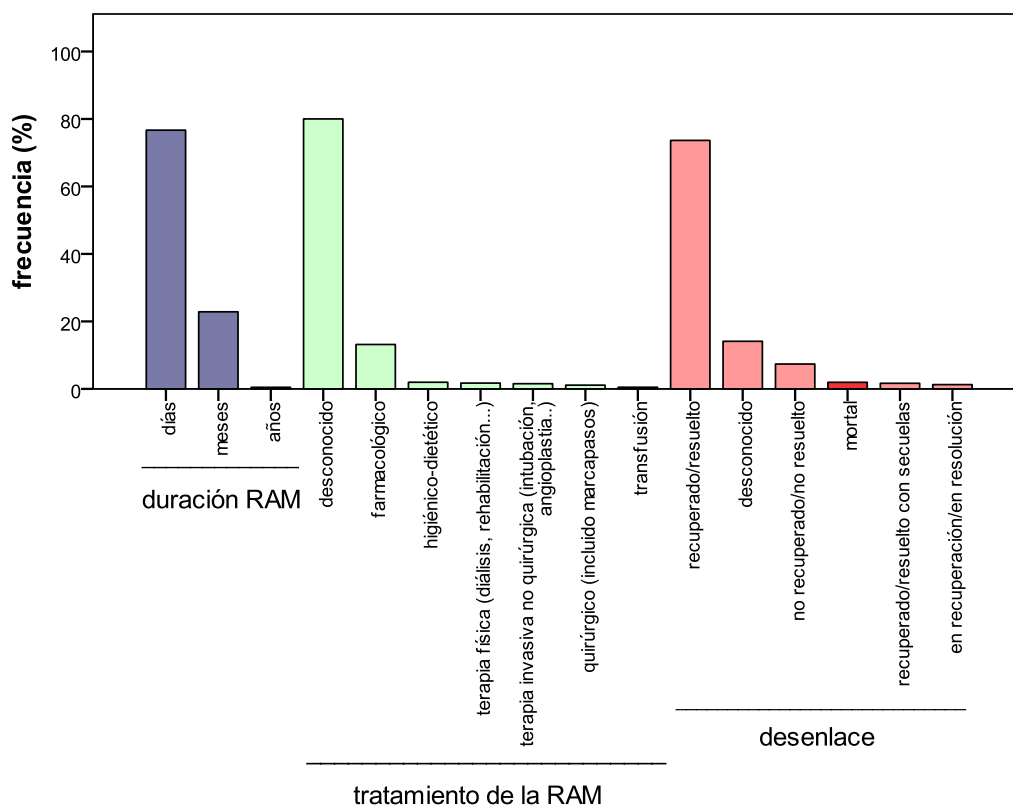
A nivel autonómico, la mayoría de Comunidades presentan como RAs más frecuentes diarrea e hipoglucemia, frente a casos mayoritarios de disnea en Murcia,

hiperglucemia en Madrid, acidosis en Castilla-la Mancha y acidosis láctica en Cataluña (Anexo 4. 49).

5.5.6. Reacciones adversas notificadas II: Características

Las RAs notificadas durante el periodo de estudio (Gráfico 82) se caracterizan por una duración de días (76,7% de los casos), por desconocerse el tratamiento aplicado frente a la RA (80%) y por haberse resuelto en la mayoría de los casos (73,6%). Es importante resaltar que la RA duró meses en un 22,8% de los casos, que el tratamiento conocido aplicado más frecuente fue el farmacológico (13,2%), que hubo 151 casos no recuperados (7,4%) y 40 desenlaces mortales de RAs (2%, teniendo en cuenta que varias RAs pueden pertenecer al mismo caso). No hay variaciones geográficas de interés (Anexo 4. 46).

Gráfico 82. Características de las reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Valores globales, 2000-2008

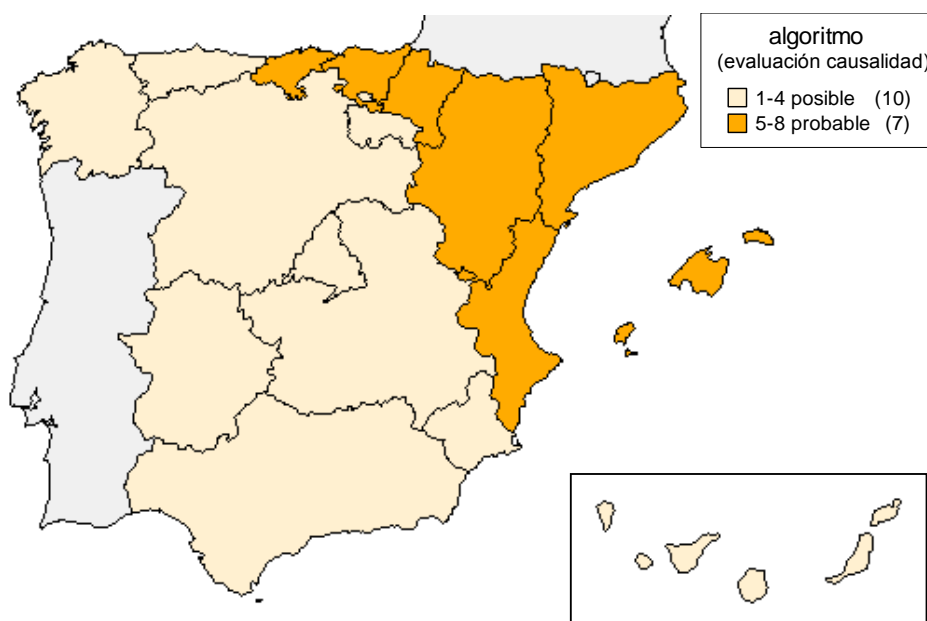


5.5.7. Valoración de la causalidad

Respecto a los criterios de valoración de la causalidad, los mayores porcentajes definen las RAs como compatibles en el tiempo (96,5%), conocidas (73,7%), en las que se produce mejoría con la retirada del fármaco (64,3%), sin reexposición al mismo o no se conoce este aspecto (90,9%), y en las que existe información suficiente para descartar causas alternativas que puedan producir la RA (47,8%). La evaluación de los anteriores criterios a través del algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, da una valoración final de la causalidad calificada como posible en un 54,1% de los casos y probable en un 45,9% de los mismos (Anexo 4. 47).

Es llamativo el perfil geográfico derivado de esta valoración, y observable en el Gráfico 83, donde en el centro y la mitad occidental de España hay una mayor frecuencia de valoración de la RA como posible, mientras que en el tercio oriental es superior la valoración de la RA como probable (Anexo 4. 49).

Gráfico 83. Evaluación de causalidad de las RAs relacionadas con Antidabéticos predominantes según la Comunidad Autónoma. Valores globales, 2000-2008

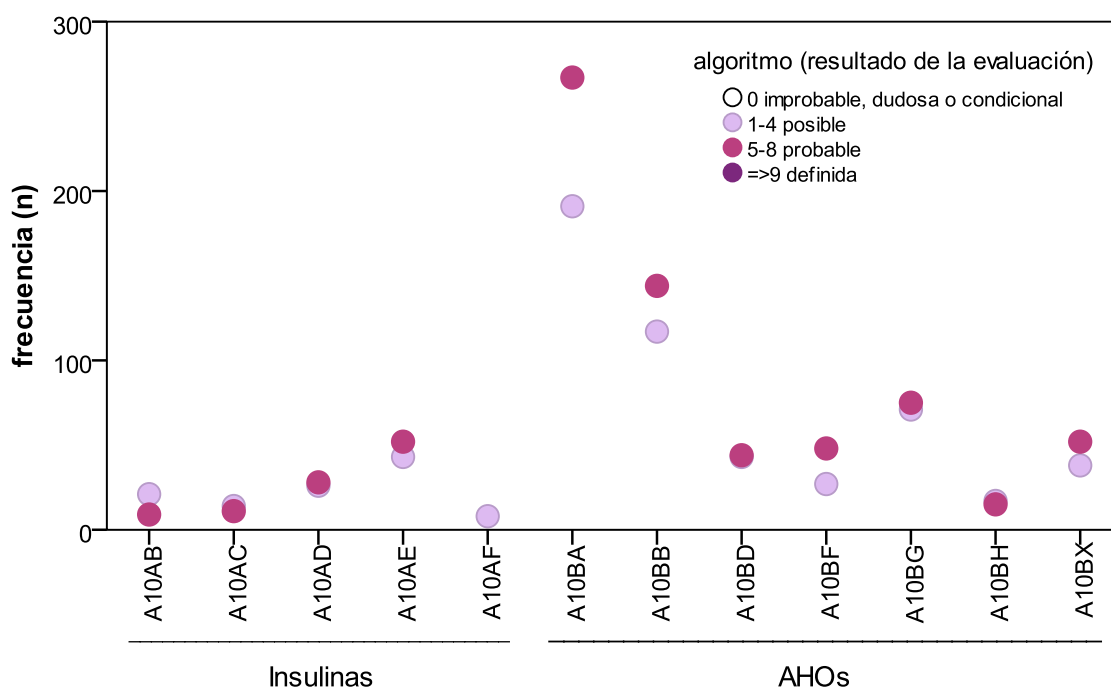


Analizando los fármacos antidiabéticos, en la mayoría de los subgrupos químicos predomina la valoración de probable (>50%), e incluso, es la única existente para insulina inhalada (Gráfico 84). Por su parte, se definen claramente como posibles las insulinas de acción rápida (80%), seguidas de las de acción intermedia (56%).

Los principios activos más veces valorados como probables son metformina para los AHOs (41% del total) y glargina para las Insulinas (27% del total). Tanto en el caso de metformina, como en los de la sulfonilurea glibenclamida, el inhibidor de alfa-glucosidasa miglitol y la insulina de acción prolongada detemir, existe un predominio importante de la categoría 'probable' respecto al resto (Anexo 4. 48).

Metformina y glargina son también los principios activos de AHOs e Insulinas más veces definidos como posibles (38% y 27% del total, respectivamente). No se presentan casos con valoración de causalidad improbable o definida.

Gráfico 84. Notificaciones de subgrupos químicos según el resultado del algoritmo de valoración de causalidad



5.5.8. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa.

A continuación, en la Tabla 40, se presenta un Cuadro resumen de las categorías con mayor frecuencia derivadas del análisis por principio activo de variables de notificación relevantes (ANEXO 5). Dichas variables, recogidas en el orden indicado a continuación, son: **edad, género, especialidad, RA, gravedad, mortal -si procede- y algoritmo de valoración de causalidad**. Todos aquellos casos donde no se ha indicado el tipo de sospecha, debe interpretarse como sospechoso por defecto. Sólo se indica explícitamente los casos donde el principio activo se considera sospechoso por interacción. En los casos donde hay varias categorías de una variable con la misma frecuencia, se incluyen todas ellas por orden alfabético.

Tabla 40a. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa. Insulinas I (R=número de registros del principio activo).

A10AB01	A10AB04	A10AB05	A10AB06
INSULINA REGULAR, NORMAL O SOLUBLE.	INSULINA LISPRO	INSULINA ASPART	INSULINA GLULISINA
R=5	R=8	R=16	R=1
≥75 años	0 a 15, 25-34, 55-64 años	35-44 años	55-64 años
hombre	hombre	mujer	mujer
ACTRAPID 100UI/ml 1 vial 10ml solución inyectable	HUMALOG 100UI/ml 1 vial 10ml solución inyectable	NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solución inyectable en pluma precargada, 5 plumas	APIDRA 100U/ml SOLOSTAR, 5 plumas 3ml solución inyectable
Hiperglucemia	Hipoglucemia	Hipoglucemia	Error de medicación
	Respuesta terapéutica disminuida		Hipoglucemia
			Sobredosificación
no grave	no grave	grave	grave (no mortal)
		mortal (2 casos)	sospechoso por interacción
algoritmo: probable	algoritmo: posible	algoritmo: posible	algoritmo: posible

Tabla 41b. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa. Insulinas II (R=número de registros del principio activo).

A10AC01	A10AD01	A10AD04	A10AD05
INSULINA ISOFÁNICA (humana)	INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA.	INSULINA LISPRO + INSULINA LISPRO PROTAMINA	INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA
R=25	R=16	R=9	R=29
≥75 años	65-74 años	55-64, 65-74, ≥75 años	65-74 años
mujer	hombre	hombre, mujer	mujer
INSULATARD NPH NOVOLET 100UI/ml, 5 jeringas precargadas de 3ml	MIXTARD 20 NOVOLET 100UI/ml, 5 jeringas precargadas de 3ml	HUMALOG MIX25 100UI/ml PEN, 5 plumas precargadas cartuchos	NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ml, suspensión inyectable en pluma precargada, 5 plumas
	MIXTARD 30 INNOLET 100UI/ML, 5 plumas precargadas 3ml suspensión inyectable	HUMALOG MIX50 100UI/ml PEN 5 plumas precargadas cartucho	
Hipoglucemia	Hiperglucemia	Hipoglucemia	Hiperglucemia
no grave	no grave	grave	no grave
		mortal (1 caso)	
algoritmo: posible	algoritmo: probable	Algoritmo: posible	algoritmo: posible
A10AE01	A10AE04	A10AE05	A10AF01
INSULINA ZINC 90%	INSULINA GLARGINA	INSULINA DETEMIR	INSULINA HUMANA POR INHALACIÓN
R=1	R=57	R=37	R=8
45-54 años	55-64, ≥75 años	≥75 años	25-34, 35-44 años
hombre	hombre	mujer	mujer (100%)
ULTRATARD 40UI/ml 1 vial 10ml suspensión inyectable	LANTUS 100UI/ml OPTISET 5 plumas precargadas desechables	LEVEMIR 100U/ml 5 plumas precargadas 3 ml (FLEXPEN)	EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis 90 alveolos
			EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis 90 alveolos
Respuesta terapéutica disminuida	Hiperglucemia	Reacción en la zona de inyección	Hiperglucemia
no grave	grave	no grave	grave (no mortal)
	en 1 caso mortal		
algoritmo: posible	algoritmo: posible	algoritmo: probable	algoritmo: posible

Tabla 42c. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa. AHOs I (R=número de registros del principio activo)

A10BA02	A10BA03	A10BB01	A10BB02
METFORMINA	BUFORMINA	GLIBENCLAMIDA	CLORPROPAMIDA
R=455	R=3	R=124	R=3
65-74 años	65-74 años	≥75 años	≥75 años
mujer	mujer	mujer	mujer
DIANBEN 850 mg, comprimidos con cubierta pelicular, 50 comprimidos	SILUBIN RETARD 100mg 100 grageas	DAONIL 5mg COMPRIMIDOS, 30 comprimidos	DIABINESE COMPRIMIDOS, 30 comprimidos
	SILUBIN RETARD 100mg 30 grageas		
Diarrea	Acidosis láctica	Hipoglucemia	Hepatitis colestásica
	Distensión abdominal		Intolerancia al alcohol
	Dolor abdominal		Rabdomiolisis
	Prurito		Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Vómitos		
no grave	no grave	grave	grave (no mortal)
		en 1 caso mortal	
algoritmo: probable	algoritmo: probable	algoritmo: probable	algoritmo: posible
A10BB07	A10BB08	A10BB09	A10BB12
GLIPIZIDA	GLIQUIDONA	GLICLAZIDA	GLIMEPIRIDA
R=8	R=3	R=39	R=83
65-74 años	55-64, 65-74, ≥75 años	65-74 años	65-74, ≥75 años
hombre	hombre	mujer	hombre
MINODIAB 5mg 30 comprimidos	GLURENOR, 20 comprimidos	DIAMICRON 80mg 20 comprimidos	AMARYL 2mg 30 comprimidos
Hiperglucemia	Dispepsia	Hipoglucemia	Hipoglucemia
Hipoglucemia	Erupción eritematosa		
	Hipoglucemia		
	Prurito		
no grave/grave (no mortal)	no grave	no grave	no grave
algoritmo: posible	algoritmo: posible	algoritmo: probable	algoritmo: probable

Tabla 43d. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa. AHOs II (R=número de registros del principio activo)

A10BB91	A10BD03	A10BD04	A10BD05
GLISENTIDA	ROSIGLITAZONA + METFORMINA	ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDA	PIOGLITAZONA + METFORMINA
R=1	R=65	R=10	R=4
55-64 años	55-64 años	35-44, 45-54, 55-64 años	55-64 años
mujer	mujer	hombre	mujer/hombre
STATICUM 5mg 30 comprimidos	AVANDAMET 2mg/1000mg 56 comprimidos recubiertos con película	AVAGLIM 4mg/4mg 28 comprimidos recubiertos con película	COMPETACT 15mg/850mg 56 comprimidos recubiertos con película
Edema	Edema	Disnea	Artralgia
Edema periférico			Disfunción eréctil
Peso aumentado			Dolor abdominal
			Edema
			Mialgia
			Peso aumentado
			Vómitos
no grave	no grave	no grave	no grave
algoritmo: posible	algoritmo: probable	algoritmo: posible/probable	algoritmo: posible/probable
A10BD07	A10BD08	A10BF01	A10BF02
SITAGLIPTINA + METFORMINA	VILDAGLIPTINA + METFORMINA	ACARBOSA	MIGLITOL
R=1	R=7	R=49	R=26
45-54 años	65-74, ≥75 años	65-74 años	65-74 años
hombre	mujer	mujer	mujer/hombre
JANUMET 50mg/1000mg 56 comprimidos recubiertos con película	EUCREAS 50mg/1000mg 60 comprimidos recubiertos con película	GLUCOBAY 50 50mg 30 comprimidos	DIASTABOL 50 50mg 30 comprimidos
Coagulopatía	Mareo	Diarrea	Flatulencia
	Náuseas	Flatulencia	
	Vómitos		
grave (no mortal) sospechoso por interacción	no grave	no grave	no grave
algoritmo: posible	algoritmo: probable	algoritmo: probable	algoritmo: probable

Tabla 44e. Cuadro resumen de principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa. AHOs III (R=número de registros del principio activo)

A10BG02	A10BG03	A10BH01
ROSIGLITAZONA	PIOGLITAZONA	SITAGLIPTINA
R=81	R=65	R=32
65-74 años	65-74 años	55-64 años
mujer	mujer	mujer
AVANDIA 4mg 28 comprimidos con cubierta pelicular	ACTOS 30 mg 28 comprimidos	JANUVIA 100mg 28 comprimidos recubiertos con película
Anemia	Edema periférico	Artralgia
grave (no mortal)	no grave	no grave
algoritmo: posible	algoritmo: probable	algoritmo: posible
A10BX02	A10BX03	A10BX04
REPAGLINIDA	NATEGLINIDA	EXENATIDA
R=82	R=7	R=1
65-74 años	65-74 años	45-54 años
mujer	mujer	hombre
NOVONORM 0,5mg 90 comprimidos	STARLIX 120mg 84 comprimidos con cubierta pelicular	BYETTA 5uG 1 pluma precargada
	STARLIX 60mg 84 comprimidos con cubierta pelicular	
Dolor abdominal	Dolor abdominal	Fatiga
		Fibrilación auricular
		Palpitaciones
		Pérdida de fuerza muscular
no grave	no grave	grave (no mortal)
algoritmo: probable	algoritmo: posible	algoritmo: posible

COMENTARIOS DEL CUADRO RESUMEN

Hay principios activos antidiabéticos que aparecen asociados a RAs en todos los años de estudio (insulina isofánica, metformina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, acarbosa, repaglinida), y otros que aparecen desde su año de comercialización (rosiglitazona en 2001, pioglitazona en 2002, aspart+aspart protamina en 2003, glargina y rosiglitazona+metformina en 2004, aspart y detemir en 2005, rosiglitazona+glimepirida e insulina inhalada en 2007).

Algunos principios activos analizados tienen un mayor uso en pacientes con edades por debajo de los 40 años como insulina lispro o aspart, insulina inhalada y rosiglitazona+glimepirida; y otros en pacientes con 75 o más años (insulinas regular, isofánica, lispro+lispro protamina, glargina y detemir; glibenclamida, clorpropamida, gliquidona, glimepirida). Entre 16 y 24 años no se producen notificaciones. La franja de edad mayoritaria en 3 insulinas y 13 AHOs es la de 65-74 años.

Se han registrado exclusivamente en mujeres casos de RAs relacionadas con insulina inhalada, buformina o clorpropamida. No hay antidiabéticos sospechosos de RA que estén registrados sólo en hombres. Respecto al resto de principios activos sospechosos, son mayoritarias las RAs en mujeres en 6 insulinas y 14 AHOs.

Los fármacos que sólo tienen categoría de sospechosos han sido las insulinas lipro, lispro+lispro protamina, humana zinc 90%, detemir, insulina inhalada; y los AHOs buformina, clorpropamida, glisentida, rosiglitazona + glimepirida, pioglitazona + metformina, vildagliptina + metformina y exenatida. La insulina glulisina y sitagliptina+metformina son, únicamente, sospechosos por interacción.

Las reacción adversas más frecuentes en insulinas han sido hiperglucemia (insulina regular, regular+isofánica, aspart+aspart protamina, glargina, insulina

inhalada) e hipoglucemia (insulina glulisina, lispro, aspart, isofánica, lispro+lispro protamina). Las más frecuentes en AHOS han sido hipoglucemia (producida por sulfonilureas glibenclamida, glipizida, gliquidona, gliclazida, glimepirida), dolor abdominal (buformina, pioglitazona+metformina, glinidas), edema (glisentida, rosiglitazona+metformina, pioglitazona+metformina -y periférico por pioglitazona-); y vómitos (buformina, pioglitazona+metformina, vildagliptina+metformina).

Los casos graves no mortales se asocian a insulina glulisina, insulina inhalada, clorpropamida, glipizida, sitagliptina+metformina, rosiglitazona y exenatida.

Aunque metformina es el principio activo que acumula gran parte de los registros de casos mortales (21 registros), las RAs asociadas son mayoritariamente no graves. Existe una mayor frecuencia de casos mortales que no mortales asociados a insulina aspart, lispro+lispro protamina, glargina; y el AHO glibenclamida.

Dentro de la valoración de causalidad se define exclusivamente como 'posible' para insulina glulisina, insulina zinc 90%, insulina inhalada, glisentida, sitagliptina+metformina y exenatida. No hay ningún caso donde la valoración sea sólo probable, aunque es la mayoritaria para insulina regular, regular+isofánica, detemir, metformina, buformina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, rosiglitazona+metformina, vildagliptina + metformina, acarbosa, miglitol, pioglitazona y repaglinida.

5.6. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUALITATIVO

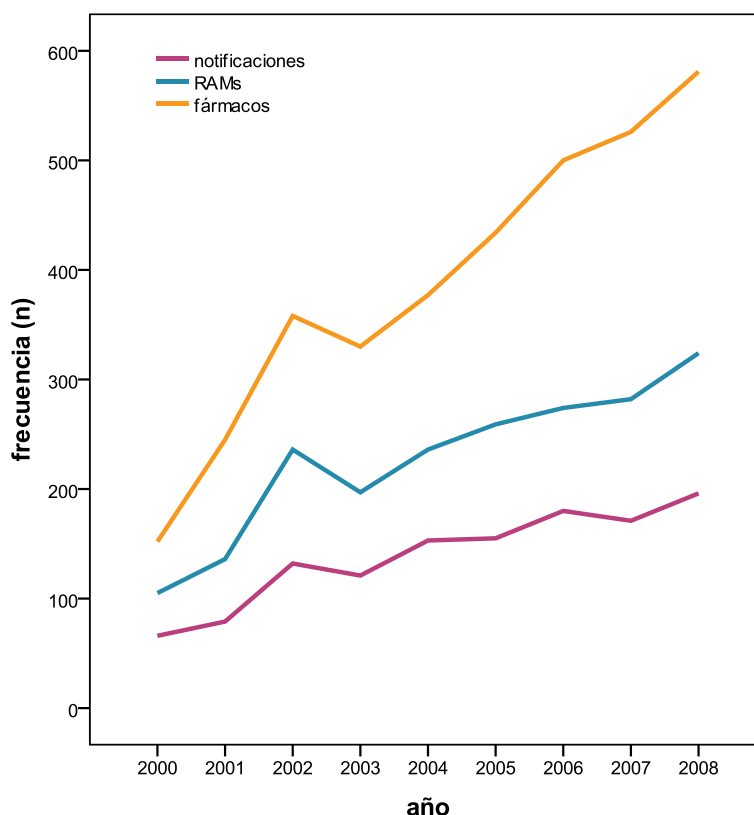
5.6.1. Evolución de la notificación de fármacos antidiabéticos.

En cada una de las notificaciones consideradas en el presente estudio participa, al menos, un principio activo del subgrupo terapéutico A10A 'Medicamentos usados en Diabetes'. En el Gráfico 85, realizamos un análisis en el que se consideran conjuntamente el número de notificaciones, de fármacos notificados y de RAs relacionadas con antidiabéticos.

Así tenemos que, en las 1.253 notificaciones realizadas durante el periodo de estudio, se recogen 2.049 sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos y 3.503 fármacos implicados en ellas. Para estos dos últimos -RAs y fármacos-, se observa un incremento proporcional al que tiene lugar en las notificaciones, aunque se distingue un pico de notificación en el año 2002 (236 RAs y 358 fármacos) seguido de un fuerte descenso en 2003. A partir de esa fecha, a diferencia de las notificaciones, la evolución de RAs y fármacos ha sido más regular.

Las razones de notificación relacionadas con Antidiabéticos del periodo de estudio han sido de 2,8 fármacos/notificación y 1,6 RAs/notificación oscilando estas cifras ligeramente durante estos años (Anexo 6. 1).

Gráfico 85. Evolución del número de notificaciones*, fármacos y RAs relacionadas con Antidiabéticos, 2000-2008



*notificaciones correspondientes a A10A 'Medicamentos usados en Diabetes'

5.6.2. Tasa de notificación de Antidiabéticos y riesgo estimado de reacciones adversas relacionadas.

Al analizar los fármacos antidiabéticos exclusivamente (Gráfico 86), se distinguen evoluciones diferentes para las notificaciones de cada subgrupo farmacológico. La característica para AHOs es un pico de notificación -similar al de la notificación general- en 2002 (125 notificaciones); mientras que las insulinas experimentan un incremento sostenido a partir de 2004 (alcanzando 33 notificaciones para ese año). La tasa de notificación anual media del periodo fue de 0,5 notificaciones/ 10^6 habitantes relacionadas con insulinas y de 2,7 notificaciones/ 10^6

habitantes relacionadas con AHOs. En el 83,8% de las notificaciones aparece al menos un AHO y en el 16,2% aparece al menos una insulina (Anexo 6. 2).

El cálculo de sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos por cada 100.000 pacientes tratados y año, valora el riesgo de aparición de dichas sospechas según el uso de Antidiabéticos. Para el periodo de estudio, el valor medio del **riesgo estimado de RAs relacionadas con Antidiabéticos es de 6,3 RAs/100.000 pacientes/año**; siendo de 4,1 para insulinas y de 7,2 para AHOs (Anexo 6. 4).

Respecto a la evolución de estos parámetros representados en el Gráfico 87, el riesgo estimado de RAs a insulinas experimenta un crecimiento llamativo de 2003 a 2004 (de 1,9 a 5,8 RAs/100.00 pacientes/año), alcanzando al final del periodo valores más cercanos a AHOs. Estos últimos presentan un máximo de riesgo estimado en el año 2002 (7,3 RAs//100.00 pacientes/año). La evolución del riesgo de Antidiabéticos en prácticamente paralela a la del riesgo de AHOs.

Gráfico 86. Evolución del número de notificaciones de reacciones adversas relacionadas con subgrupos farmacológicos antidiabéticos.

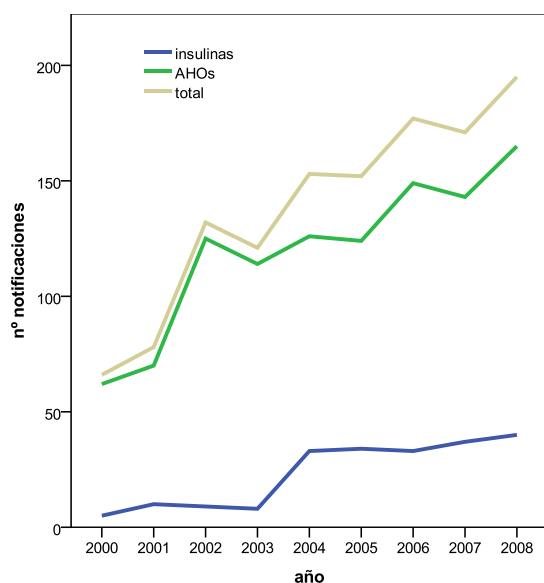
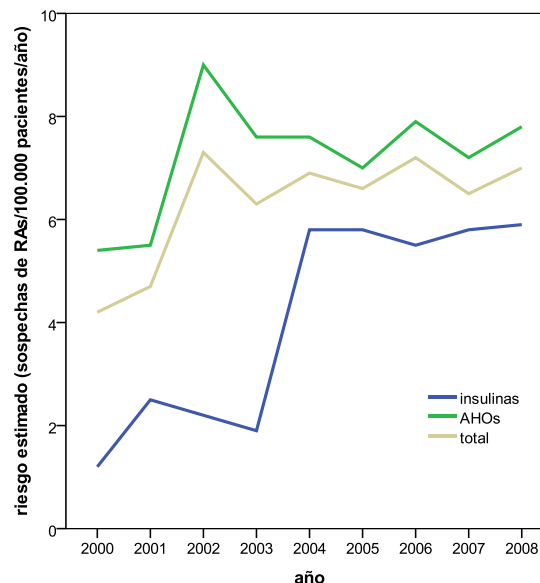


Gráfico 87. Evolución del riesgo estimado de reacciones adversas relacionadas con subgrupos farmacológicos antidiabéticos.

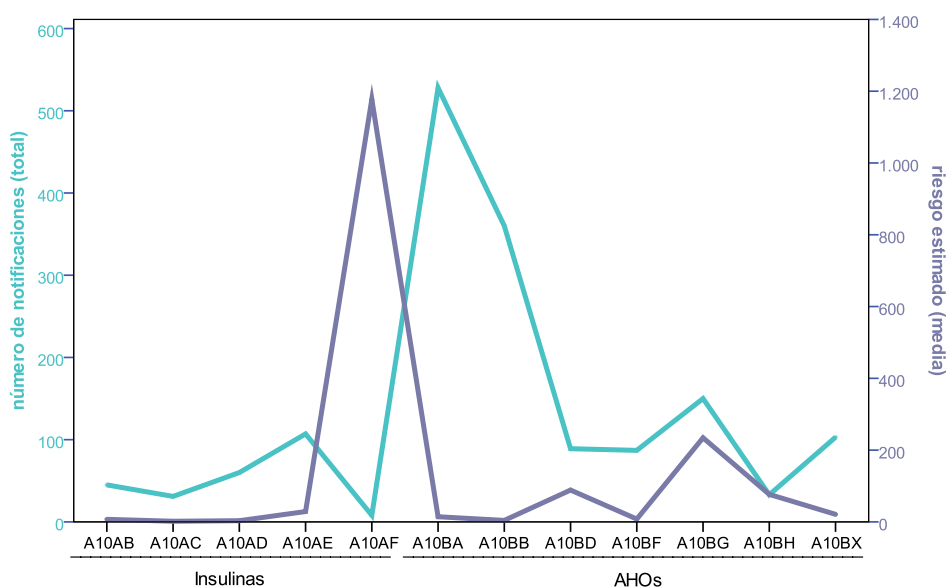


SUBGRUPOS QUÍMICOS

En el Gráfico 88 podemos ver una desproporción entre el elevado riesgo estimado medio de la insulina inhalada, 1.177,3 RAs/100.000pacientes/año, y su reducido número de notificaciones (8). Tiazolidindionas y Combinaciones de AHOs son también subgrupos con riesgo estimado alto (234,3 y 88,7 RAs/100.000pacientes/año, respectivamente) aunque más proporcionado a su número de notificaciones. En el extremo contrario, destacan las Biguanidas con el mayor número de notificaciones (528) y un riesgo estimado medio muy reducido de 14,3 RAs/100.000pacientes/año (Anexo 6. 5).

El fuerte crecimiento del riesgo estimado de Insulinas entre 2003 y 2004, observable en el Gráfico 87, se debe a las insulinas de acción prolongada, que alcanzan las 79,1 RAs/100.000 pacientes/año para 2004. Por otro lado, el incremento en AHOs ocurrido entre 2001 y 2002 parece debido a Tiazolidindionas con 743,9 RAs/100.000 pacientes/año, y, en menor grado, a Otros Agentes Hipoglucemiantes con 46,4 RAs/100.000 pacientes/año, ambos valores del año 2002 (Anexo 6. 6).

Gráfico 88. Número de notificaciones y riesgo estimado de reacciones adversas a subgrupos químicos antidiabéticos. Valores medios del periodo



PRINCIPIOS ACTIVOS

Se observa un incremento de los valores de riesgo estimado medio para determinados principios activos no observable en sus correspondientes subgrupos químicos, por lo que consideramos de interés su análisis detallado.

Coincidiendo con los resultados globales por principio activo presentados en apartados anteriores, la insulina más notificada fue glargina (67), seguida de detemir (39) (Gráfico 89); y entre los AHOs, metformina (525), seguida por glibenclamida (170) y glimepirida (107) (Gráfico 90). Las insulinas que presentan menor frecuencia de notificación (sólo 1 notificación) son insulina glulisina e insulina humana zinc 90%, y los AHOs menos frecuentes fueron metformina + sitagliptina y exenatida (Anexo 6. 7). Hay que tener en cuenta que las insulinas de acción intermedia humana zinc 70%, lispro-protamina y zinc bovina-porcina; así como la sulfonilurea tolbutamida, el inhibidor de DPP-4 vildagliptina y el agente goma guar no aparecen registrados en ninguna notificación.

Respecto al riesgo estimado medio de los principios activos antidiabéticos, el mayor valor en insulinas es para la combinación bifásica lispro+lispro protamina (4.391 RAs/100.000 pacientes/año) (Gráfico 89); y en AHOs es para exenatida (2.250 RAs/100.000 pacientes/año, en 2008, su primer año de comercialización) (Gráfico 90). Por debajo quedan la insulina inhalada (1.177 RAs/100.000 pacientes/año) y la combinación metformina + sitagliptina (541 RAs/100.000 pacientes/año), respectivamente (Anexo 6. 8).

Gráfico 89. Número de notificaciones y riesgo estimado de reacciones adversas a principios activos de Insulinas. Valores medios del periodo

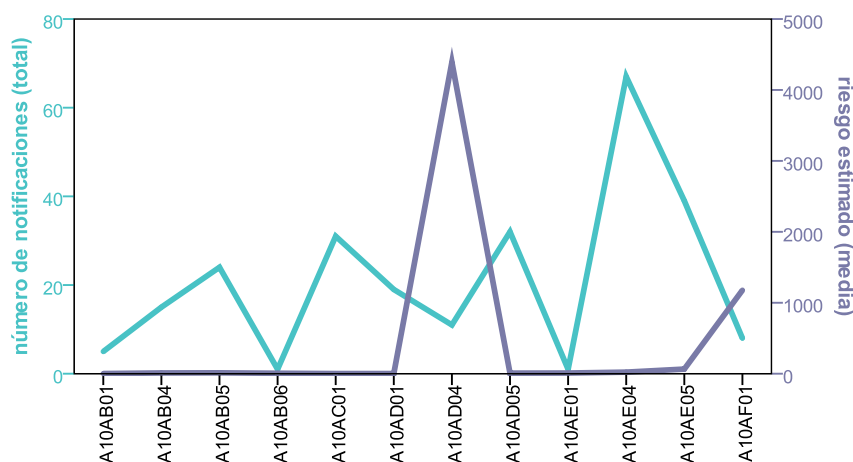
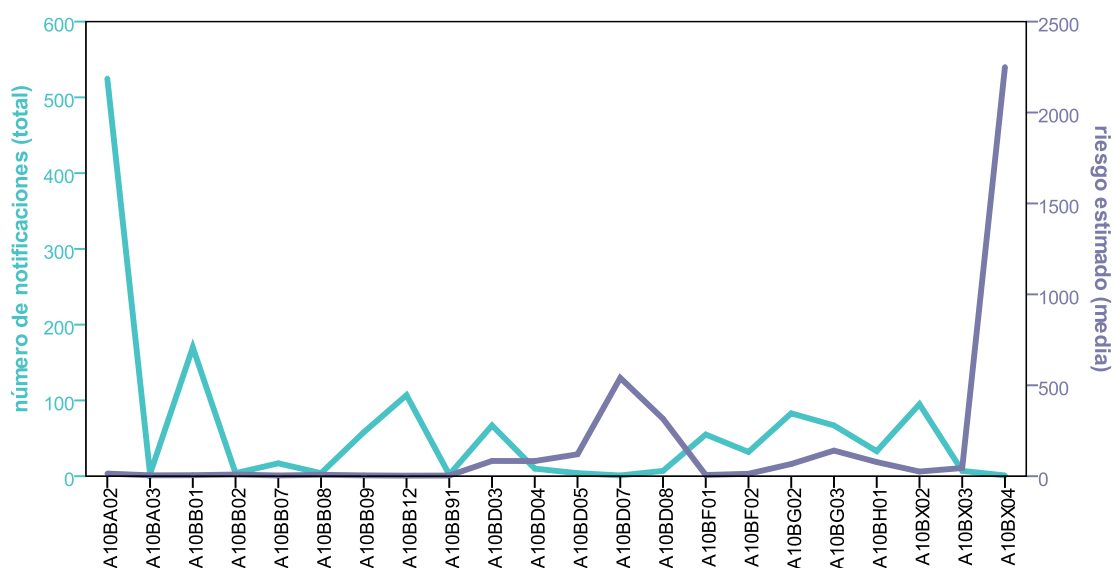


Gráfico 90. Número de notificaciones y riesgo estimado de reacciones adversas a principios activos de AHOs. Valores medios del periodo



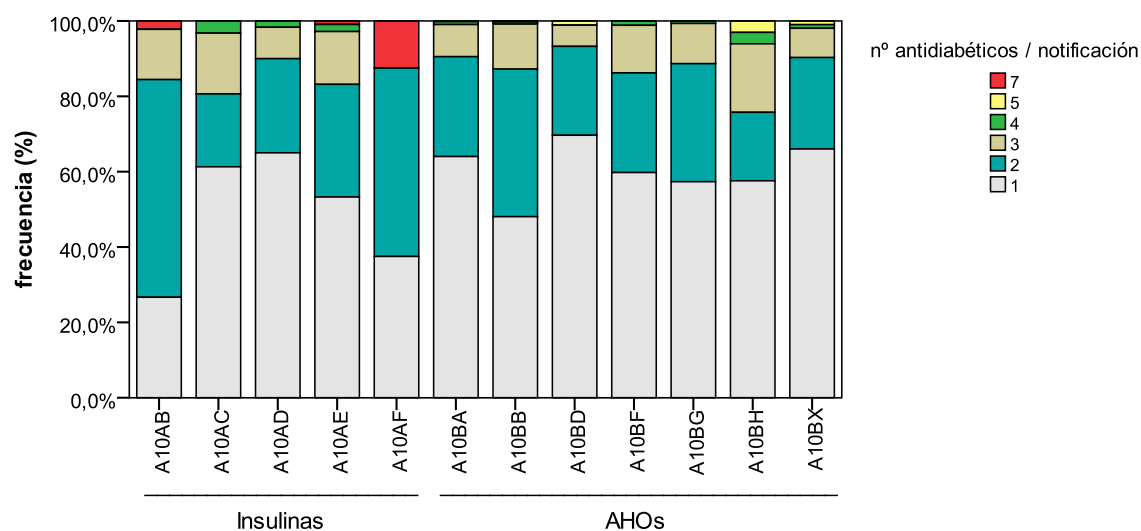
5.6.3. Número de fármacos por notificación. Número de Antidiabéticos por notificación

En el 54,5% de casos con insulinas y en el 51,6% de casos con AHOs se registran 2 o más fármacos por notificación, aunque se han llegado a registrar casos con hasta 14 fármacos por notificación en ambos subgrupos farmacológicos. Las insulinas de acción rápida y de acción prolongada destacan por presentarse en 20 y

29 notificaciones de 2 fármacos, respectivamente (Anexo 6. 9). Entre los AHOs, es interesante observar que tanto biguanidas como sulfonilureas aparecen en más de 50 notificaciones con 2 y 6 fármacos (Anexo 6. 10).

Un aspecto diferente es el número de Antidiabéticos presentes por notificación (Gráfico 91), se observa un ligero predominio de notificaciones con un sólo Antidiabético (928 notificaciones, 58%), excepto en grupos como insulina rápida, insulina inhalada y sulfonilureas (en especial glibenclamida) en notificaciones de 2 fármacos. Las biguanidas están presentes en el 36,4% de las notificaciones de un sólo fármaco. El número máximo es de 7 antidiabéticos/notificación en insulinas - participando en un mismo caso insulina lispro, su análogo bifásico y la insulina inhalada con 5 registros de esta última (Anexo 6. 11)-; y de 5 antidiabéticos/notificación en AHOs -con un único caso donde coinciden metformina, glimepirida, sitagliptina+metformina, sitagliptina y repaglinida (Anexo 6. 12)-.

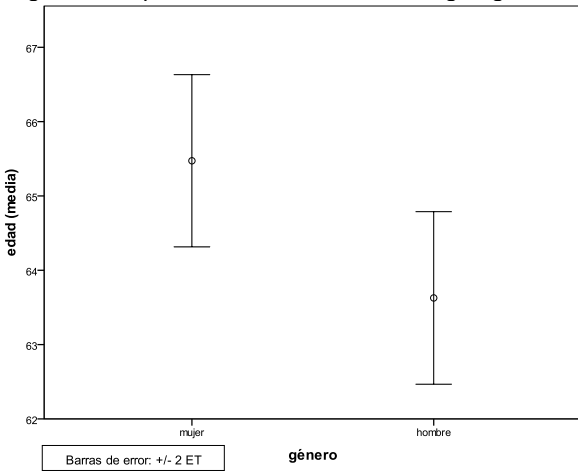
Gráfico 91. Número de Antidiabéticos por notificación según el subgrupo químico implicado en ella.



5.6.4. Análisis estadístico de la edad de notificación.

Analizamos la variabilidad de la edad de notificación según el género (Cuadro-resumen 1), según la Comunidad Autónoma (Cuadro-resumen 2) y según la gravedad (Cuadro-resumen 3).

Cuadro-resumen 1. Análisis de la variabilidad de la edad de notificación según el género

Análisis estadístico (datos en Anexo 6. 13)	Interpretación																					
<p>Figura 1. Dispersión de la edad media según género</p>  <p>Barras de error: +/- 2 ET</p> <table border="1" data-bbox="300 1256 799 1379"> <thead> <tr> <th colspan="4">a. Prueba de homogeneidad de varianzas</th> </tr> <tr> <th>Estadístico de Levene</th> <th>gl1</th> <th>gl2</th> <th>Sig.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7,462</td> <td>1</td> <td>1169</td> <td>0,006</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="245 1402 852 1554"> <thead> <tr> <th>b. Estadísticos de contraste*</th> <th>edad</th> <th>edad centralizada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z de Kolmogorov-Smirnov</td> <td>2,079</td> <td>1,569</td> </tr> <tr> <td>Sig. asintót. (bilateral)</td> <td>0,000</td> <td>0,015</td> </tr> </tbody> </table> <p>*variable de agrupación: género</p>	a. Prueba de homogeneidad de varianzas				Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.	7,462	1	1169	0,006	b. Estadísticos de contraste*	edad	edad centralizada	Z de Kolmogorov-Smirnov	2,079	1,569	Sig. asintót. (bilateral)	0,000	0,015	<p>a. Prueba de homogeneidad de varianzas, $p < 0,05$.</p> <p>No hay homogeneidad de varianzas. No hay normalidad en la distribución. Se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para 2 muestras independientes.</p> <p>b. Estadísticos de contraste, $p < 0,05$.</p> <p>Como $p < 0,05$ se deduce que las distribuciones de la edad media en la que se produce notificación presentan diferencias estadísticamente significativas según el género del paciente diabético. A su vez, el estadístico Z y el nivel de significación asociado para la edad centralizada demuestran que la forma de las dos distribuciones es significativamente diferente.</p>
a. Prueba de homogeneidad de varianzas																						
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.																			
7,462	1	1169	0,006																			
b. Estadísticos de contraste*	edad	edad centralizada																				
Z de Kolmogorov-Smirnov	2,079	1,569																				
Sig. asintót. (bilateral)	0,000	0,015																				

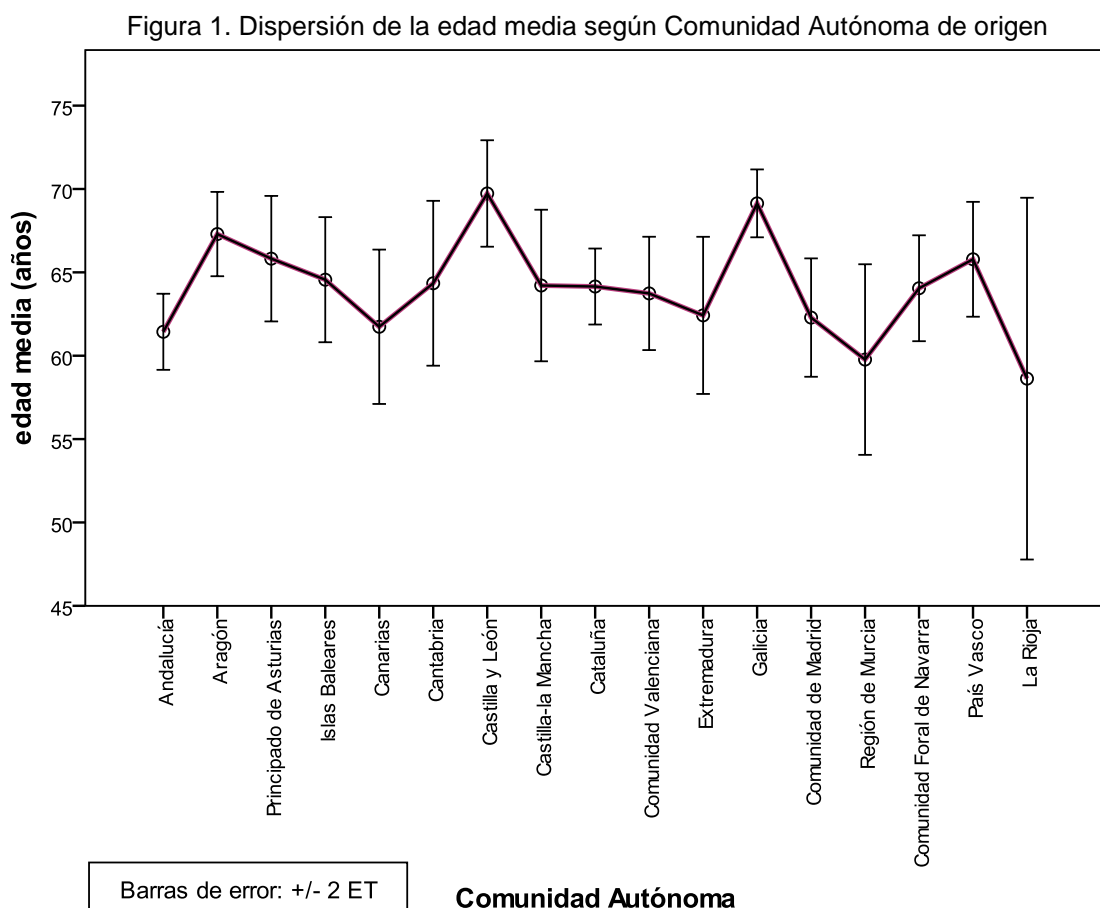
CONCLUSIONES

La edad media de notificación de RAs relacionadas con Antidabéticos es significativamente diferente según el género del paciente diabético.

La significación estadística de la diferencia entre las dos distribuciones se debe tanto a la localización en la escala (alrededor de qué valores se concentran las edades según el género), como a la forma (cómo es la distribución de esas concentraciones de edades), influyendo menos este último parámetro.

Cuadro-resumen 2. Análisis de la variabilidad de la edad de notificación según la Comunidad Autónoma

Análisis estadístico (datos en Anexo 6. 14)



a. Prueba de homogeneidad de varianzas

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
0,960	16	1157	0,500

b. ANOVA Edad-CC.AA.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8974,010	16	560,876	2,824	0,000
Intra-grupos	229831,674	1157	198,644		
Total	238805,683	1173			

Interpretación

a. Prueba de homogeneidad de varianzas, $p > 0,05$. Hay homogeneidad de varianzas. Se puede considerar normalidad en la distribución. Se realiza el análisis de ANOVA de una vía.

b. ANOVA de una vía, $p < 0,05$.

La distribución de la edad media de notificación presenta diferencias estadísticamente significativas según la CC.AA. de origen del paciente diabético.

Cuadro-resumen 2 (continuación). Análisis de la variabilidad de la edad según la Comunidad Autónoma.

c. Contrastes post-hoc

Se realizan los contrastes post-hoc entre las CC.AA.s de mayor edad media con las dos inmediatamente inferiores (contraste 1), con las dos siguientes inferiores (contraste 2) y con las 2 de menor edad media (contraste 3).

Contraste	Valor del contraste	Error típico	t	gl	Sig. (bilateral)
1	-2,88	1,736	-1,657	1157	,098
2	-4,26	1,966	-2,168	1157	,030
3	10,24	3,065	3,339	1157	,001

Resultados ($p > 0,05$ No hay diferencias, $p < 0,05$ Sí hay diferencias)

Contraste 1 [Castilla y León-Galicia] vs [Aragón-Principado de Asturias]: No hay diferencias

Contraste 2 [Castilla y León-Galicia] vs [Islas Baleares-País Vasco]: Sí hay diferencias

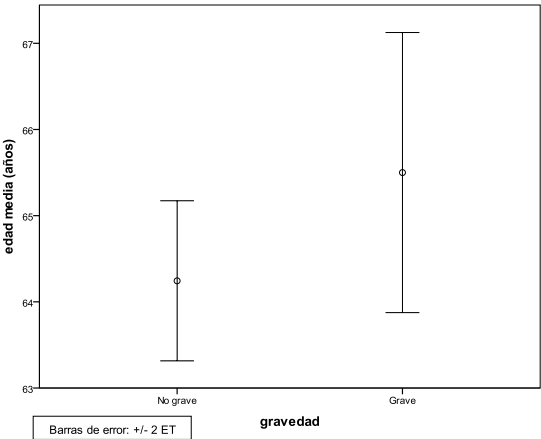
Contraste 3 [Castilla y León-Galicia] vs [Región de Murcia-La Rioja]: Sí hay diferencias

CONCLUSIONES

La edad media de notificación de RAs relacionadas con Antidabéticos es significativamente diferente según la Comunidad Autónoma de origen del paciente diabético.

Las CC.AA. con una edad media de notificación por encima de 69 años son significativamente diferentes a aquellas con una edad media de notificación inferior a 66 años.

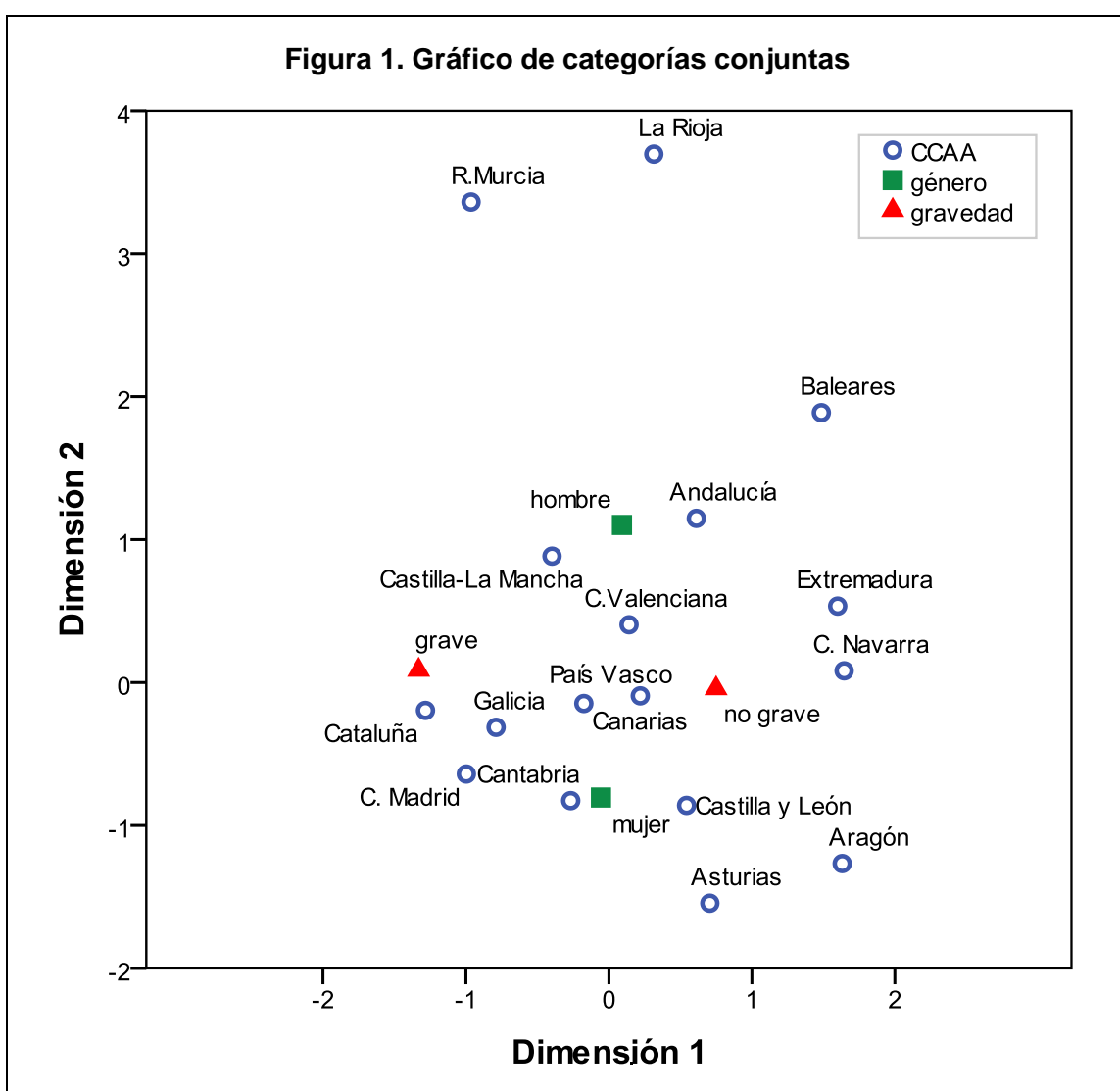
Cuadro-resumen 3. Análisis de la variabilidad de la edad de notificación según la gravedad.

Análisis estadístico (datos en Anexo 6. 15)	Interpretación																	
<p>Figura 4. Dispersión de la edad media según gravedad</p>  <table border="1" data-bbox="290 913 810 1037"> <caption>a. Prueba de homogeneidad de varianzas</caption> <thead> <tr> <th>Estadístico de Levene</th> <th>gl1</th> <th>gl2</th> <th>Sig.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14,295</td> <td>1</td> <td>1179</td> <td>0,000</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="242 1070 858 1218"> <caption>b. Estadísticos de contraste*</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>edad</th> <th>edad centralizada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z de Kolmogorov-Smirnov</td> <td>1,986</td> <td>1,473</td> </tr> <tr> <td>Sig. asintótica (bilateral)</td> <td>0,001</td> <td>0,026</td> </tr> </tbody> </table> <p>*variable de agrupación: gravedad UE</p>	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.	14,295	1	1179	0,000		edad	edad centralizada	Z de Kolmogorov-Smirnov	1,986	1,473	Sig. asintótica (bilateral)	0,001	0,026	<p>a. Prueba de homogeneidad de varianzas, $p < 0,05$.</p> <p>No hay homogeneidad de varianzas. No hay normalidad en la distribución. Se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para 2 muestras independientes.</p> <p>b. Estadísticos de contraste, $p < 0,05$.</p> <p>Las distribuciones de la edad media en la que se produce notificación presentan diferencias estadísticamente significativas según la gravedad atribuida a la notificación. Al igual que en el caso del género, el estadístico Z y el nivel de significación asociado para la edad centralizada demuestran que la forma de las dos distribuciones es significativamente diferente.</p>
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.															
14,295	1	1179	0,000															
	edad	edad centralizada																
Z de Kolmogorov-Smirnov	1,986	1,473																
Sig. asintótica (bilateral)	0,001	0,026																
CONCLUSIONES																		
<p>La edad media de notificación de RAs relacionadas con Antidabéticos es significativamente diferente según la gravedad atribuida a la notificación.</p> <p>La significación estadística de esta diferencia observada se debe a la concentración de las edades en determinados valores y, en menor grado, a la forma en la que se distribuyen dichas agrupaciones.</p>																		

5.6.5. Análisis estadístico de CC.AA.-género-gravedad de la notificación

El siguiente Análisis de correspondencias múltiple (Cuadro-resumen 4 y ANEXO 7), se realiza considerando conjuntamente las variables género, CC.AA. y gravedad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos.

Cuadro-resumen 4. Análisis de correspondencias múltiple: Comunidad Autónoma-género-gravedad de la notificación



Cuadro-resumen 4 (continuación). Análisis de correspondencias múltiple: Comunidad Autónoma-género-gravedad de la notificación**INTERPRETACIÓN**

Una parte muy elevada de la varianza de los datos se explica por la solución ofrecida ya que, con dos dimensiones, explicamos el 81,3% de la varianza total (Anexo 7. 1).

La variable género es la que tiene una correlación más baja con el resto de variables y menor relevancia (Anexo 7. 2 y Anexo 7. 3).

La primera dimensión se relaciona con la variable gravedad. El género está más próximo a la segunda dimensión. La CC.AA. discrimina para ambas dimensiones (Anexo 7. 4).

La Rioja y Murcia, con valores diferentes al resto de Comunidades (Anexo 7. 5), presentan 14 notificaciones atípicas en las que se registran reacciones adversas graves en hombres (Anexo 7. 6 y Anexo 7. 7).

CONCLUSIÓN

La CC.AA. seguida de la gravedad son las variables de mayor relevancia.

Cataluña se asocia con casos graves, mientras que el País Vasco con casos no graves. Cantabria se asocia con casos en mujeres y Andalucía con casos en hombres. Los pares de comunidades Navarra-Extremadura, País Vasco-Canarias y Madrid-Galicia presentan perfiles similares.

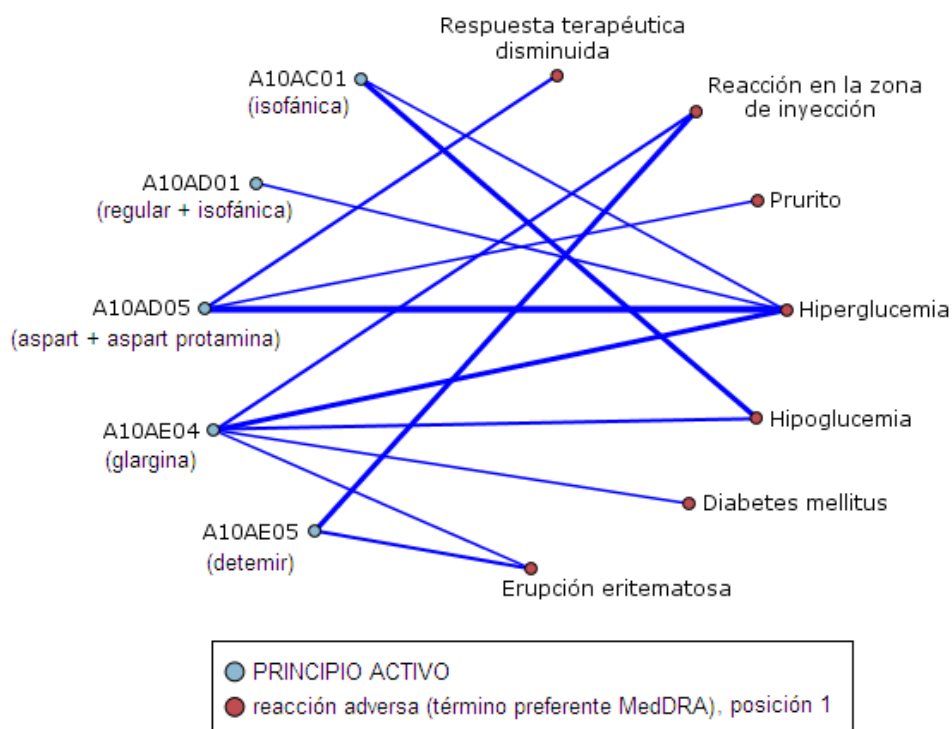
5.7. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: GRUPOS DE PACIENTES DIABÉTICOS QUE SUFREN RAMs.

En todos los casos se ha mantenido el orden de notificación, de mayor a menor, tanto del grado de sospecha de los principios activos como del nivel de gravedad de las diferentes RAs.

5.7.1. GRUPO 1: Notificaciones con Insulina en monoterapia.

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES. Este grupo consta de 99 notificaciones. En el Gráfico 92 se observa un predominio de la relación entre insulina aspart + aspart-protamina y la RA hiperglucemia (7 casos). Otras relaciones interesantes son detemir con ‘reacción en la zona de inyección’, insulina isofánica con ‘hipoglucemia’ e insulina glargina con ‘hiperglucemia’ (todos ellos con 5 casos cada uno) (Anexo 8. 1).

Gráfico 92. Red de enlaces de sospechas de RAs con insulina en monoterapia



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 1 (Anexo 8. 2):

Perfil 1.1: mujer de más de 75 años, procedente de Cataluña, que en el año 2006 sufre reacción adversa considerada no grave y probable. El fármaco sospechoso es insulina de acción prolongada detemir, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir, en primer lugar, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y, en segundo lugar, prurito.

Perfil 1.2: caso aislado de un hombre de edad desconocida, procedente de las Islas Baleares, que en el año 2007 sufre reacción adversa considerada no grave y probable. El fármaco sospechoso es insulina de acción prolongada glargina, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir trastornos del metabolismo y de la nutrición.

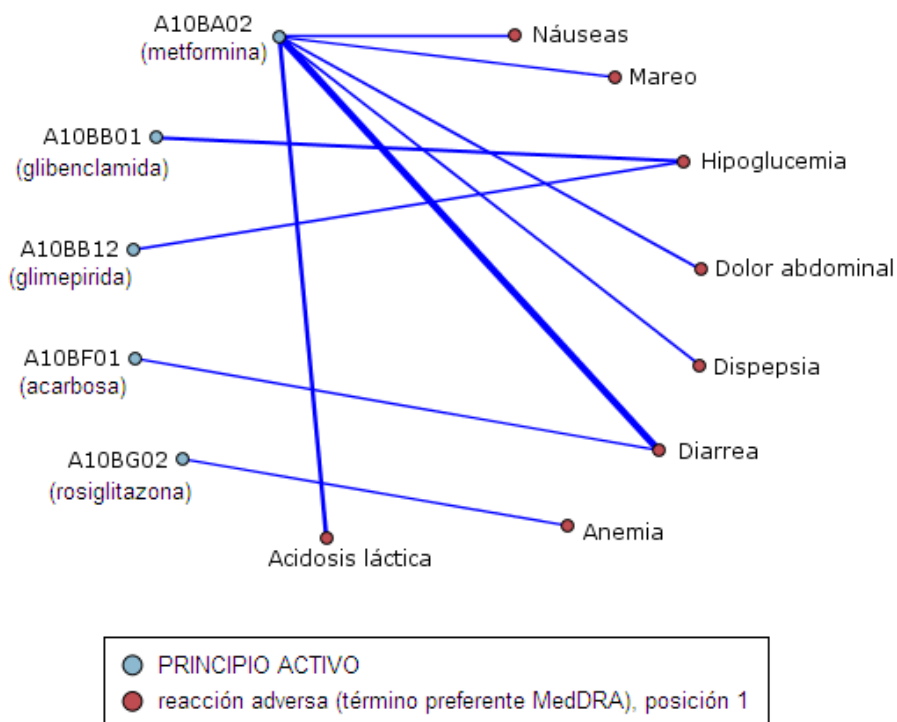
Perfil 1.3: mujer de edad no definida de Cataluña que en el año 2008 sufre reacción adversa considerada grave (aunque no mortal) y posible. El fármaco sospechoso es insulina de acción prolongada glargina, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, que pueden acompañarse de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. En caso de aparecer 3 o más RAs podría notificarse edema, fallo de dispositivo médico, fármaco ineficaz, insuficiencia de válvula tricúspide o fetopatía diabética.

5.7.2. GRUPO 2: Notificaciones con AHO en monoterapia.

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES

Este grupo consta de 526 notificaciones. En el Gráfico 93 se observa una fuerte relación entre metformina y las RAs 'Diarrea' (60 casos) y 'Acidosis láctica' (28 casos), además de dolor abdominal, dispepsia y náuseas. 'Hipoglucemia' se relaciona con las sulfonilureas glibenclamida (20 casos) y glimepirida (9 casos). En menor grado, rosiglitazona en monoterapia se relaciona con 'anemia' y acarbosa con 'diarrea' (Anexo 8. 3).

Gráfico 93. Red de enlaces de sospechas de RAs con AHO en monoterapia.



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 2 (Anexo 8. 4):

Perfil 2.1: mujer de más de 75 años, procedente de Cataluña, que en el año 2004 sufre reacción adversa considerada grave (aunque no mortal) y probable. El fármaco sospechoso es la biguanida metformina, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos renales, e incluso, pueden acompañarse de trastornos respiratorios. En caso de aparecer 4 o más RAs podría llegar a notificarse aspartato aminotransferasa elevada, diarrea, vómitos, alucinación o alteración del equilibrio.

Perfil 2.2: mujer de más de 75 años, de Galicia, que entre los años 2006 y 2007 sufre reacción adversa considerada no grave y posible. El fármaco sospechoso es la sulfonilurea glibenclamida, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. En caso de aparecer 4 RAs podría notificarse estados disociativos.

Perfil 2.3: mujer entre 65 y 74 años, de Aragón, que en 2008 sufre reacción adversa considerada no grave y probable. El fármaco sospechoso es la biguanida metformina, indicada para el tratamiento de DM, que puede producir trastornos gastrointestinales diversos como diarrea. En caso de aparecer 5 o más RAs podrían notificarse palpitaciones y vómitos.

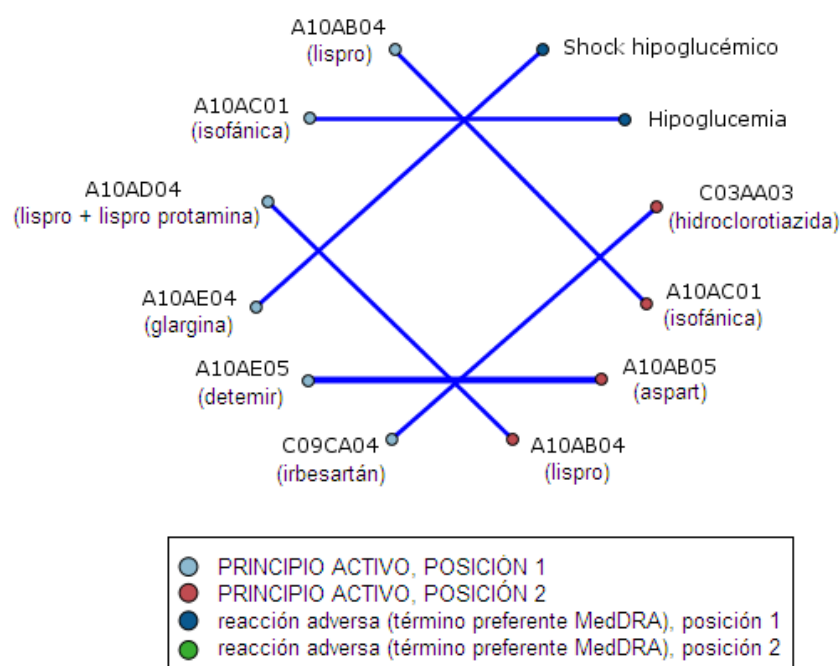
5.7.3. GRUPO 3: Notificaciones con Insulina/s y principios activos no antidiabéticos

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES

Este grupo consta de 68 notificaciones. En el Gráfico 94, queda reflejada la relación entre el análogo de acción prolongada detemir -posición 1- y el análogo de acción rápida aspart -posición 2- (3 casos). A su vez, la insulina de acción rápida lispro aparece relacionada en posición 1 con insulina de acción intermedia isofánica (2 casos); y en posición 2 con el análogo de acción bifásica lispro+lispro protamina (2 casos). Excepcionalmente, existen casos de politerapia con antihipertensivos (irbesartán) y diuréticos (hidroclorotiazida) en los que la insulina aparece en posiciones menos relevantes (Anexo 8. 5).

Existe una correlación similar (2 enlaces) entre insulina isofánica y la RA “Hipoglucemia”, así como entre insulina glargina y la RA “Shock hipoglucémico”. No destaca ninguna RA en posición 2.

Gráfico 94. Red de enlaces de sospechas de RAs con Insulina/s y principios activos no antidiabéticos



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 3 (Anexo 8. 6):

Perfil 3.1: mujer entre 25 y 34 años, de las Comunidades de Valencia o Madrid, que en 2008 sufre reacción adversa considerada grave (aunque no mortal) y posible. Presenta combinaciones de hasta 7 fármacos sospechosos, siendo el primero insulina de acción prolongada glargina y los siguientes hasta cuatro insulinas diferentes (rápida, intermedia o prolongada)-, y puede producir trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. En caso de aparecer 3 o más RAs podría notificarse edema de la boca, eritema, hiperglucemia, prurito o hiperhidrosis.

Perfil 3.2: hombre de 16 años en adelante, de Andalucía, Canarias, Castilla-León, Cataluña o Madrid, que en el año 2006 sufre reacción adversa grave (aunque no mortal) y probable. El fármaco sospechoso es insulina de acción intermedia 'regular + isofánica' o insulina de acción prolongada detemir -combinada con hasta 3 fármacos no sospechosos (otra insulina, vitaminas o agentes modificadores de lípidos)-, que puede producir trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, y trastornos del metabolismo y de la nutrición (hiperglucemia). En caso de aparecer 3 o más RAs puede notificarse eritema nudoso, temblor, hiperhidrosis, hipersensibilidad, palidez o prurito.

Perfil 3.3: hombre o mujer de 75 o más años, procedente de Andalucía, Cataluña o Comunidad Valenciana; que en el año 2004 sufre reacción adversa grave (aunque no mortal) y considerada posible/probable. El fármaco sospechoso es la insulina de acción prolongada glargina -combinada hasta con 6 fármacos no sospechosos (una o dos insulinas adicionales y agentes antitrombóticos)-, que puede producir trastornos del metabolismo y de la nutrición (hipoglucemia). En caso de aparecer 3 o más RAs puede darse efecto farmacológico o respuesta terapéutica disminuida, presencia de anticuerpos a un fármaco, retención urinaria, lagrimeo aumentado o acaloramiento.

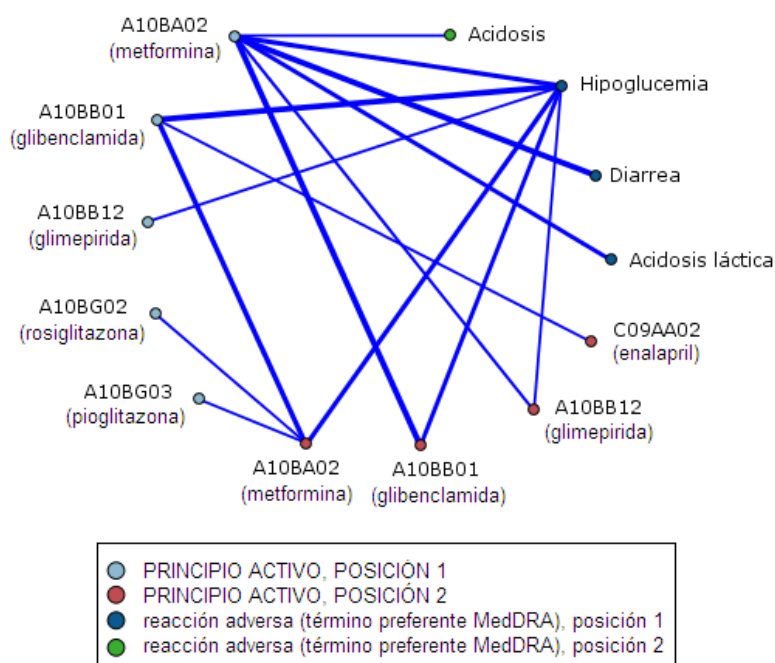
5.7.4. GRUPO 4: Notificaciones con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. AHO en primera posición

El primer principio activo sospechoso puede ser o no un antidiabético oral. En este grupo analizamos los que presentan AHO en primera posición.

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES. Este grupo consta de 417 notificaciones. En el Gráfico 95, se detecta una fuerte relación entre metformina y glibenclamida (20 casos). También existen enlaces entre metformina y glimepirida (4 casos), y entre glibenclamida y el antihipertensivo enalapril (3 casos). Se observa la combinación de tiazolidindionas (rosiglitazona o pioglitazona) en primera posición y metformina en segunda posición (ver Anexo 8. 7).

La RA “Hipoglucemia” se relaciona fuertemente con metformina (16 casos) y glibenclamida (18 casos) independientemente de sus posiciones; y con metformina (posición 1) y glimepirida (posición 2). Metformina se relaciona con “Diarrea” (11 casos), “Acidosis láctica” (7 casos) y con “Acidosis” (3 casos).

Gráfico 95. Red de enlaces de sospechas de RAs con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. AHO en primera posición.



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 4 (Anexo 8. 8):

Perfil 4.1: mujer entre 65 y 74 años, procedente de Galicia, que en el año 2006 sufre reacción adversa no grave y posible/probable. Presenta combinaciones de hasta 7 fármacos sospechosos, siendo el primero metformina. Los 6 restantes están relacionados con tratamientos de la sangre y órganos hematopoyéticos, Sistema cardiovascular, Sistema nervioso y preparados hormonales sistémicos (excluyendo hormonas sexuales e insulinas); e incluso en casos con nueve o más fármacos administrados se notifican pantoprazol, captopril o **glibenclamida** (tratamiento de DM). Estas combinaciones pueden producir trastornos gastrointestinales, del sistema nervioso, generales y alteraciones en el lugar de administración, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, renales y urinarios.

Perfil 4.2: mujer entre 55 y 64 años, procedente de Cataluña, que en el año 2007 sufre reacción adversa grave no mortal y probable. El fármaco sospechoso es la biguanida metformina combinada con hasta 10 fármacos no sospechosos -relacionados con tratamientos del tracto alimentario y metabolismo, sistema cardiovascular y sistema nervioso-. El fármaco sospechoso puede producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, gastrointestinales, y del sistema nervioso.

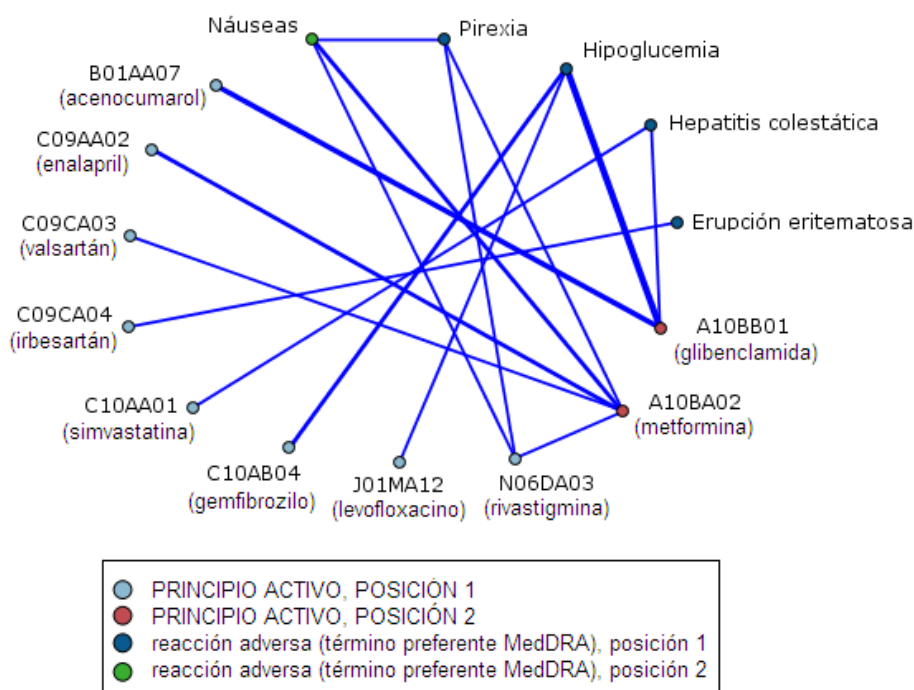
Perfil 4.3: mujer entre 65 y 74 años, procedente de Cataluña, que en el año 2008 sufre reacción adversa no grave y probable. El fármaco sospechoso es la biguanida metformina combinada hasta con 11 fármacos no sospechosos -relacionados con tratamientos del tracto alimentario y metabolismo (incluyendo vitaminas) y del sistema cardiovascular-. Se pueden producir trastornos gastrointestinales, del sistema nervioso, generales y alteraciones en el lugar de administración.

5.7.5. GRUPO 5: Notificaciones con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. Principio activo no antidiabético en primera posición

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES. Este grupo consta de 93 notificaciones. En el Gráfico 96, aparece una fuerte relación entre el agente antitrombótico acenocumarol y la sulfonilurea glibenclamida (4 casos, Anexo 8. 9). Destaca la presencia de metformina como segundo fármaco relacionado con diversos fármacos, tales como antihipertensivos (enalapril -3 casos-), antagonistas de angiotensina 2 (valsartán -2 casos-) y medicamentos antidemencia (rivastigmina -2 casos-).

Se relaciona la RA “Hipoglucemia” con con la resina de intercambio iónico gemfibrozilo en posición 1 (3 casos), y con glibenclamida (5 casos), y con levofloxacino en posición 2 (2 casos). Se observa una estructura que relaciona rivastigmina, metformina, pirexia y náuseas. Es llamativa la RA “Hepatitis colestásica” relacionada con glibenclamida o simvastatina (2 casos en ambos), así como la “Erupción eritematosa” enlazada exclusivamente con irbesartán (2 casos).

Gráfico 96. Red de enlaces de sospechas de RAs con AHO/s y principios activos no antidiabéticos. Principio activo no antidiabético en primera posición.



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 5 (Anexo 8. 10):

Perfil 5.1: hombre o mujer entre 65 y 74 años, procedente de Galicia, que en el año 2003 sufre reacción adversa no grave y posible. Presenta combinaciones de hasta 8 fármacos sospechosos, siendo el primero del Sistema Cardiovascular. Los 7 restantes son antidiabéticos orales no especificados. Estas combinaciones pueden producir trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos gastrointestinales. En caso de aparecer 3 o más RAs podría llegar a notificarse malestar general, diarrea o dispepsia.

Perfil 5.2: hombre entre 65 y 74 años, procedente de Cataluña, que en el año 2008 sufre reacción adversa grave (aunque no mortal) y posible. Presenta combinaciones de hasta 10 fármacos sospechosos (o sospechosos por interacción), siendo el primero del Sistema Cardiovascular y los restantes antidiabéticos orales –principalmente-, antiácidos, bloqueantes de canales de calcio, modificadores de lípidos, psicolépticos y psicoanalépticos. Estas combinaciones pueden producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, de la sangre y del sistema linfático, psiquiátricos, respiratorios, torácicos y mediastínicos. En caso de presentarse 3 o más RAs podría notificarse diarrea, dolor abdominal, hipoglucemia, insuficiencia renal aguda, acaloramiento, taquicardia, nerviosismo, rubefacción y retención urinaria.

Perfil 5.3: mujer mayor de 75 años, procedente de Cataluña, que en los años 2005 o 2007 sufre reacción adversa grave (aunque no mortal) y probable. Presenta combinaciones de 2 fármacos sospechosos, donde el primero es del Sistema Cardiovascular y el segundo un antidiabético oral, administrados concomitantemente con hasta 10 fármacos no sospechosos. Dichas combinaciones pueden producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, y en caso de presentarse 3 o más RAs podría notificarse anemia, bradifrenia, disnea, niveles de fármaco elevados, apetito disminuido, edema de lengua o de cara, peso disminuido y disgeusia.

5.7.6. GRUPO 6: Notificaciones con combinaciones de Insulina/s y AHO/s

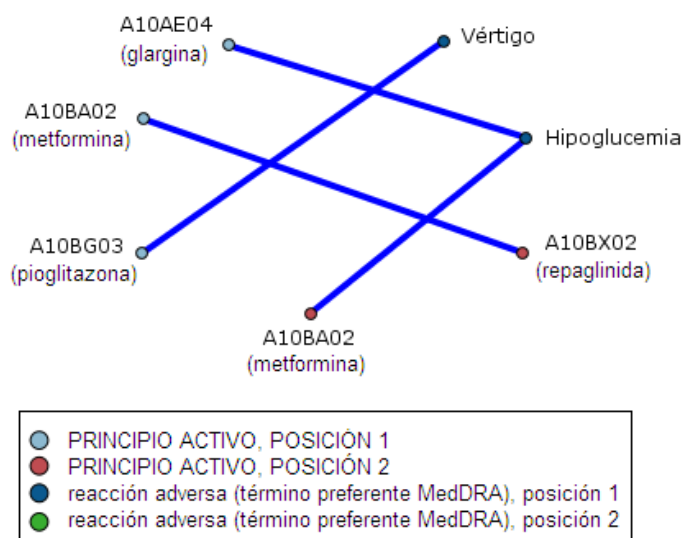
El total de notificaciones donde se especifica el subgrupo -A10A y/o A10B- (1.245 casos) es menor al total de notificaciones de Insulinas y AHOs consideradas por separado (1.287 notificaciones). Esto significa que hay 42 casos (3,4% de las notificaciones) en los que la notificación recoge terapia combinada Insulina/s-AHO/s con o sin otros principios activos no antidiabéticos concomitantes. Debido a sus características particulares, analizamos estos casos en un grupo independiente.

ANÁLISIS DE RED DE ENLACES

Este grupo consta de 42 notificaciones. La relación más fuerte observada en el Gráfico 97 es la combinación de la biguanida metformina y la glinida repaglinida (2 casos), mientras que la insulina de combinación se localiza en posiciones inferiores.

Respecto a las RAs, se localizan enlaces de “Hipoglucemia” con insulina glargina en posición 1 y con metformina en posición 2 (2 casos en ambos). Con igual frecuencia aparece la relación entre “Vértigo” y pioglitazona en primera posición (Anexo 8. 11). No destaca ninguna RA en posición 2.

Gráfico 97. Red de enlaces de sospechas de RAs con combinaciones de Insulina/s y AHO/s.



RESUMEN DE LOS PERFILES OBTENIDOS PARA EL GRUPO 6 (Anexo 8. 12):

Perfil 6.1: mujer entre 45 y 64 años o mayor de 75 años, procedente de Extremadura, que en el año 2008 sufre reacción adversa no grave y posible. El fármaco sospechoso sería la biguanida metformina combinada con hasta 13 fármacos no sospechosos y muy diversos (insulinas de acción bifásica, enalapril, bloqueantes de canales de calcio, ácido acetilsalicílico). El único fármaco considerado sospechoso puede producir trastornos en la piel y tejido subcutáneo, y a partir de la segunda RA podría notificarse edema, estado confusional, insomnio, masa en la zona de inyección, mialgia y respuesta terapéutica disminuida.

Perfil 6.2: hombre entre 55 y 64 años, que sufre reacción adversa no grave y posible. El fármaco sospechoso sería la insulina de acción prolongada glargina, la biguanida metformina o la glinida repaglinida; y combinado hasta con 4 fármacos no sospechosos (insulinas de acción intermedia, agentes antitrombóticos, metformina, enalapril, paracetamol, agentes urológicos o glibenclamida). El fármaco sospechoso puede producir trastornos gastrointestinales, trastornos vasculares o exploraciones complementarias (elevación de niveles de enzimas hepáticos).

Perfil 6.3: mujer entre 65 y 74 años, procedente de Galicia, que en 2007 o 2008 sufre reacción adversa no grave y posible. Presenta combinaciones de hasta 7 fármacos sospechosos siendo el primero insulina de acción prolongada glargina, y los restantes sospechosos -paracetamol, tramadol, ibuprofeno y diclofenaco- o sospechosos por interacción -metformina, ácido acetilsalicílico, sulpirida, glipizida, atorvastatina, diazepam-. Estas combinaciones pueden producir trastornos del metabolismo y de la nutrición, y a partir de la segunda RA, bloqueo auriculoventricular, cefalea, edema de la zona de inyección, error de medicación, hipoglucemia, insuficiencia cardíaca, mareo, reacción en la zona de inyección, síncope, visión borrosa.

5.8. ESTUDIO DE LAS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: DETECCIÓN DE SEÑALES POSITIVAS.

A continuación se recogen los pares principio activo-reacción adversa (término preferente MedDRA) detectados como señales de seguridad positivas. Se obtienen siguiendo la metodología BCPNN ('Bayesian Confidence Propagation Neural Network') aplicada internacionalmente por la OMS para este tipo de estudios.

5.8.1. Señales positivas de insulinas

La señal positiva de insulinas con menor probabilidad de falso positivo es para el par 'glargina-hiperglucemia', seguido por 'detemir-reacción en la zona de inyección'. De hecho, ambas parejas presentan los mayores valores de riesgo relativo superior a 2, es decir que un paciente diabético expuesto alguno de estos principios activos tiene un riesgo dos veces mayor de sufrir las reacciones adversas correspondientes que uno no expuesto a esos fármacos.

Todas las señales positivas generadas con Insulinas -tales como hipoglucemias, hiperglucemias, alteraciones de la respuesta terapéutica y reacciones en la zona de inyección (prurito, eritema)-, están relacionadas con el mecanismo de acción de la insulina (hipoglucemia, hiperglucemia), y su presencia es habitual en los tratamientos farmacológicos con estos principios activos.

Tabla 45. Señales de seguridad positivas de Insulinas detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008*. Riesgo relativo (RR_0) = 1 y Riesgo relativo (RR_0) = 2

INSULINAS Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	n	RR ₀ =1		RR ₀ =2	
			post.H ₀	FDR ($< 0,05$)	post.H ₀	FDR ($< 0,05$)
lispro	Respuesta terapéutica disminuida	2	0,112	0,048		
aspart	Hiperglucemia	3	0,073	0,025		
aspart	Hipoglucemia	5	0,058	0,018		
isofánica	Hipoglucemia	9	0,007	0,001	0,121	0,038
isofánica	Prurito	3	0,112	0,049		
isofánica	Reacción en la zona de inyección	3	0,040	0,009		
regular+isofánica	Hiperglucemia	5	0,011	0,002	0,099	0,032
regular+isofánica	Prurito	4	0,030	0,006		
regular+isofánica	Urticaria	4	0,010	0,002	0,074	0,022
aspart+ aspart protamina	Hiperglucemia	9	0,000	0,000	0,003	0,001
aspart+ aspart protamina	Respuesta terapéutica disminuida	4	0,013	0,003	0,092	0,027
glargina	Hiperglucemia	14	0,000	0,000	0,000	0,000
glargina	Hipoglucemia	11	0,069	0,023		
glargina	Reacción en la zona de inyección	3	0,081	0,028		
glargina	Respuesta terapéutica disminuida	7	0,000	0,000	0,010	0,002
detemir	Edema	3	0,108	0,043		
detemir	Erupción eritematosa	5	0,005	0,001	0,061	0,015
detemir	Inflamación de la zona de inyección	3	0,037	0,008	0,138	0,041
detemir	Prurito	4	0,069	0,024		
detemir	Reacción en la zona de inyección	9	0,000	0,000	0,000	0,000
inhalada	Control inadecuado de la diabetes mellitus	2	0,109	0,046		
inhalada	Eritema	2	0,102	0,039		
inhalada	Hiperglucemia	3	0,050	0,014		

*Adaptado de Anexo 9. 1 y Anexo 9. 2

5.8.2. Señales positivas de AHOs

La señal positiva de AHOs con menor probabilidad de falso positivo es para el par 'glibenclamida-hipoglucemia', seguido por 'metformina-diarrea'. En cambio, los pares que presentan los mayores valores de riesgo relativo superior a 2, son 'glibenclamida-hipoglucemia' seguido de 'miglitol-flatulencia'. Por otro lado, es llamativo que un paciente expuesto a metformina tenga el mismo riesgo elevado de sufrir acidosis láctica que de sufrir diarrea.

La mayoría de las señales positivas de AHOs son ampliamente conocidas y muchas de ellas asociadas a molestias gastrointestinales derivadas de la administración por vía oral característica de AHOs. Aun así, hay algunas reacciones menos conocidas como las presentes en los pares [rosiglitazona+metformina]-disnea, [rosiglitazona+glimepirida]-disnea, pioglitazona-artralgia y sitagliptina-artralgia.

Tabla 46a. Señales de seguridad positivas de AHOs detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008*. Riesgo relativo (RR_0) = 1 y Riesgo relativo (RR_0) = 2

AHOS Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	n	$RR_0=1$		$RR_0=2$	
			post. H_0	FDR ($< 0,05$)	post. H_0	FDR ($< 0,05$)
metformina	Acidosis	9	0,100	0,036		
metformina	Acidosis láctica	62	0,000	0,000	0,001	0,000
metformina	Anorexia	9	0,068	0,022		
metformina	Arcadas	7	0,065	0,022		
metformina	Diarrea	135	0,000	0,000	0,001	0,000
metformina	Disgeusia	11	0,015	0,004		
metformina	Dispepsia	25	0,000	0,000	0,059	0,013
metformina	Dolor abdominal	48	0,000	0,000		
metformina	Malestar general	13	0,093	0,034		
metformina	Náuseas	32	0,003	0,001		
metformina	Vómitos	26	0,013	0,003		
glibenclamida	Hipoglucemia	58	0,000	0,000	0,000	0,000
glibenclamida	Trombocitopenia	3	0,087	0,030		
glimepirida	Alanina aminotransferasa elevada	3	0,062	0,018		
glimepirida	Aspartato aminotransferasa elevada	3	0,062	0,019		
glimepirida	Enzimas hepáticos aumentados	4	0,097	0,035		
glimepirida	Hipoglucemia	21	0,001	0,000	0,140	0,044
glimepirida	Somnolencia	3	0,077	0,026		
rosiglitazona+ metformina	Anemia	4	0,092	0,032		
rosiglitazona+ metformina	Disnea	6	0,009	0,002	0,100	0,035
rosiglitazona+ metformina	Edema	11	0,000	0,000	0,002	0,001
rosiglitazona+ metformina	Edema periférico	4	0,087	0,029		
rosiglitazona+ metformina	Insuficiencia cardiaca	6	0,002	0,000	0,038	0,008
rosiglitazona+ metformina	Peso aumentado	6	0,005	0,001	0,069	0,020
rosiglitazona+ glimepirida	Disnea	3	0,033	0,007	0,145	0,047

*Adaptado de Anexo 9. 1 y Anexo 9. 2

Tabla 47b. Señales de seguridad positivas de AHOs detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008*. Riesgo relativo (RR_0) = 1 y Riesgo relativo (RR_0) = 2

AHOS Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	n	$RR_0=1$		$RR_0=2$	
			post. H_0	FDR ($< 0,05$)	post. H_0	FDR ($< 0,05$)
acarbosea	Diarrea	11	0,087	0,030		
acarbosea	Flatulencia	11	0,000	0,000	0,000	0,000
acarbosea	Hepatitis	7	0,001	0,000	0,021	0,005
miglitol	Diarrea	8	0,051	0,015		
miglitol	Dolor abdominal	7	0,003	0,000	0,062	0,017
miglitol	Flatulencia	12	0,000	0,000	0,000	0,000
rosiglitazona	Anemia	12	0,000	0,000	0,000	0,000
rosiglitazona	Angioedema	3	0,093	0,033		
rosiglitazona	Astenia	5	0,052	0,015		
rosiglitazona	Edema	11	0,000	0,000	0,004	0,001
rosiglitazona	Edema periférico	4	0,113	0,050		
rosiglitazona	Enzimas hepáticos aumentados	5	0,044	0,012		
rosiglitazona	Insuficiencia cardiaca	6	0,004	0,001	0,050	0,010
rosiglitazona	Peso aumentado	5	0,029	0,006		
pioglitazona	Artralgia	7	0,001	0,000	0,019	0,003
pioglitazona	Edema	5	0,048	0,013		
pioglitazona	Edema periférico	9	0,000	0,000	0,005	0,001
pioglitazona	Enzimas hepáticos aumentados	5	0,028	0,005		
pioglitazona	Hematuria	3	0,063	0,021		
pioglitazona	Mareo	6	0,057	0,017		
pioglitazona	Mialgia	4	0,043	0,011		
pioglitazona	Peso aumentado	7	0,001	0,000	0,026	0,006
sitagliptina	Artralgia	4	0,014	0,003	0,097	0,030
sitagliptina	Mialgia	3	0,054	0,016		
sitagliptina	Somnolencia	3	0,039	0,009		
repaglinida	Dolor abdominal	10	0,024	0,004		
repaglinida	Erupción eritematosa	5	0,044	0,011		
repaglinida	Lesión traumática hepatocelular	3	0,081	0,027		
repaglinida	Nerviosismo	3	0,093	0,035		

*Adaptado de Anexo 9. 1 y Anexo 9. 2

5.8.3. Señales positivas de fármacos no antidiabéticos

Entre los fármacos no antidiabéticos sospechosos de reacción adversa, destacan aquellos que pueden afectar directamente a los niveles de glucemia, como los pares gemfibrozilo-hipoglucemia o [trimetoprim+sulfametoxazol]-hipoglucemia.

Sobresale por su alto riesgo relativo (>2) la insuficiencia renal aguda debida a torasemida; y por su riesgo relativo más moderado (>1), junto a su presencia en varios pares fármaco-RA, la pirexia debida a amlodipino, simvastatina o rivastigmina.

Tabla 48. Señales de seguridad positivas de principios activos no antidiabéticos detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008*. Riesgo relativo (RR_0) = 1 y Riesgo relativo (RR_0) = 2

FÁRMACOS NO ANTIDIABÉTICOS Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	n	RR ₀ =1		RR ₀ =2	
			post.H ₀	FDR (< 0,05)	post.H ₀	FDR (< 0,05)
hidroclorotiazida	Hiponatremia	2	0,108	0,045		
hidroclorotiazida	Insuficiencia renal aguda	3	0,089	0,031		
torasemida	Acidosis	2	0,107	0,043		
torasemida	Insuficiencia renal aguda	4	0,011	0,002	0,077	0,024
espironolactona	Hiperpotasemia	2	0,101	0,037		
espironolactona	Insuficiencia renal aguda	3	0,041	0,010		
amlodipino	Pirexia	2	0,102	0,040		
diltiazem	Erupción maculopapular	2	0,109	0,047		
enalapril	Hepatitis	3	0,063	0,020		
Valsartán	Hiponatremia	2	0,102	0,040		
Irbesartán	Pancreatitis aguda	2	0,108	0,044		
simvastatina	Pirexia	2	0,102	0,041		
gemfibrozilo	Hipoglucemia	3	0,111	0,048		
amoxicilina	Enzimas hepáticos aumentados	2	0,109	0,046		
trimetoprim+sulfametoxazol	Hipoglucemia	3	0,070	0,025		
metotrexato	Pancitopenia	2	0,106	0,042		
rivastigmina	Pirexia	2	0,102	0,038		

*Adaptado de Anexo 9. 1 y Anexo 9. 2

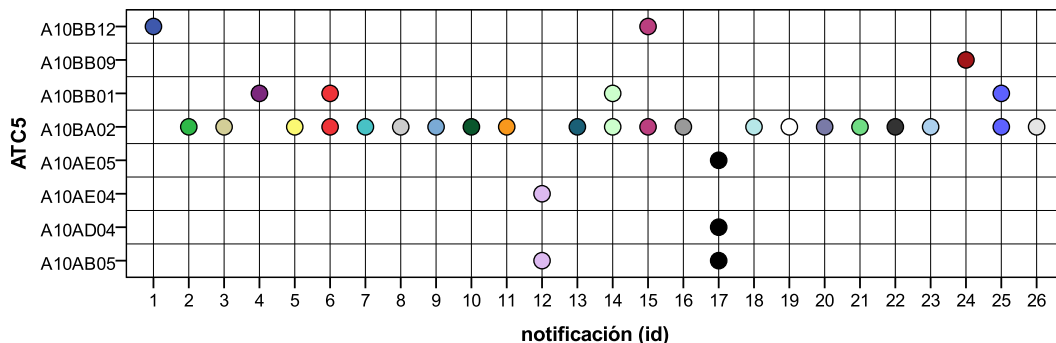
5.9. ANÁLISIS DE CASOS ESPECIALES

5.9.1. Análisis de casos mortales

A continuación se muestra un resumen de las características más destacadas de los 26 casos mortales ordenados cronológicamente. En el Gráfico 98, se detecta que el principio activo mayoritario es metformina (A10BA02) -presente en 21 de los casos (63,6%)-, seguido de glibenclamida -4 casos (12,1%) - (Anexo 10. 1). Hay otros 4 casos donde están implicados principios activos diferentes: en el nº12 y el nº17 hay combinaciones de insulinas (insulina rápida aspart -A10AB05- siempre presente); y en el nº 1 y el nº 14 participan glimepirida y gliclazida, respectivamente. Hay casos de combinación de diferentes AHOs (nº6, nº14, nº15 y nº25 combinan metformina con sulfonilureas). No existe combinación de diferentes principios activos de insulinas y AHOs entre los casos mortales (ver detalles en Anexo 10. 2).

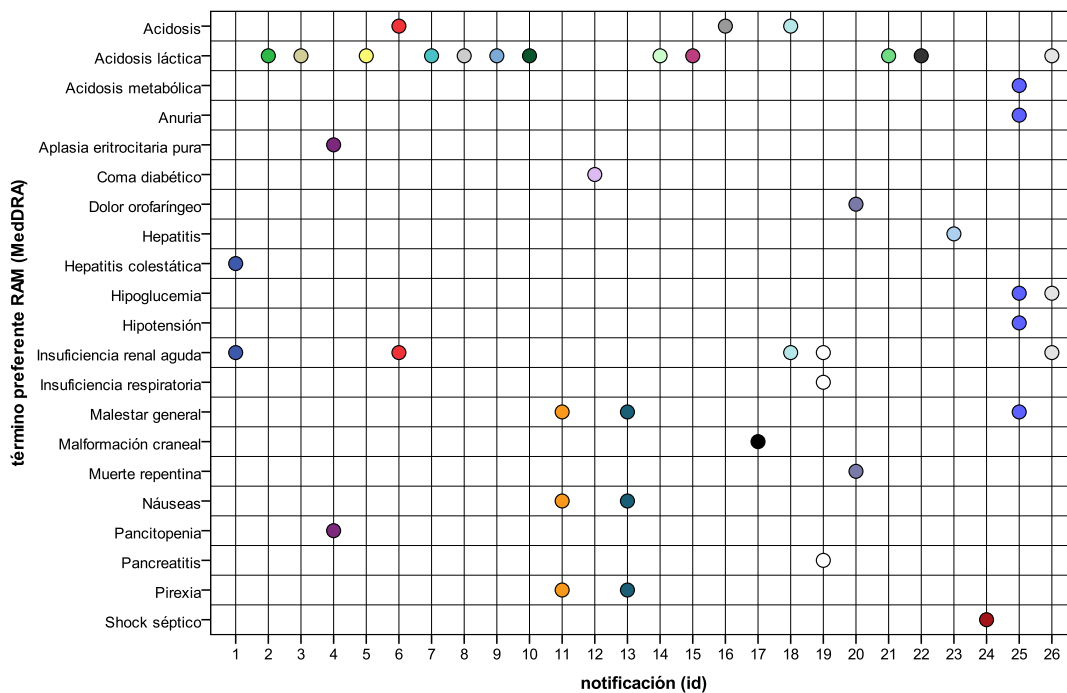
Respecto a las reacciones adversas más comunes (término preferente MedDRA) representadas en el Gráfico 99, en 12 casos se produce acidosis láctica (27,9%) -todos tomaban metformina-, seguido de 5 casos de insuficiencia renal aguda (11,6%) -4 tomaban metformina-. En los casos nº11 y nº13, también con tratamiento de metformina, se presenta un cuadro diferente a los anteriores caracterizado por malestar general, náuseas y pirexia (Anexo 10. 2). Por último, el caso nº25 -en tratamiento con metformina y glibenclamida- es el que más RAs notifica (acidosis metabólica, anuria, hipoglucemia, hipotensión y malestar general) sin estar implicada entre ellas la acidosis láctica.

Gráfico 98. Principios activos antidiabéticos* en casos con desenlace mortal



*sólo se incluyen los principios activos antidiabéticos presentes en las notificaciones

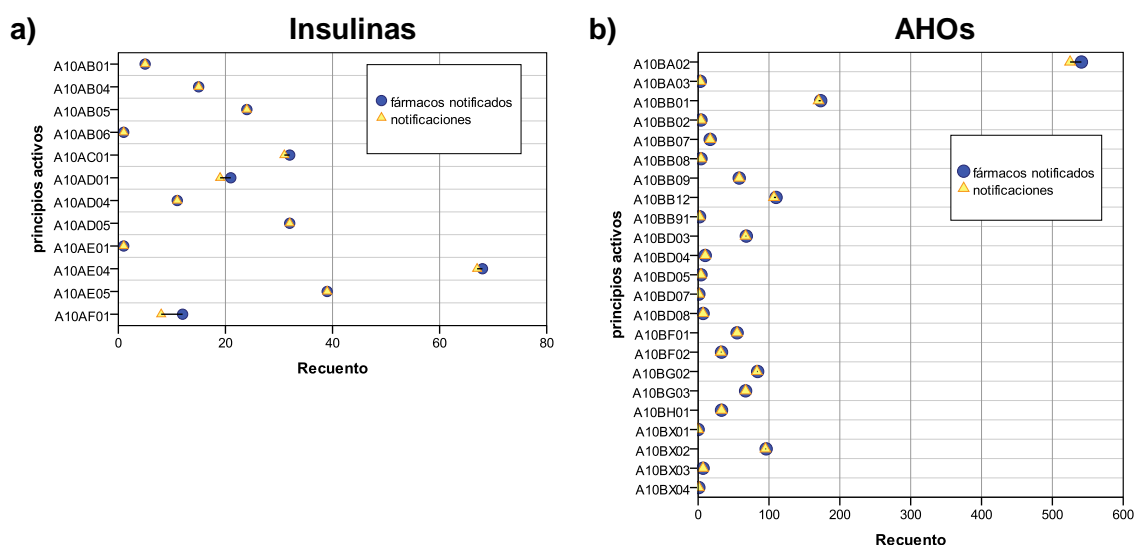
Gráfico 99. Reacciones adversas notificadas (término preferente MedDRA) en casos con desenlace mortal



5.9.2. Análisis de casos con principios activos repetidos

Analizando el número de registros de cada principio activo (Gráfico 100), su frecuencia de aparición sería la misma que la ya comentada para la notificación de principios activos antidiabéticos (Gráfico 89 y Gráfico 90). En el caso de insulinas, el orden de mayor a menor número de registros sería: glargina>detemir>aspart+aspart protamina/isofánica. En el caso de AHOs: metformina>glibenclamida>glimепirida> repaglinida (Anexo 10. 3).

Gráfico 100. Comparación entre el número de registros y de notificaciones de principios activos antidiabéticos según el subgrupo farmacológico y principio activo



Resultan llamativos los casos de insulina inhalada y metformina debido a que sus registros como principios activos son muy superiores al número de notificaciones en las que aparecen.

Debido a esta última observación, y considerando los principios activos con una clasificación ATC completa, se compara el número de notificaciones y el número de fármacos notificados bajo el mismo código ATC5, es decir, que contienen un principio activo determinado. Si el número de fármacos es mayor al de notificaciones, significa

que existen repeticiones de principio activo en las notificaciones. Dichas desigualdades son también observables en el Gráfico 100.

Extraemos así que hay 8 repeticiones de principios activos en Insulinas y 26 en AHOs. Los subgrupos químicos y principios activos afectados se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 49. Notificaciones de sospechas de RAs relacionadas con Antidiabéticos con principios activos repetidos.

Subgrupo químico	principio activo x nº veces que aparece	nº de notificaciones
Insulina de acción intermedia	isofánica x 2	1
Insulina de acción bifásica	(regular + isofánica) x 2	2
Insulina de acción prolongada	glargina x 2	1
Insulina inhalada	insulina inhalada x 4	1
Biguanidas	metformina x 2	12
	metformina x 3	2
Sulfonilureas	gibenclamida x 2	3
	glimepirida x 2	1
	glimepirida x 3	1
Combinaciones de AHOs	(metformina+rosiglitazona) x 2	1
Inhibidores de alfa-glucosidasa	miglitol x 2	1
Tiazolidindionas	rosiglitazona x 2	1

Se observan repeticiones para subgrupos químicos tradicionales como biguanidas, sulfonilureas, así como en insulinas humanas de acción intermedia o bifásica. En concreto, los casos con repetición de metformina son abundantes y pueden ser debidos al elevado número de genéricos de este principio activo presentes en el mercado, lo que podría generar errores de medicación. De hecho, el 46,2% de las especialidades de metformina presentes en estos casos son genéricos. La insulina rápida y los inhibidores de DPP-4 no presentan repeticiones.

5.9.3. Análisis de casos excluidos del estudio

Ya se comentó previamente en el apartado de Material y Métodos, que se descartan 7 casos por no presentar en su notificación principios activos antidiabéticos de indicación exclusiva en tratamientos farmacológicos de DM. Los pacientes afectados toman complementos dietéticos que contienen goma guar entre sus múltiples componentes, y que combinados con otros complementos vitamínicos, o incluso otros fármacos no antidiabéticos (por ejemplo, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico).

En las formulaciones de dichos complementos dietéticos, el principio activo goma guar se encuentra en concentraciones inferiores a las que producen efecto terapéutico antidiabético, aunque manteniendo las propiedades de sensación de distensión, plenitud y saciedad de interés en los tratamientos adelgazantes.

Hemos considerado importante recoger la información sobre estos productos en el Anexo 10. 4 debido al potencial riesgo para la salud que ha generado su uso en otras situaciones. Los casos aparecen concentrados en los años 2007 y 2008 y la reacción adversa más frecuente en estos casos ha sido la función hepática anormal.

5.9.4. Análisis de valores perdidos

En el análisis se han considerado 47 variables (teniendo en cuenta el máximo de entradas por notificación: hasta 6 entradas de fuentes primarias, hasta 21 de fármacos y hasta 7 de RAM, realmente se trabaja con 514 variables). De las 47 variables originales sólo 20 presentan algún valor perdido y de ellas sólo 4 presentan valores perdidos por encima del 20% (ver Anexo 10. 5). Entre un 20% y un 30% de valores perdidos se encuentran la indicación terapéutica (inferior entre los fármacos sospechosos, 17,7%) y el tratamiento de la RAM. Por encima del 50% de valores perdidos están la latencia del tratamiento (52,1%) y la duración del tratamiento (74,7%) -reduciéndose entre los fármacos sospechosos (55,0%)-

* El nivel 5 de la Clasificación ATC que permite identificar los principios activos no está presente en la base de datos FEDRA facilitada. Por ello, utilizando la información del principio activo original notificado, se ha procedido a introducir el código ATC (ATC5) en todos los casos donde éste fuese inequívoco, bien porque tuviese un único código ATC por presentar una sola indicación, bien porque la indicación terapéutica -en caso de haber varias- fuese deducible de la especialidad farmacéutica codificada. Se introducen 3.400 códigos ATC5. Las correspondencias entre principios activos y los códigos ATC5 actuales que hemos introducidos se recogen en el Anexo 11. 3. El porcentaje de valores perdidos de la variable ATC5 es del 2,9% (sólo 2.3% entre fármacos sospechosos).

** En cambio, la variable 'grupo terapéutico' de la base de datos FEDRA sigue la clasificación ATC, concretamente el nivel ATC3. Algunos ATC3 presentes en la base no aparecen recogidos en el índice ATC/DDD de referencia por lo que se procede a su actualización. Un ejemplo de esta situación es enalapril, codificado en la

base original como grupo C02E -no presente en la Clasificación ATC actual-, que se corrige al código C09A. A su vez, se detectan errores de codificación, como por ejemplo, exenatida codificada como 'Insulinas y análogos' (A10A) cuando pertenece a 'Agentes hipoglucemiantes, excluyendo insulinas' (A10B).

Se contabilizan 1.538 correcciones de 'grupos terapéuticos' (1.482 correcciones de código ATC –actualizaciones y errores- en todos los casos donde fuese inequívoco siguiendo la misma pauta que la indicada para adjudicar el código ATC5; y 56 casos donde se elimina el código por inexistencia o varias indicaciones indiferenciables con los datos disponibles). Se corrige, por tanto, el 'grupo terapéutico' del 44% de fármacos notificados. El porcentaje de valores perdidos de la nueva clasificación ATC3 es de 2,9% frente al 21,2% original -2,3% y 17,6% respectivamente entre fármacos sospechosos-. La C.A. más afectada por las correcciones de ATC3 fue Cataluña -19,7%-, seguida de Andalucía -12%- (Anexo 10. 6).

6. DISCUSIÓN

6.1. OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS

La oferta de medicamentos está condicionada por diferentes factores. En el presente estudio, las tres fuentes de mayor influencia son: el Ministerio de Sanidad, los laboratorios farmacéuticos y las recomendaciones internacionales.

El Ministerio de Sanidad, a través del desempeño de sus competencias, interviene en todos los niveles de la cadena del medicamento (producción, distribución, dispensación y consumo). Dentro de sus competencias en materia de regulación farmacéutica, se encuentran la evaluación, autorización y registro de medicamentos (192), siendo las decisiones adoptadas en estos procedimientos determinantes para la oferta de medicamentos existente en España. Por otro lado, las decisiones de estrategia comercial y de seguridad que toman los laboratorios farmacéuticos es otro factor trascendental en la oferta de especialidades y presentaciones farmacéuticas. En último lugar, y no por ello menos relevante, las recomendaciones de tratamiento en pacientes diabéticos, derivadas de amplios estudios internacionales, plantean nuevos abordajes terapéuticos que para su consecución precisan de modificaciones en la oferta de Antidiabéticos.

6.1.1. Aspectos generales

La disminución en el número de presentaciones y especialidades de la oferta de Antidiabéticos entre los años 2004-2006 se debe a las Insulinas y análogos, especialmente a la insulina regular (rápida), la insulina isofánica (intermedia) y la combinación bifásica entre ambas, estas dos últimas con igual número de presentaciones y especialidades desde 2004.

En cambio, el incremento de las presentaciones de Antidiabéticos al final del periodo se debe a los AHOs, fundamentalmente a las sulfonilureas, responsables

también del aumento en el número de especialidades y principios activos genéricos entre 2006 y 2007. El auge en el número de principios activos se debe, especialmente al final del periodo, a Combinaciones de AHOs, Inhibidores de DPP-4 y Análogos de GLP-1.

La oferta de Antidiabéticos en España entre los años 2000 y 2008 se podría caracterizar, a primera vista, por la inclusión de principios activos novedosos y de nuevas formas de administración (plumas precargadas en insulinas, comprimidos de liberación retardada en AHOs). Analizando en profundidad los datos, se observa que las verdaderas claves del periodo han sido: 1) la reducción en el número de presentaciones de insulinas con sistema de administración en cartuchos, afectando especialmente a las insulinas de acción bifásica; 2) la retirada de la oferta de insulinas administradas en jeringas en casi todos los subgrupos químicos -excepto insulinas de acción prolongada que no las presentan-; 3) la influencia del cambio de concentraciones de insulinas en el año 2001, especialmente, en insulinas intermedias y prolongadas administradas en viales; 4) la breve comercialización de la insulina inhalada; 5) la inclusión masiva de especialidades de genéricos de metformina y glimepirida -no siendo justificables para esta última reduciéndose su cifra al final del periodo-; y 6) la entrada de los inhibidores de DPP-4 en la oferta con aumento rápido de las presentaciones comercializadas. A continuación exponemos los aspectos más relevantes de las situaciones comentadas.

- DESCENSO ACUSADO EN LA OFERTA DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINAS EN CARTUCHOS

El primer cambio observado al inicio del periodo es la retirada de presentaciones de cartuchos de insulina de 1,5 ml, especialmente entre 2001 y 2002,

predominando posteriormente la oferta de cartuchos de 3 ml. Sucedió más frecuentemente en especialidades de insulinas que se presentaban tanto en viales como en cartuchos, y en las presentaciones PENFILL®. En ambos tipos de cartuchos la concentración era de 100UI/ml.

El descenso observado desde mediados del periodo de estudio en la oferta de insulinas administradas en cartuchos afecta de manera especial a las insulinas bifásicas.

Esta situación responde a un cambio en los criterios de tratamiento con insulina. Al inicio del periodo, la utilización de insulinas pre-mezcladas o bifásicas desplazaba al de las simples. Se produce la aparición de combinaciones de insulina regular + isofánica en múltiples proporciones que van del 50%-50% hasta el 10% de regular y el 90% de isofánica. Su principal ventaja es que permiten pautas de administración más sencillas como las establecidas en la pauta convencional, basada en dos dosis (antes del desayuno y por la tarde) de estas insulinas bifásicas, que era comúnmente indicada para los pacientes con diabetes tipo 1 y aquellos con diabetes tipo 2 sin reserva pancreática (37).

Las recomendaciones emitidas desde organismos internacionales sobre una terapia intensiva frente a la convencional han tenido efectos observables durante los años de estudio, que pasamos a explicar. Esta terapia intensiva, basada en 3-4 dosis de insulina rápida antes de las comidas -junto con 1-2 dosis de insulina de acción intermedia antes del desayuno y/o cena, o con una dosis de insulina prolongada antes de acostarse, estas últimas para mantener un buen nivel glucémico basal-, era indicada inicialmente para diabéticas embarazadas y en pacientes tipo 1 en los que el objetivo era conseguir un control glucémico muy estricto. Este régimen permite horarios de comidas más flexibles. Para minimizar los inconvenientes de las

inyecciones múltiples se produjo la introducción de sistemas inyectoros de tipo pluma - o estilográfica-.

Dicha terapia intensiva había demostrado ya sus beneficios en estudios previos como el ensayo DCCT –1993- (51), el estudio Kumamoto -1995- (53) y el estudio británico UKPDS –1998- (32), teniendo este último mayor repercusión. Más recientemente, se ha confirmado que la instauración de un régimen insulínico intensivo también es beneficiosa en un amplio rango de pacientes, y especialmente en los diabéticos de tipo 2, tanto para mejorar el control glucémico como para reducir las complicaciones microvasculares (11, 52).

Por tanto, la popularización del régimen convencional con insulinas bifásicas, situación también recogida en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (28), explica la difusión de la administración en cartuchos al inicio del periodo. Esto se debe a que los laboratorios farmacéuticos intentaron adaptar la pauta insulínica al ritmo de vida (horarios, actividad) y preferencias de los pacientes, desarrollando diferentes tipos de insulinas con sus correspondientes mezclas prefijadas (209).

Del mismo modo, la popularización del régimen intensivo posteriormente explica el descenso en el número de presentaciones en cartuchos -características en la mayoría de las insulinas bifásicas-. A esto se suma que la mayoría de los análogos de insulinas prolongadas (glargina y detemir) y rápidas (aspart, glulisina) son incluidos en la oferta en forma de vial y pluma precargada.

Por otro lado, el dispositivo en cartucho 'PENFILL®' era característico en las presentaciones de insulinas humanas. Sólo se comercializaron bajo este nombre cartuchos para el análogo de acción rápida aspart (NOVORAPID PENFILL®) y el de acción bifásica aspart+aspart protamina (NOVOMIX 30 PENFILL®) desde 2003 a

2005. El laboratorio NovoNordisk, responsable de comercialización de este dispositivo, cesó la comercialización de las presentaciones en cartuchos PENFILL® desde el 1 de abril de 2004 bajo la autorización de la AEMPS y justificado por un proceso de unificación internacional de las especialidades farmacéuticas disponibles para el tratamiento de la diabetes. Su cese de comercialización coincide con un comunicado de seguridad emitido por la AEMPS en 2005 que advierte de la posible confusión en la sustitución de insulina rápida humana y su análogo aspart ya que no son terapéuticamente equivalentes (210), por lo que se incumplía lo establecido en el RD 1348/2003 donde se incluyen las insulinas entre los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación sin autorización expresa del médico prescriptor (128) -reglamento actualizado posteriormente en la Ley 29/2006 (211)-.

Al final del periodo, glargina (LANTUS OPTICLIK®) es el único principio activo que se presenta en cartuchos.

Estos cambios en las insulinas administradas en cartuchos ejercen una influencia indirecta en la oferta de plumas precargadas. En la evolución de estas últimas se observa un descenso en 2003, debido a la reducción de combinaciones de insulinas bifásicas por el cambio hacia el régimen insulínico intensivo ya comentado anteriormente. Este descenso se mantiene en 2006, cuando se retiran todas las presentaciones en forma de pluma denominados Humaplust® -finalizando el recorte de mezclas bifásicas- y Humaject® - especialidad del análogo lispro- .

Al final del periodo, las escasas insulinas bifásicas (mezclas 30:70 en insulina humana y análogo aspart-aspart protamina; y 25:75 y 50:50 en el análogo lispro-lispro protamina) que permanecen en la oferta se administran mayoritariamente en plumas precargadas. El resto de combinaciones de insulinas bifásicas son sustituidas por

estas anteriores -con el correspondiente cambio de dosis-, o por un cambio a régimen intensivo (212).

- RETIRADA DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINAS EN JERINGAS PRECARGADAS.

En estudios de utilización de Antidiabéticos anteriores, se había observado que el uso de jeringas precargadas estaba siendo desplazado por el de plumas precargadas (213). El verdadero motivo de este relevo está basado en la desaparición gradual de las jeringas precargadas de la oferta. El último año en el que estuvieron comercializadas fue 2005, afectando especialmente a las insulinas bifásicas humanas que pierden cinco presentaciones.

El modelo en jeringa precargada más extendido durante el periodo de estudio fue 'NOVOLET®' (Actrapid Novolet®, Novorapid Novolet®, Insulatard Novolet®, Mixtard Novolet®) y su desaparición ya se venía anunciando previamente a su cese definitivo por el laboratorio Novo Nordisk, responsable de su comercialización (35, 214). Entre otros motivos, la presencia de dispositivos con mayor flexibilidad en la dosificación (graduación de unidad en unidad; en NOVOLET® es de dos en dos unidades) y la mejor visualización de la graduación han sido responsables de su desaparición.

Respecto al contenido de dicho Comunicado de cese de comercialización de insulinas de Enero de 2006 (214), y según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (Colección 2005) (30) vigente en el momento de emisión de dicho comunicado, hemos detectado varias discordancias recogidas en el Anexo 1. 9.

Durante estos años, otro de los sistemas de administración en jeringa precargada ha sido 'INNOLET®' que en algunos casos evolucionó a dispositivo de

pluma precargada con el consiguiente cambio de código nacional. Existen dos excepciones observadas en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas donde se ha producido el cambio de dispositivo aunque no se ha variado dicho código y que aparecen recogidas en el Anexo 1. 9. Estas excepciones, protagonizadas por insulina rápida (ACTRAPID INNOLET) e insulina bifásica (MIXTARD 30 INNOLET), son junto con detemir (LEVEMIR INNOLET) las únicas en dispositivo INNOLET® que llegan al final del periodo, aunque todas ellas en forma de pluma precargada.

- EL CAMBIO DE CONCENTRACIÓN DE INSULINAS EN 2001

En el año 2001, comienza la comercialización de viales de insulina de 100UI/ml para armonizar la oferta de España a la de otros países, tanto pertenecientes a la Unión Europea como no pertenecientes (215). En todos ellos se adopta la medida tomada por la OMS y por la FID, por la que se produce un cambio en la oferta de insulinas en viales, permaneciendo exclusivamente aquellos con concentraciones de 100 UI/ml. Esta medida ha permitido unificar internacionalmente y de forma eficaz la concentración de los viales de insulina (216).

En nuestro estudio, esta situación se manifiesta con el aumento del número de presentaciones en viales de insulinas de acción intermedia y prolongada para el año 2001. La presencia en el mercado de ambas concentraciones podía generar problemas por error de medicación, por lo que, el 28 de febrero de 2001 entró en vigor el cambio de viales de insulina de 40UI/ml a 100UI/ml (215) con el consiguiente cambio de jeringas graduadas para su administración. Se evita así, desde 2002, la coexistencia de las dos concentraciones en el mercado, situación que genera un descenso del número de presentaciones en viales.

El otro descenso observado en 2006 se debe, en cambio, a la reducción de especialidades en viales de insulinas humanas bifásicas y prolongadas (desapareciendo por completo estas últimas al retirarse ULTRATARD® del mercado) (212, 214).

- BREVE COMERCIALIZACIÓN DE LA INSULINA INHALADA

Exubera®, la insulina inhalada comercializada por Pfizer, estuvo en la oferta durante un breve periodo de tiempo: su entrada se produjo en junio de 2007 y en octubre de ese mismo año la compañía farmacéutica anunciaba su retirada. En enero de 2008 se interrumpió definitivamente su distribución por razones comerciales, en otras palabras, por tener unas ventas demasiado bajas (217). Es por ello que el subgrupo químico A10AF 'Insulina y análogos para inhalación' no llega a aparecer como tal en los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas consultados.

En el tiempo que las presentaciones de Exubera® estuvieron disponibles en las farmacias de España -hasta septiembre de 2008-, esta primera insulina inhalada fue motivo de notificación por el posible riesgo de producir cáncer de pulmón (217), conllevando una modificación posterior de su ficha técnica (218). En España no hubo ninguna notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia a ese respecto.

Probablemente, es la primera vez que un producto aprobado para el tratamiento de una enfermedad crónica es retirado del mercado rápidamente por razones que parecen ser puramente económicas. También se cree que las recomendaciones restrictivas (contraindicada en fumadores o que hayan dejado de fumar en los últimos 6 meses previos al inicio del tratamiento, asma mal controlado, inestable o grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave –EPOC en estadio

III o IV de GOLD- y pacientes con hipoglucemias) pudieron haber contribuido a las ventas escasas del producto (218-220).

Aun así, la posibilidad de administrar la insulina por vía inhalatoria se sigue considerando. De hecho, en marzo de 2010, científicos de la biofarmacéutica estadounidense MannKind Corporation describieron en la CCXXXIX Reunión Anual de la Sociedad Americana de Química, celebrada en San Francisco, una nueva insulina de acción ultrarrápida para las horas de las comidas que posiblemente llegue al mercado en 2012 bajo el nombre de *Afrezza*®. El fármaco se administra por vía inhalatoria para su absorción pulmonar y, a diferencia de *Exubera*®, se presenta en un dispositivo de tamaño reducido. La FDA está a la espera unos estudios sobre la seguridad pulmonar de este fármaco para su aprobación definitiva (221).

6.1.2. Medicamentos genéricos

El uso de medicamentos genéricos y el desarrollo de políticas para fomentar su empleo constituyen uno de los recursos más utilizados por la mayoría de los países para controlar el crecimiento del gasto en medicamentos.

Los medicamentos genéricos en España han ido cobrando especial importancia ya que son la pieza clave del sistema de precios de referencia. Su papel resulta esencial en la financiación de la prestación farmacéutica por el Sistema Sanitario público, puesto que manteniendo la misma calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos de marca, su precio es sensiblemente inferior lo que supone un importante ahorro no sólo en la factura pública de medicamentos, sino también en la factura privada, ya que, los precios de los medicamentos que resultan de la aplicación del sistema de precios de referencia se trasladan de forma automática al consumo privado.

Como consecuencia de las políticas promovidas por el Ministerio de Sanidad y las medidas de gestión impulsadas por las CCAA para fomentar el uso de los genéricos, el crecimiento de la oferta de estos medicamentos ha sido muy significativo. En el año 2000, el 6,6% del total de presentaciones de medicamentos disponibles de farmacias son genéricos, mientras que en 2009 asciende al 42,4% del total (192).

La oferta de Antidiabéticos de nuestro estudio presenta diferencias al respecto, ya que, en el año 2000 no hay ninguna especialidad genérica antidiabética comercializada. En cambio, al final del periodo, el porcentaje de genéricos disponibles en la oferta es el 29,9% del total de especialidades antidiabéticas, que llega a ser el 42,6% del total de AHOs -las insulinas siguen sin presentar genéricos a finales de 2008-, alcanzando valores similares a los de la prestación farmacéutica global indicados anteriormente.

- ¿POR QUÉ NO HAY OFERTA DE GENÉRICOS EN INSULINAS?

El término adecuado para referirnos a las insulinas 'genéricas' sería medicamentos biosimilares, debido al origen biotecnológico de las proteínas recombinantes que constituyen estas insulinas sintéticas. Actualmente no hay ninguna molécula biosimilar de insulina aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (222).

Ello se debe a que el desarrollo de medicamentos biosimilares comprende un proceso de obtención mucho más complejo que el de los medicamentos genéricos tradicionales, siendo necesarias mayores inversiones de tiempo y de dinero. Dicha complejidad convierte a las moléculas biotecnológicas finales en productos totalmente dependientes de cada una de las etapas de fabricación, con el riesgo adicional de inmunogenicidad inherente a las mismas como característica diferencial.

La inexistencia de especialidades genéricas de insulinas debida a la complejidad en la producción, junto a la necesidad de autorización expresa por parte del médico prescriptor de cualquier sustitución de insulinas en su dispensación, justifican que no se establezcan precios de referencia para las mismas (128, 223).

- OFERTA DE GENÉRICOS DE AHOS

Dentro de este grupo cabe destacar que el 90% de las especialidades de biguanidas y el 58,6% de las especialidades de sulfonilureas son especialidades genéricas. El resto de subgrupos no tiene comercializado ningún genérico durante el periodo de estudio.

El aumento escalonado en la oferta de genéricos de AHOs, especialmente en 2006 y 2007, deriva de la aplicación de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, donde se aboga por la promoción de medicamentos genéricos y por la aplicación del Sistema de Precios de Referencia para garantizar su sostenibilidad (96). También es destacable que, aunque actualmente ha tomado mayor relevancia legal la prescripción por principio activo (224), esta ley ya recogía en su artículo 85 el fomento de dicha prescripción por parte de las Administraciones sanitarias.

Es importante tener en cuenta que, desde el inicio del Sistema de Precios de Referencia en España (225), hasta la promulgación de la Ley 29/2006 (96), los medicamentos antidiabéticos no se consideraban en las diferentes Órdenes de precios de referencia emitidas (226-229) a excepción de metformina en 2002 (230). Entre 2004 y 2006 se aprueba un periodo de renovación mínimo trienal que permite *'disponer de un periodo de tiempo para el diseño de un modelo alternativo de sistemas de precios de referencia'* (231). A partir de la promulgación de dicha Ley 29/2006, y

tras la instauración del nuevo sistema de precios de referencia con una revisión mínima anual de los mismos (232), los medicamentos antidiabéticos y en concreto los Agentes Hipoglucemiantes Orales pasan a ser regulados.

Genéricos de metformina. En el año 2002, fecha en la que se incluye en la oferta el primer genérico de metformina, este principio activo pasó a estar regulado por el Sistema de Precios de Referencia y sus presentaciones constituyeron el conjunto homogéneo nº177 (230), en cambio, vuelve a salir de dicho sistema en 2003 (227) y permanece libre de precio de referencia hasta el final del periodo de estudio.

Aunque la presencia de 9 especialidades genéricas a finales de 2008, pudiera llevar a pensar que sería necesaria su inclusión en el Sistema de Precios de Referencia, el hecho de tener unos precios de venta muy bajos en todas las especialidades hace innecesario dicho ajuste.

Cabe reseñar que todas las especialidades genéricas de metformina se formulan en comprimidos recubiertos (Anexo 1. 5).

Genéricos de glimepirida. Este AHO es el caso más desproporcionado de oferta de genéricos, con 15 especialidades al final del periodo de estudio. A su vez, glimepirida es el único AHO afectado por precio de referencia en la segunda parte de dicho periodo, constituyendo el conjunto homogéneo C70 a partir de 2006 (226, 233, 234), que aumenta de 27 a 104 presentaciones desde 2007 a finales de 2008.

En nuestro estudio se observa que la entrada en vigor de la Ley 29/2006 es un hecho que explica claramente el aumento del número de especialidades y presentaciones de genéricos de glimepirida, y que el posterior descenso en esas cifras se debe a la inclusión de este principio activo en el Sistema de Precios de Referencia.

A lo largo de 2008, se observa la retirada de la oferta de todas las presentaciones de glimepirida de 1 mg –afectando a 7 especialidades genéricas-

mientras que permanecen las presentaciones de 2 mg y 4 mg tanto de 30 como de 120 comprimidos (30). Considerando que la dosis diaria definida (DDD) de glimepirida es de 2 mg, la aparición de especialidades de 3 mg y 6 mg al final del periodo quedaría justificada por la búsqueda de un mejor ajuste en la terapia, especialmente si existe combinación con otros antidiabéticos.

Genéricos de gliclazida. Las dos especialidades genéricas de gliclazida se incluyen a lo largo de 2008 y su característica más destacable, dado el escaso tiempo de comercialización, es su formulación en comprimidos de liberación controlada o retardada (Anexo 1. 5). Ya desde el año 2004, cuando se comercializa gliclazida retard de marca comercial ('UNIDIAMICRON®'), el uso de estas formulaciones 'retard' no se considera justificado al no ofrecer ventajas sobre las formas de liberación inmediatas (180).

6.1.3. Principios activos novedosos incluidos durante el periodo de estudio

- ANÁLOGOS DE INSULINAS

No existe un consenso claro sobre la adecuación en el uso de análogos de insulinas.

Por un lado, se considera que los análogos de insulina son una opción de tratamiento sólo para aquellos pacientes con DM1 y DM2 que no alcanzan un control adecuado de la glucemia con las insulinas tradicionales, como es el caso de los que presentan hipoglucemias severas frecuentes o hipoglucemias nocturnas. Esta tendencia se apoya en que no existen evidencias que justifiquen dicho cambio de tratamiento de insulina convencional a análogos si los pacientes tienen un adecuado

control de la glucemia, si están iniciando el tratamiento con insulina y si no tienen problemas de hipoglucemias (36, 235).

En cambio, otros estudios consideran que el uso apropiado de los análogos de insulina permite a los pacientes diabéticos una mayor flexibilidad en las horas de las comidas y en la práctica de ejercicio, lo que aumenta su posibilidad de llevar vidas 'normales'. Indican que no sólo son útiles en hipoglucemias severas y nocturnas, sino también generando mayor estabilidad en el control glucémico mediante la reducción de la hiperglucemia postprandial que, aunque sus efectos no han sido demostrables mediante los análisis de HbA1c, pueden ser importantes para prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas (34).

En nuestro estudio, se observa un aumento de la oferta de análogos de insulina de acción rápida y prolongada a mitad del periodo.

En el caso de análogos de insulina rápida, en cambio, para 2008 sólo hay disponible una presentación de insulina aspart y dos de lispro frente a tres de insulina regular. Esto puede ser debido a dos causas. La primera es que el análogo aspart proporciona características farmacocinéticas similares a la insulina lispro comercializada ya al inicio del periodo, por lo que la presencia de aspart en la oferta se reduce tras los primeros años de comercialización. El segundo motivo se debe a que las insulinas de acción rápida comercializadas antes de 2006 también se vieron afectadas por la reducción de presentaciones producida en ese año (214), que afectaba especialmente a dispositivos NOVOLET® y PENFILL®, como ya se ha comentado anteriormente.

El análogo de insulina rápida más recientemente comercializado es la insulina glulisina, en 2006. Para realizar cualquier análisis sobre su evolución en la oferta necesitaríamos considerar, al menos, los cinco años posteriores a su inicio de

comercialización, es decir cuando deje de ser considerado principio activo de reciente autorización (236). Aun así, podemos adelantar que, inicialmente, la insulina glulisina ha sido clasificada como un principio activo que no supone un avance terapéutico ya que no presenta ventajas frente al análogo lispro o la insulina regular humana (237).

Glargina, presente en el mercado desde 2003, fue el primer análogo de insulina prolongada comercializado. Fue clasificada en 2006 como un principio activo que ‘aporta algo’ ya que demostró generar niveles plasmáticos más homogéneos y una acción más prolongada que la insulina NPH de acción intermedia; mejorando la pauta de administración disponible (sólo existía una presentación de insulinas de acción prolongada, concretamente, el tipo humana 90% zinc) (238). En cambio, detemir, el otro análogo de acción prolongada incluido en 2005, no se consideraba que aporte ‘nada nuevo’ ya que según las evidencias disponibles no proporcionaba ninguna ventaja frente a insulina NPH (239).

- NUEVOS AHOs

Repaglinida. Se incluye en la oferta en el año 1999, con indicación aprobada para el tratamiento de pacientes con DM2 cuya hiperglucemia no se controla con dieta, ejercicio y reducción de peso; o bien como tratamiento coadyuvante en aquellos tratados con metformina cuando esta no ha sido eficaz (240). Representó una nueva entidad estructural en la terapéutica antidiabética, aunque fue clasificado desde un inicio como principio activo que ‘no aporta nada nuevo’ (241). En 2003, es objeto de una nota informativa respecto a su uso concomitante con gemfibrozilo, ya que aumenta la disponibilidad de la primera con riesgo de producir hipoglucemias (242). Esta cuestión no afectó a su oferta; de hecho, se incluye una segunda especialidad en 2003 y finaliza el periodo con 2 especialidades y 6 presentaciones. Actualmente se

considera como tratamiento alternativo en combinación con metformina en caso de intolerancia a las sulfonilureas o si se realizan comidas irregulares (243).

Nateglinida. El otro componente del grupo de glinidas se incorpora a la oferta en 2002, exclusivamente para el tratamiento combinado con metformina en pacientes con DM2 no controlados con las dosis máximas de esta última. Los resultados de ensayos con nateglinida en monoterapia no son superiores a los de otros antidiabéticos orales ya presentes en la oferta. Es importante indicar que, en el momento que se incorpora nateglinida a la oferta, no había estudios comparativos frente a repaglinida ni sobre su combinación con sulfonilureas (244), y es clasificado como un principio de 'insuficiente experiencia clínica' en las fichas de novedades terapéuticas (245). En 2003, Raskin y cols. demuestran que la adición de repaglinida a la terapia con metformina produce mayores reducciones de HbA1c, y glucemia basal en plasma venoso que los observados añadiendo nateglinida (62). Aun así, nateglinida mantiene 3 presentaciones desde su incorporación hasta el final del periodo.

Rosiglitazona. Esta tiazolidindiona se incluye en 2001, y está indicada exclusivamente para su combinación con otros antidiabéticos en pacientes con DM2 en los que el tratamiento con metformina o sulfonilureas no es eficaz o está contraindicado. Se presentaba con la ventaja potencial de poseer **un mejor perfil de seguridad a nivel cardiaco** (246) y es considerado un principio activo de 'utilidad eventual' (terminología que indica que *la novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual*) (247). Posteriormente, desde 2007, ha sido objeto de múltiples notas informativas de seguridad relacionadas con riesgo de fracturas en mujeres (248), riesgo cardiaco (39, 249, 250) y su relación beneficio-riesgo (251). En 2008 se advierte, nuevamente, de su riesgo cardiovascular (252), y, finalmente en 2010 -tras disponerse de más resultados sobre su relación beneficio-riesgo (253, 254)-

se suspende su comercialización (40, 255, 256), acompañada de recomendaciones específicas dirigidas a los pacientes en tratamiento con rosiglitazona para que, bajo supervisión médica, recibiesen un tratamiento alternativo adecuado a su caso (257, 258). Las advertencias de seguridad de las que fue objeto durante su comercialización no afectaron a su oferta de 3 presentaciones hasta el final del periodo de estudio.

Pioglitazona. Incluida durante 2002 con la misma indicación que rosiglitazona, fue evaluada como un principio activo que no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya presentes (259, 260). En este caso, se advierte desde el inicio que, en su uso combinado con insulina, aparecieron casos de insuficiencia cardiaca (261). Al igual que rosiglitazona, presenta riesgo de fracturas -especialmente en mujeres- y riesgo cardiaco (43, 248, 251, 262), aunque se ha demostrado que el riesgo de infarto de miocardio es más habitual con rosiglitazona (43, 262). A pesar de estos riesgos, el posible efecto beneficioso de pioglitazona en alteraciones cardiovasculares es debido a una mejora del perfil lipídico -a diferencia de rosiglitazona- (41), lo que le mantiene como fármaco de segunda elección en terapia combinada (243). Su oferta de 4 presentaciones iniciales se ha duplicado por la inclusión durante 2007 de una segunda especialidad del principio activo.

Combinaciones de tiazolidindionas a dosis fijas. Desde el inicio de su comercialización, rosiglitazona+metformina (2005) se clasifica como combinación que 'no aporta nada nuevo' (263), y glimepirida+rosiglitazona (2007) junto a pioglitazona+metformina (2008) como combinaciones que 'no suponen avance terapéutico' (264, 265). Todas son susceptibles de producir insuficiencia cardiaca -entre otras reacciones adversas-, y la ventaja de su uso se limita a la simplificación del tratamiento para facilitar el cumplimiento terapéutico.

En los casos de rosiglitazona+metformina y glimepirida+rosiglitazona, al igual que para rosiglitazona sola, se suspende su comercialización debido a las evidencias

de riesgo cardiovascular asociadas a dicho principio activo (40, 249, 251-253, 255). En nuestro estudio, los cambios más significativos fueron el descenso en 2007 de 4 a 3 presentaciones de rosiglitazona+metformina, y la inclusión de otra especialidad de pioglitazona+metformina en la oferta en 2008.

En septiembre de 2011, el uso tanto de pioglitazona sola, como de sus combinaciones a dosis fijas -con metformina o glimepirida-, ha sido objeto de una comunicación de seguridad sobre una posible asociación de pioglitazona con el cáncer de vejiga (266), incluyéndose esta información en sus prospectos. Las Agencias de Medicamentos Europeas siguen considerando estos fármacos como una opción válida para el tratamiento de determinados pacientes con DM2 (267).

Sitagliptina. Se incluye en la oferta en 2007 indicada para el tratamiento de DM2 en combinación con metformina, sulfonilureas, o glitazonas en terapia doble; o combinado con metformina y sulfonilureas en terapia triple (268). Sus presentaciones aumentan a 9 durante el último año de estudio debido a la inclusión de 2 especialidades de igual composición e idéntico precio.

Vildagliptina. Se incluye en la oferta en 2008 con 2 presentaciones, y su uso está autorizado como tratamiento asociado a metformina, sulfonilureas o glitazonas cuando la monoterapia con estos fármacos resulta insuficiente (269).

Sitagliptina y vildagliptina precisan de estudios a largo plazo para valorar sus posibles efectos sobre el sistema inmunitario derivados de la inhibición del enzima DPP-4 (270).

Combinaciones de gliptinas a dosis fijas. Sitagliptina+metformina y vildagliptina+metformina se incluyen durante 2008 con 1 y 2 presentaciones respectivamente, y ambas indicadas en pacientes con DM2 que no consiguen un control glucémico adecuado con las dosis máximas de fármacos de primera elección

(metformina sola o administración concomitante de gliptina y metformina en formulaciones independientes que a su vez puede acompañarse o no de sulfonilurea o glitazona) (271, 272).

Exenatida. Incluida, al igual que las anteriores, durante 2008 y en 2 presentaciones diferentes. Está autorizada para el tratamiento de DM2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en los pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con dosis máximas de los anteriores fármacos. Presenta un perfil de seguridad poco satisfactorio (efectos digestivos frecuentes y casos de pancreatitis que han obligado a la suspensión del tratamiento en el 9% de los casos) y un coste diario muy elevado (270).

Sitagliptina, vildagliptina, las combinaciones a dosis fija de gliptina+metformina y exenatida se clasifican desde su inicio de comercialización como novedades que no suponen avances terapéuticos frente a los medicamentos disponibles en la oferta (268, 269, 271-273).

En resumen, todas las novedades terapéuticas pertenecientes a AHOs incluidas desde 2005, quedarían clasificadas -según el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) aprobado ese mismo año (274)-, en la categoría 1 equivalente al nivel de clasificación 'no supone un avance terapéutico' o 'no aporta nada nuevo', según se ha indicado anteriormente para cada caso (263-265, 268, 269, 271-273). La información sobre el perfil de seguridad de estos AHOs es el aspecto más controvertido, por proceder de ensayos clínicos limitados tanto en duración como en número de pacientes tratados (270). A su vez, los principios activos de AHOs incluidos en la oferta desde el último

año de estudio hasta la actualidad (liraglutida, saxagliptina y glimepirida+pioglitazona) también están considerados como categoría 1 (181).

Respecto a los cambios en sistemas de administración de AHOs, son escasos y se producen entre 2003 y 2004. En estas fechas se observa la transición, en las especialidades de marca de metformina 'DIANBEN' y de nateglinida 'STARLIX', de formulación en comprimidos de liberación inmediata, a comprimidos recubiertos. No se ha encontrado ninguna explicación que concuerde con esta coincidencia, excepto que la presencia en la oferta de otras especialidades de estos mismos principios activos formuladas en comprimidos recubiertos haya generado la presión del cambio.

En definitiva, podemos decir que los cambios producidos en la oferta de Antidiabéticos se deben a la transición del tratamiento tradicional a la terapia insulínica intensiva en el caso de las insulinas, y al impulso legal en el uso de los medicamentos genéricos en el caso de los AHOS. Las comunicaciones de seguridad no influyeron en la oferta de AHOs, en cambio, influyeron fuertemente en la oferta de insulinas. Las inclusiones de novedades terapéuticas producidas desde 2005 en ambos subgrupos farmacológicos no están suficientemente justificadas.

6.2. USO DE ANTIDIABÉTICOS

6.2.1. Consideraciones iniciales

CAMBIO EN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde el inicio del periodo de estudio, se ha producido un cambio en los criterios diagnósticos de DM, variando según la fuente de referencia. Hasta el año 2003, la OMS y la ADA, han mantenido una política de consenso al respecto, asumiendo conjuntamente las modificaciones realizadas (1, 9, 10, 275). A partir de este año, la ADA crea ciertas diferencias con la OMS al modificar sus recomendaciones para los estados definidos como 'Pre-diabetes' (o 'Alteración de la homeostasis de la glucosa' según la OMS) haciendo menos restrictivos sus criterios: se diagnostica GBA si la glucemia basal es de 100 a 125 mg/dl -sin considerar valores de Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG)-; y se diagnostica TAG si la glucemia a las dos horas de SOG es mayor o igual a 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl -sin considerar valores de glucemia basal- (10).

Por su parte, la OMS en consenso con la FID, refuerza los criterios diagnósticos originales de 'Alteración de la homeostasis de la glucosa' en el año 2006, basados en la combinación de valores de glucemia basal y SOG (276).

INFLUENCIA DE LA OFERTA EN EL NÚMERO DE ENVASES DISPENSADOS.

Una vez más hay que considerar separadamente Insulinas y AHOs. En el caso de las primeras, los cambios ocurridos en la oferta, en concreto, el descenso en el número de especialidades y presentaciones, ha ido perdiendo efecto a lo largo del periodo, especialmente desde el año 2004 en adelante. A partir de ese momento se produce un incremento del número de envases, que sólo podría explicarse con un

aumento en el número de principios activos de Insulinas, cosa que no sucede. Teniendo en cuenta que dicho incremento en el uso de envases responde a las necesidades de los pacientes, se habría producido igualmente con o sin retirada de presentaciones y especialidades. Esto, sumado a que el valor de DDD para insulinas no ha variado durante el periodo, nos lleva a que el aumento del número de envases se explica por un mayor uso de insulina, especialmente de tipo bifásico y prolongado.

En el caso del número de envases de AHOs, se observan similitudes con la evolución de presentaciones de los mismos hasta el año 2003, a partir del cual –y a la inversa que para insulinas- la dispensación aumenta a un ritmo continuado y muy inferior al de la oferta de especialidades y, sobre todo, de presentaciones.

Por lo tanto, según nuestro estudio, la evolución de la oferta tanto de insulinas como de AHOs no presenta una influencia clara en el número de envases dispensados, y por tanto en el uso, observándose este fenómeno de forma destacada en la segunda mitad del periodo.

COMPETENCIAS AUTONÓMICAS EN SALUD

El Ministerio de Sanidad inició en el año 2006 el Plan de Calidad del SNS, en cuyo marco se han venido desarrollando informes sobre Estrategias en DM, entre otras enfermedades (3). En ellos se evalúan las evidencias científicas de los tratamientos farmacológicos disponibles y se dan una serie de pautas o guías de actuación -consensuadas nacionalmente- para la elección de dichos tratamientos en la práctica clínica.

Por otro lado, aunque en España la regulación farmacéutica (evaluación, autorización y registro de medicamentos) se realiza de forma centralizada, los efectos reguladores sobre la demanda de medicamentos están relacionados

fundamentalmente con competencias transferidas a las CCAA (192). Además, con la fragmentación del SNS en Sistemas Autonómicos de Salud se pierden las ventajas relacionadas con el tamaño de los mercados, con el aprovechamiento de economías de escala y con la capacidad para definir estrategias globales de salud y para planificar (277). Dicha situación hay que tenerla en cuenta ante cualquier análisis de carácter nacional e internacional.

A nivel internacional hay países con descentralización sanitaria, tales como Italia, Suecia, Reino Unido, Irlanda, Alemania, los Países Nórdicos y Canadá -siendo el SNS descentralizado de este último país un ejemplo a nivel mundial- (277).

Por tanto, la descentralización sanitaria es un modelo que busca acercar los servicios al paciente individual, pero conservando un núcleo importante de decisiones a nivel central, las que afectan a las grandes políticas y a las estrategias globales del SNS. El núcleo central es necesario por razones técnicas (estandarización, coordinación, etc.) y de cohesión y homogeneidad del sistema de salud. En España ese núcleo central se ha desdibujado desde que se finalizaron los traspasos de competencias en materia de sanidad a las CC.AA. realizadas entre los años 1981 a 2002, aun con la presencia de un Consejo Interterritorial del SNS. Permanecen sólo bajo control central las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla gestionadas por el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) (278).

6.2.2. Utilización de Antidiabéticos: comparación internacional

BALANCE DEL PERIODO

A nivel internacional, el incremento anual medio mundial en uso de antidiabéticos (en términos de prescripción) es de un 6,8% -6,5% para insulinas y 7% para AHOs- (279). En nuestro estudio, los datos tanto totales (5,3%) como de AHOs (5,8%) son cercanos a los internacionales. En cambio, los valores de aumento de uso de insulinas discrepan, siendo de 3,5% de incremento para España mostrando un patrón de uso de insulinas diferente.

Aun así, en términos generales, el aumento progresivo en el uso de fármacos antidiabéticos, y en especial de AHOs, se considera, a día de hoy, derivado fundamentalmente del aumento de la prevalencia de diabetes y de la implantación de tratamientos intensivos, como explicaremos más adelante.

Realizando un análisis más exhaustivo sobre España, observamos que dicho incremento medio anual obtenido en nuestro estudio -5,3%- ha sido inferior al declarado en un estudio del periodo anterior -9,3%- (112). Esto es debido fundamentalmente a la evolución del uso de insulinas que entre 2000 y 2001 es de un -9%, que aun siendo el único valor negativo del periodo influye en el balance global fundamentalmente de 2000 a 2003, con un balance negativo del -2,7%. Por su parte, los AHOs aumentan en un 9,5% entre los dos primeros años, valor en consonancia con el notificado en el periodo anterior (9,6%) (112). Eso hace interesante el análisis del periodo 2000-2008, para averiguar si existe una verdadera desaceleración en el consumo de medicamentos y por qué se produce.

CAMBIOS DE 2003 A 2004

El incremento de uso de Antidiabéticos observado entre 2003 y 2004 en ambos subgrupos farmacológicos –especialmente en insulinas- no se corresponde con cambios observados previamente en el estudio de la oferta, pudiendo deberse a varios motivos.

En el caso de las Insulinas, por un lado habría que considerar el cambio en los criterios diagnósticos realizados por la ADA en 2003 (10). Estos afectan especialmente a los estados de GBA y TAG, ambos constituyentes del nivel de clasificación denominado ‘prediabetes’ según la ADA. Hay que considerar que las recomendaciones realizadas tanto por este organismo como por la OMS generan un fuerte impacto, siendo observado este efecto tanto en estudios nacionales (280) como internacionales (281).

Por otro lado, una extensa revisión de artículos publicada en 2003 sobre el uso de insulina en DM1 y DM2 (282), concluye que el tratamiento intensivo con insulina genera menos episodios de hipoglucemia en pacientes con DM1 y en aquellos con deficiencia severa de insulina; y que la adición al tratamiento oral antidiabético de una dosis de insulina antes de acostarse mejora el control glucémico, especialmente en casos de inicio temprano del tratamiento de DM2.

Estos cambios son claramente observables a través de nuestros resultados de uso de los diferentes tipos de insulinas. En concreto, el aumento de insulinas bifásicas, especialmente llamativo entre 2003 y 2004, lo asociamos a un mayor uso de estas insulinas por pacientes con deficiencia severa de insulina para los que las recomendaciones de inicio de un régimen insulínico les puede reportar mejoras en el control glucémico frente al tratamiento oral.

El aumento de las insulinas de acción prolongada con un crecimiento mantenido desde 2004, lo asociamos a su inclusión antes de dormir debida tanto a la implantación de las recomendaciones de régimen insulínico intenso (emulando el fisiológico) para pacientes con DM1, como a la adición de insulina al tratamiento oral en DM2.

El aumento de uso de insulinas rápidas lo asociamos al inicio de tratamientos intensivos con insulina. El aumento exclusivo de insulina intermedia de 2003 a 2004 lo asociamos a que la insulina NPH –a falta de insulinas de acción prolongada en ese momento- era la insulina de elección para el mantenimiento de la glucemia nocturna. De hecho se observa un descenso inversamente proporcional al aumento del uso de insulina glargina disponible en el mercado a partir de 2003.

Es conveniente añadir que no es la primera vez que se ha observado este tipo de fenómenos. De hecho, si consideramos los resultados del estudio de García del Pozo y cols., para 1992-2008, podemos ver concordancias entre la publicación de estudios de gran impacto como DCCT (51) en 1993, o el cambio de criterios diagnósticos emitido por la ADA (9) en 1997, con aumentos del uso de antidiabéticos en los años inmediatamente posteriores a su aparición. En todos estos casos, se observa un aumento en el uso de insulina mayor de lo esperado.

En resumen, el cambio de criterios diagnósticos que afectan esencialmente a los estados de prediabetes, la recomendación de tratamientos intensivos y el uso de insulina+AHOs en estadios precoces de tratamiento de DM2 han podido redundar en el aumento de uso de insulinas entre 2003-2004 con el consiguiente descenso del cociente AHOs/Insulinas, ambos fenómenos observados en nuestro estudio.

En el caso de los AHOs, el único cambio destacable de la oferta que pueda justificar el aumento entre 2003 y 2004, es el inicio de utilización de rosiglitazona y su combinación con metformina, no siendo lo suficientemente relevantes como para observarse en los resultados generales de uso de AHOs.

En cambio, en el subgrupo de 'Otros hipoglucemiantes orales', el uso de repaglinida presenta un incremento representativo entre 2003 y 2004 (117%) situándolo casi por encima del uso de inhibidores de alfa-glucosidasa. Las razones de este aumento se deben una vez más al efecto de recomendaciones realizadas en años anteriores, en este caso respecto a la conveniencia de terapias múltiples de AHOs.

La necesidad de la terapia combinada de AHOs para conseguir el control glucémico a largo plazo en pacientes con DM2 y sus beneficios cuando hay un fallo de tratamiento monoterápico primario o secundario era ya conocida al inicio del periodo de estudio (59, 60). Consideramos que dos estudios publicados en 2003 sobre las ventajas en la reducción de HbA1c y en la glucosa basal en plasma venoso con el uso combinado de repaglinida y metformina (61, 62) han podido influir claramente en los cambios.

Visto lo anterior, podemos decir que, en España, parecen haber tenido calado las recomendaciones indicadas sobre los tratamientos intensivos tanto en DM1 como en DM2, que van asociadas a un mayor uso de principios activos novedosos como glargina o repaglinida.

DIFERENCIAS EN LOS VALORES ABSOLUTOS DE USO: DHD

A nivel europeo, se observaron diferencias entre países en los valores de prescripción de antidiabéticos entre 2000 y 2003 (279), presentando para ese último año el menor valor Dinamarca (28 DHD) y el mayor Finlandia (58 DHD). España, según nuestros datos, se situaría en una posición intermedia con 45 DHD.

Teniendo en cuenta la definición de DHD, y aunque normalmente se exprese el análisis de estos datos en términos de mayor o menor uso de antidiabéticos, no hay que olvidar que la interpretación correcta sería que habrá más o menos personas en cada país que estén usando una dosis estándar.

El valor promedio de uso de antidiabéticos en España, para el periodo 2000-2007 sería, según nuestros resultados, de 48,3 DHD, siendo ligeramente inferior al valor obtenido para nuestro país en un estudio realizado entre los países de la OECD para el periodo 2000-2007 -49,5 DHD- (283). Otros países en los que se valora el uso de fármacos a partir de bases de datos de prescripción también mostraron divergencias con dicho estudio.

Por otro lado, nuestros resultados de utilización de Antidiabéticos se acoplan con bastante exactitud a los de un estudio nacional del periodo inmediatamente anterior (112). Los autores obtienen que, para el año 1998, existe un uso de antidiabéticos de 32,7 DHD con un 28,9% de uso atribuible a insulinas, que concuerda con nuestros datos para el año 2000 (38,8 DHD de antidiabéticos y 27,4% de utilización de insulinas). Los resultados de un trabajo posterior de los mismos autores (114) que abarca, entre otros, nuestros años de estudio, concuerdan completamente con nuestros resultados, lo que reafirma su validez y reproducibilidad. Además, nuestro valor final de 60,43 DHD en antidiabéticos para 2008, permite corregir el obtenido preliminarmente por estos autores para su último año de estudio.

Por otro lado, nuestros resultados parecen diferir de los obtenidos por Melander y cols. en un estudio europeo (284), y posteriormente informados a nivel internacional (279). Se observan discrepancias exclusivamente a nivel cuantitativo $-46,7$ DHD totales en 2002 que según nuestro estudio serían $43,1$ DHD-, y sin embargo coinciden en las tendencias observadas en el análisis cualitativo.

En relación a esta divergencia, y con el objetivo de contrastar nuestros cálculos, realizamos un estudio comparativo del uso de antidiabéticos entre Dinamarca y España (*Comparative study of antidiabetic use and cost between Denmark and Spain, 2000-2008*) bajo la misma metodología. En el caso de Dinamarca, obtenemos idénticos resultados a los de Melander y cols., por lo que se constata la reproducibilidad de nuestra metodología a nivel internacional.

DIFERENCIAS EN LOS VALORES RELATIVOS DE USO: UTILIZACIÓN ATRIBUIBLE

Nuestro valor medio de $24,3\%$ de uso atribuible a insulinas para el periodo 2000-2008 es muy cercano al obtenido en una revisión de la FID en 2007 (25%), teniendo en cuenta que sus valoraciones tienen base poblacional, no de prescripción (279).

Según un estudio realizado entre los países de la OECD (283), España presenta un consumo de medicamentos un 14% superior al consumo promedio para el periodo 2000-2007 y ocupa el puesto sexto entre diecisiete países europeos situándose por detrás de Alemania, Finlandia, Países Bajos, Grecia y Hungría.

Queremos hacer constancia que el análisis del uso atribuible de insulinas, lleva implícito el análisis atribuible de AHOs, debido a la propia definición de uso atribuible y

al ser existir solamente dos subgrupos de antidiabéticos existentes. Los cambios observados en el análisis de insulinas adquieren exactamente el signo contrario para los AHOs.

En comparación con datos de Europa para 2003 (279), España presenta el menor uso atribuible de insulinas (21,9%, el valor más bajo de 2000-2008), y el mayor para AHOs (78,1%). Aun así, el uso atribuible de insulinas también ha variado en Europa a lo largo de estos años, alcanzando el mayor uso atribuible de insulinas en Suecia (51,2%) y de AHOs en Italia (75,9%).

En general, la tendencia registrada en Europa desde el año 2000 es una reducción paulatina del uso atribuible de insulinas (excepto en Alemania y Eslovaquia donde aumenta), que deriva en un mayor uso atribuible de AHOs.

A su vez, se ha demostrado que el uso atribuible de insulinas –calculado a partir de bases de datos de prescripción- es mayor en países del norte de Europa como Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Alemania o Suecia y menor en países situados al sur como Portugal, Italia o España (279, 284). Estos datos concuerdan con nuestro estudio comparativo de prescripción de Antidiabéticos entre España y Dinamarca (*Comparative study of antidiabetic use and cost between Denmark and Spain, 2000-2008*), donde obtuvimos que Dinamarca presentaba una utilización atribuible media (periodo 2000-2008) de insulinas del 38,8% y mientras que para España es del 24,3%. Consecuentemente, el uso atribuible de AHOs en España es mayor que en Dinamarca (75,7% frente a 61,2%, respectivamente).

Para poder entender el porqué de esta situación hay que considerar que los valores de prevalencia de DM1 son mayores en los países nórdicos, mientras que la

prevalencia de DM2, es más frecuente en países del sur de Europa. En el apartado 'Prevalencia estimada de DM' se analiza con detalle este aspecto.

Nuestros resultados para España, al igual que en el caso de los valores absolutos de DHD, también coinciden con los estudios nacionales (112, 114), e igualmente difieren del estudio europeo de Melander y cols. (279, 284) en los valores atribuibles (para 2002, estos autores obtienen 28,3% de uso atribuible a insulinas frente a nuestro valor de 22,8%).

Respecto a los AHOs, la FID estima el uso medio mundial (considerando bien AHOs o bien AHOS junto a AHOs+insulina) en alrededor de un 70% para el periodo 1994-2003, aunque los países más desarrollados, en general, suelen tender a encontrarse por debajo del 70% (279). España, según nuestros datos, no cumple esta línea general y se sitúa en una media del 75,7% de uso atribuible de AHOs para el periodo 2000-2008.

UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE PARETO

Muchos fenómenos naturales muestran distribuciones de probabilidad continua (power-law distributions), en las que un número reducido de elementos representan una parte sustancial del total de efectos. Los datos de problemas, medicamentos o resultados de laboratorio de pacientes -procedentes de registros electrónicos- representan algunas de las fuentes de datos más relevantes en medicina, pero su distribución global no se conoce (285).

Es por ello, que creemos relevante el análisis cualitativo de los antidiabéticos de mayor importancia en el uso nacional.

A nivel de subgrupos farmacológicos podemos decir que aquellos que aglutinaban más uso al inicio del periodo (Clase A) -por ejemplo la insulinas de acción intermedia-, reducen su importancia y la comparten con otros grupos novedosos al final del periodo -pasan a ser las terceras por detrás de insulinas de acción bifásica y prolongada-. Esto significa que el grupo A pierde importancia, es decir, que se necesitan más grupos de insulinas disponibles para cubrir la demanda de uso. Este hecho se observa con más claridad en los principios activos de insulinas, ya que en 2000 al menos el 60% del uso de insulinas lo cubría la insulina isofánica, mientras que en 2008, precisa de glargina, aspart+aspart protamina detemir y regular+isofánica para cubrir las necesidades de la población diabética que requiere insulina. A estos últimos son a los que se deben dedicar más esfuerzos de disponibilidad y gestión.

Similar situación se repite en el caso de los AHOs, donde las sulfonilureas pasan a compartir la clase A con las biguanidas, y sólo considerando el uso de metformina y gliclazida se cubre el 60% del uso de AHOs.

Por lo tanto, cualquier intervención dirigida a mejorar la calidad del uso de antidiabéticos debería comenzar por estos subgrupos y principios activos que han demostrado tener mayor importancia en el uso (clase A: insulina glargina, metformina) por lo que los resultados potenciales a obtener tendrán mayor impacto. Eso no significa que haya que olvidar el resto, al contrario, nos permite marcar un orden de actuación fundamentado. Este mismo análisis de Pareto, realizado tras la aplicación de las intervenciones, también puede servir para valorar la mejora de la calidad.

A su vez, una gran ventaja observada en la aplicación de la utilización atribuible es que permite un análisis internacional sin verse afectado por la diferencia de prevalencias de DM entre países.

USO DE LOS TIPOS DE INSULINA

La interpretación y comparación de datos sobre la utilización de los diferentes tratamientos farmacológicos de DM tiene sus limitaciones, ya que la mayoría de estudios no están diseñados específicamente para dicho objetivo. Incluso aquellos realizados sobre bases de datos de prescripción, donde la información sobre el uso de los medicamentos podría ser muy precisa, presentan problemas debido al tipo de información recogida, bien porque no permite conocer el tipo de diabetes o el número de personas que siguen un tratamiento no farmacológico (279).

Los datos e informes sobre la prescripción de los diferentes tipos de insulinas son escasos a nivel mundial, siendo algo más habituales en Europa. Según la FID sólo cinco países europeos disponen de informes al respecto -Alemania, Dinamarca, España, Finlandia y Suecia- y en ellos se observan claras diferencias en la prescripción especialmente de insulinas de acción rápida y acción intermedia (279).

Según nuestros resultados, el uso atribuible medio de insulinas de acción rápida (A10AB) para el periodo 2000-2008 fue del 11%, siendo muy cercano a los valores del informe de la FID para España (10%) aunque igualmente alejado de otros países europeos (todos por encima del 30%) (279).

A su vez, en nuestro trabajo comparativo España-Dinamarca (*Comparative study of antidiabetic use and cost between Denmark and Spain, 2000-2008*) se observa que el uso de insulinas de acción rápida aumenta paralelamente durante el periodo 2000-2008 para ambos países, situándose Dinamarca con una diferencia media de 2,3 DHD por encima de España. Teniendo en cuenta que los datos de insulina incluyen su uso tanto para pacientes con DM1 como DM2, el menor uso de insulinas en España puede estar justificado por una menor prevalencia de DM1 en

nuestro país comparado con países del norte de Europa (ver detalles en 'Prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en España'). También, observamos que, para el año 2008, el uso atribuible de insulinas de acción rápida respecto al total de insulinas es de 29,2% para Dinamarca y de 15,4% para España (1,9 veces inferior), pero si calculamos respecto al total de antidiabéticos, el uso atribuible de estas insulinas pasa a ser de 10,9% para Dinamarca y 3,8% para España (2,87 veces inferior).

Los valores de utilización atribuible pueden conducirnos a equívoco en cuestión de la tendencia de uso. En términos evolutivos, hay que considerar que el incremento medio de uso de insulinas de acción rápida durante el periodo de estudio fue mayor en España (12,6%) que, por ejemplo, en Dinamarca (5,6%) debido fundamentalmente al aumento de uso de estas insulinas en España a partir de 2003. Las recomendaciones hacia un tratamiento insulínico más intensivo (32, 51), influyen especialmente en el uso de insulinas de acción rápida antes de las comidas en pacientes con DM1, y parecen aplicarse más retrasadamente en España (2003-2004) que en Dinamarca (2001-2003). Este hecho podría servir de referencia para observar en el futuro la respuesta a las recomendaciones en diferentes países, pudiendo estimar qué ocurrirá en España. Es probable que el motivo de una instauración más rápida de estos regímenes en Dinamarca sea su mayor prevalencia de DM1, por lo que los resultados serían más visibles.

A su vez, en España, la insulina prolongada glargina inicia su comercialización en 2003, y está especialmente recomendada como insulina basal nocturna por menor riesgo de hipoglucemia que la insulina intermedia NPH (282).

Respecto a las insulinas de acción intermedia (A10AC), España presentan un mayor uso atribuible de las mismas por encima del 44% hasta 2003-2004 según

nuestro estudio, frente a valores inferiores observados en Alemania (17,4% en 2003) o Suecia (26,1% en 2004) (279). A pesar de ello, como ya se ha comentado anteriormente, en España la prescripción de insulinas en términos absolutos es relativamente baja comparada con la prescripción de AHOs, por lo que el uso atribuible de insulinas intermedias respecto al total de antidiabéticos es también menor al de otros países. Así, por ejemplo, para dicho grupo (A10AC) en el año 2004, es de 11% para España y del 15,5% para Dinamarca.

A diferencia de las insulinas rápidas, la evolución en el uso de insulinas de acción intermedia presenta un incremento medio anual de -9,6% en España mientras que para Dinamarca fue del 0,5%. De hecho, a partir de 2006, Dinamarca ha consumido más insulina intermedia que España en términos absolutos (4,5 DHD frente a 4,2 DHD respectivamente); y ya en el año 2008, el uso atribuible de insulinas de acción intermedia respecto al total de antidiabéticos fue de un 10,1% para Dinamarca, mientras que en España fue de un 4,6%.

Tras las diferencias observadas entre países, consideraremos la obtención de la utilización atribuible de los diferentes subgrupos químicos (no sólo de los subgrupos farmacológicos) respecto del total de antidiabéticos en futuros estudios por su aplicabilidad en la comparación internacional.

Un aspecto metodológico que queremos destacar en el cálculo de aumento de uso de principios activos de reciente incorporación (con valores de uso muy bajos), es que presenta valores, cuanto menos, llamativos. Así por ejemplo, la insulina glargina en España evoluciona de 0,01 DHD en 2003 (inicio de comercialización), a 3,27 DHD en 2008, lo que implica un 32.600% de incremento. Es por ello que dichos incrementos porcentuales de principios activos que se han incluido a lo largo del periodo,

generalmente, no ofrecen información veraz, debido a que su primer año de comercialización no coincide con el año natural. Una posible recomendación metodológica sería realizar este cálculo a partir de los datos del segundo año de comercialización (en el ejemplo indicado se reduciría a 474%). De hecho para estudios de difusión de nuevos medicamentos no se considera aquellos productos comercializados durante los 12 meses previos por no haber transcurrido suficiente tiempo para disponer de información completa sobre su inicio de consumo (286).

USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA

El uso de análogos como tratamiento de primera línea en pacientes que requieren insulina, tanto rápida como prolongada, no estaría justificado dada la falta de superioridad en cuanto a eficacia y la necesidad de establecer la seguridad y beneficios a largo plazo de los mismos (36, 287, 288).

Los análogos de insulina se consideraban simplemente como una opción de tratamiento por las principales guías internacionales -ADA/EASD (56), NICE (289, 290); y estaban orientadas fundamentalmente a pacientes con necesidades determinadas (hipoglucemias severas o nocturnas), pero actualmente se están utilizando para sustituir a las insulinas tradicionales. De hecho, los análogos de insulina rápida conforman ya el 40% de ese mercado, siendo aún mayor en el caso de los análogos de acción prolongada (287).

En nuestra opinión, sería necesario considerar variables adicionales (glucemia mal controlada al inicio del estudio, el nivel de autocontrol de los pacientes, qué experiencia previa tienen en el uso de insulinas) en los análisis comparativos para tener evidencias sobre los beneficios reales de los tratamientos; ya que en el caso de los análogos, las mejoras terapéuticas no son observables solamente por parámetros

de glucemia basal y hemoglobina glucosilada, sino que la mejoría potencial derivada de su uso es la reducción de variaciones a lo largo del día.

En el caso de los análogos de acción rápida lispro y aspart en DM1, estos se mostraron superiores a la insulina regular en la reducción de la hiperglucemia postprandial y su consiguiente variabilidad glucémica que, aunque sus efectos no han sido demostrables mediante los análisis de HbA1c, pueden ser importantes en la prevención del desarrollo de complicaciones asociadas. También se ha confirmado que estos análogos son de gran utilidad en la hipoglucemia severa porque sus efectos farmacodinámicos son más rápidos que con insulina regular (34).

En el caso de los análogos de acción bifásica el principal escollo de su uso se debe, igualmente, a la ausencia de mejoría observable a través de la medición de HbA1c, aunque han demostrado ser más eficaces en la reducción de la hiperglucemia postprandial. En el caso del análogo de acción prolongada glargina, el dato más destacable es su capacidad de reducción de hipoglucemias nocturnas debido a tener mayor duración de acción (34).

USO DE LOS DIFERENTES AHOS

En términos absolutos de prescripción de AHOs (DHD), se observan amplias diferencias a nivel internacional para el periodo de estudio, y en especial dentro de Europa. España, según nuestros datos, presenta un uso de AHOs de 35 DHD para el año 2003, siendo superior a valores observados para Dinamarca (17 DHD), Inglaterra (23 DHD), Alemania (33 DHD) o Italia (30 DHD) (279). En cambio, para el año 2008 dichas diferencias se reducen, siendo, por ejemplo, 1,75 veces mayor en España (46 DHD) que en Dinamarca (26 DHD).

Metformina es, actualmente, la única opción terapéutica del subgrupo farmacológico de biguanidas, ya que otros como buformina (retirada en 2004 en España) y fenformina (retirada en 1978) no están disponibles. Aun así queremos destacar la presencia de su uso tanto en nuestra base de datos como en las de otros países. Se observa uso de buformina en España hasta cuatro años después de su retirada y en Dinamarca hasta el año 2006.

Por otro lado, es indiscutible que el uso de metformina ha aumentado en España en los últimos años. Esto se debe, sin duda, a las evidencias de su utilidad tanto en el control del peso como en la prevención de enfermedad cardiovascular, publicadas en los informes del estudio UKPDS (54, 59).

Sin embargo, la metformina aún no parece ser el fármaco de primera elección más utilizado a nivel mundial (279). De hecho, en una revisión internacional de numerosos informes realizados a partir de bases de datos de pacientes, indican que el porcentaje de uso de metformina en monoterapia es mucho menor al de sulfonilureas en monoterapia o al de la combinación de metformina+AHO, sugiriendo que la metformina se usa más como un complemento a las sulfonilureas (sulfonilurea+metformina se utiliza en más del 67% de los usuarios de AHOs) que como fármaco de primera línea (279). Aun así, tanto este amplio uso de metformina como las evidencias publicadas, descartan el hecho de considerar su perfil de seguridad como justificación de su bajo uso en monoterapia. De hecho la metformina actualmente se indica como fármaco de primera línea en el control glucémico de pacientes con DM2, incidiendo en su potencial aplicación a dosis elevadas para maximizar el control glucémico sin aumentarse los efectos adversos gastrointestinales (291).

Basándonos en nuestros resultados, no compartimos la anterior estimación internacional sobre que la metformina aún no parece ser el fármaco de primera elección. En el caso de España, si bien es verdad que el subgrupo de sulfonilureas supera en utilización al de biguanidas (fundamentalmente metformina) durante todo el periodo, las diferencias disminuyen hasta valores muy semejantes para 2008. Además hemos observado que metformina ha ido superando los valores de uso de diferentes sulfonilureas (gliclazida en 2001, glibenclamida en 2004, glimepirida en 2005), cuestión confirmada por otros estudios (114). En cambio en otros países europeos, como el Reino Unido, la metformina es el AHO más prescrito desde 2001 (292).

Al igual que para España, pocos países europeos presentaron un uso de metformina por encima de sulfonilureas -los siguientes más utilizados-, tal como ocurre en Suecia -con un 49,2% de utilización atribuible a metformina en 2004- (279), en Dinamarca -con 47,1% en 2008- (293) y en Reino Unido -con un 52,2% en 2004- (292). Aun así existen datos de un claro incremento en el uso de metformina en varios países que se comentarán más adelante (ver apartado 'CRECIMIENTO DEL USO DE METFORMINA').

Por lo tanto, durante el periodo de estudio, los AHOs de mayor uso han sido glibenclamida hasta 2002 -habiéndolo sido ya desde 1989 (112)-, glimepirida de 2003 a 2004, y metformina desde 2005 en adelante. Cabe añadir que, actualmente en España en términos de prescripción, la metformina es el AHO de primera línea. Los estudios sobre las evidencias de metformina comentadas anteriormente siguen ofreciendo resultados a favor, tal y como se muestra en la última revisión publicada sobre su efectividad en la disminución de los niveles de HbA1c en todos los tipos de DM tanto en monoterapia como en combinación con otros AHOs (291).

Dentro de las sulfonilureas observamos en nuestro estudio un cambio en las preferencias de uso, con un adelanto de glimepirida sobre glibenclamida. Aun así, la evidencia de un uso preferente de glimepirida en ancianos -frente al uso de glibenclamida con mayor riesgo de hipoglucemia- realizada en 2001 (116) y reforzada por las recomendaciones de NICE de 2002 (294), sólo parece adoptarse en España a partir de 2003.

Respecto a la evolución de las sulfonilureas en Europa, ya adelantábamos anteriormente que su uso fue mayor al de metformina en la mayoría de los países, a pesar del crecimiento generalizado en el uso de esta última (279). Según nuestro estudio, España tiene un uso atribuible a AHOs del 69% ya en 2002, y se situaría en esta tendencia general donde el uso de sulfonilureas aún no es superado por el de metformina (43,5% frente a 40%, respectivamente, para 2008).

Según estudios sobre datos poblacionales referidos a la primera mitad de nuestro periodo de estudio, las sulfonilureas se han prescrito en general más que metformina -al mismo tiempo que crece el uso de ésta- en países como Francia, Irlanda e Italia (279). Frente a los anteriores, hay un segundo grupo de países donde el uso de sulfonilureas ha sido superado durante estos años por el de metformina, como Finlandia o Alemania.

CRECIMIENTO DEL USO DE METFORMINA

Debido a que el crecimiento de metformina fue notablemente mayor al resto de AHOs, una comparación entre ambos resulta de utilidad en el análisis. En España, el 18,3% de los antidiabéticos dispensados en 2004 eran metformina, bastante distante del 40% correspondiente al Reino Unido (292).

El incremento anual medio a nivel internacional del consumo de metformina fue de 18% mientras que el de AHOs diferentes a metformina fue del 4% (279).

Para el periodo 2000-2008, el incremento anual medio del uso de metformina en España fue del 25%, muy cercano al obtenido para Dinamarca (20,4%) en nuestro estudio '*Metformin utilization trends in two European countries: a different implementation of international guidelines?*'. También existen datos similares similares en Portugal para 2000-2002 (18%) y en Italia para 2000-2003 (27,7%) (279, 284).

Por su parte, el incremento anual medio de AHOs diferentes a metformina se localiza en un 1,2% para España y en un 4,6% para Dinamarca según nuestros estudios.

Es llamativo que en nuestro país, a partir de 2004, todos los balances de crecimiento anuales de AHOs diferentes a metformina son de signo negativo llegando a ser de -2,8% para 2007-2008. Este último dato es de considerable importancia, ya que, en el grupo de AHOs diferentes a metformina están incluidos desde sulfonilureas e inhibidores de alfa-glucosidasa hasta todas las novedades terapéuticas que han iniciado su comercialización en el periodo de estudio: glinidas, tiazolidindionas, gliptinas (inhibidores de DPP-4) e incretinas (análogos de GLP-1).

En relación a los subgrupos químicos novedosos, es interesante destacar que la FID en su informe de 2007 no hace ninguna referencia explícita a la inclusión de los mismos y a los cambios que suponen para la terapéutica (279). Tanto es así que el porcentaje de uso de AHOs diferentes a biguanidas y sulfonilureas hasta 2004 es inferior al 4% para muchos países -3,2% para Dinamarca (293)-, siendo excepciones Suecia con 9,9% en 2004 y España con 13,2% ya en 1998 (112, 279).

Según nuestros estudios, para el año 2008, el uso de AHOs diferentes a biguanidas y sulfonilureas es sólo de un 7,3% para Dinamarca mientras de un 16,7%

para España. En este sentido, queremos destacar la importancia -en términos de utilización atribuible respecto al total de AHOs- que tienen al final del periodo glinidas (repaglinida con un 7,8%), combinaciones de AHOs (metformina+rosiglitazona con 1,5%), tiazolidindionas (pioglitazona 1,3%) y gliptinas (1%); así como algunos ya existentes antes de 2000, como los inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbosea con 2,7%).

También hemos obtenido que la combinación de metformina+rosiglitazona se usa más en 2006 (0,59 DHD) que la terapia combinada de rosiglitazona y otro AHO en especialidades separadas (0,44 DHD). Dicha estimación se realiza considerando que rosiglitazona está indicada para el tratamiento de la DM2 en pacientes cuyo control glucémico es insuficiente, y administrándose siempre combinados bien con metformina en pacientes obesos, o bien, con sulfonilurea en caso de intolerancia a metformina; pero nunca en monoterapia (247).

Aunque actualmente rosiglitazona está retirada, la pérdida de flexibilidad en la dosificación con la asociación a dosis fija pudo suponer una importante desventaja en la práctica clínica diaria derivando en reacciones adversas, por ejemplo, de tipo gastrointestinal ante la falta de dosificación escalonada de metformina.

Consideramos que las publicaciones en 2006 sobre la conveniencia de la combinación metformina+rosiglitazona a dosis fija como terapia de primera línea, frente a insulina o altas dosis de sulfonilureas, en pacientes con DM2 con glucemia no controlada pudo influir en el aumento de su prescripción y uso (65); en contraposición a las recomendaciones del consenso ADA/EASD que consideran los efectos aditivos de rosiglitazona y metformina como moderados (56).

Las notificaciones de reacciones adversas a rosiglitazona a partir de 2007 - comentados ampliamente en el apartado de la Oferta-, ejercieron un efecto indirecto

en el aumento de uso de sitagliptina y en la inclusión de la combinación a dosis fija de metformina+sitagliptina en 2008.

Esta combinación, metformina+sitagliptina, aun no considerándose un avance terapéutico, se convierte en un buen sustituto de la combinación metformina+rosiglitazona -usada mayoritariamente hasta ese momento-, al presentar una eficacia similar en la reducción de niveles de HbA1c (271).

Estas valoraciones, aunque puedan parecer de menor relevancia, serán de gran utilidad como contraste de futuros análisis donde se estudie la evolución de dichas novedades terapéuticas.

Se puede considerar que, a nivel nacional, el estudio de los registros de prescripciones facilita resultados estimativos bastante acertados, y por tanto, estos análisis se deben seguir valorando como una herramienta útil, barata y ágil -gracias a su sencilla metodología - que favorece el flujo de información actual requerida para una adecuada evolución y adaptación de las políticas sanitarias.

6.2.3. Utilización de Antidiabéticos: comparación intranacional

En el análisis a escala nacional se observa que las biguanidas no superan en uso a sulfonilureas al final del periodo. En cambio, si realizamos este análisis por CC.AA., observamos que se consumen más biguanidas en Madrid y en Ceuta desde 2007, y en Andalucía, Cantabria y Cataluña desde 2008. Este es un ejemplo de qué regiones adoptan antes las recomendaciones internacionales y cuáles -a fecha de 2008- aún estaban muy lejos de tales objetivos, como ocurre en Galicia y en Melilla con un uso de sulfonilureas elevado.

En un estudio homólogo al nuestro realizado sobre AHOs en el País Vasco durante el periodo 2000-2007 (110), se observa que los principios activos gliclazida, glimepirida, metformina, repaglinida, rosiglitazona y rosiglitazona+metformina han aumentado su consumo; glibenclamida, glipizida y miglitol han disminuido y se prescriben reducidamente clorpropamida y tolbutamida. Estos datos, básicamente, coinciden con nuestros resultados nacionales para esos años. Sin embargo, tenemos que puntualizar que el uso de gliquidona, glisentida, acarbosa y goma guar también disminuye y que el descenso de rosiglitazona, en nuestro caso, se observa a partir de 2007.

De hecho, en nuestros resultados autonómicos para el País Vasco se distinguen tanto la disminución del uso de inhibidores de alfa-glucosidasa durante 2000-2008, como el descenso en el uso de rosiglitazona a partir de 2007.

En Galicia, observamos diferencias entre nuestros datos autonómicos y los de un estudio realizado en Pontevedra sobre el uso de antidiabéticos en el año 2007 (295). En este estudio se indica que las insulinas más utilizadas fueron las bifásicas (40,36% frente a nuestro dato de 33,7%), y dentro de los AHOs, las biguanidas serían las más consumidas (51,61% frente a nuestro 28,3%) seguidas de las sulfonilureas (29,52% frente a nuestro 56,5%). Creemos que existe un error en la publicación del estudio de Fornos Pérez y cols., ya que los valores de DHD presentados no concuerdan con los porcentajes, y la utilización atribuible del resto de grupos de AHOs es más cercana a nuestros valores. Consideramos, por tanto, que las sulfonilureas son más utilizadas para ambos casos seguidas de biguanidas.

En este estudio gallego, destacan que la glibenclamida es más utilizada por población pensionista que no pensionista, desoyendo las recomendaciones de las guías terapéuticas disponibles desde 2001 sobre la sustitución de glibenclamida por

glimepirida por menor riesgo de hipoglucemia (116, 294). En este aspecto Galicia parece no seguir la tendencia nacional de mayor uso de glimepirida a partir de 2003.

En un estudio realizado en Valencia, se demuestra que el uso de metformina en un área urbana alcanza el 15,3% en 2002 y el 24,6% en 2004 (296), siendo valores ligeramente diferentes a los que obtenemos para esa Comunidad -14,2% y 20,0% respectivamente-. Hay que considerar que los resultados de tal estudio son valores medios del primer y último trimestre de los años indicados y para una muestra de área urbana. Además tampoco concuerdan con los de otros estudios de Comunidades vecinas (106).

Los valores obtenidos en nuestro estudio para Andalucía son casi idénticos a los de un estudio realizado en esta Comunidad (106). Es por ello que consideramos que nuestros datos recogen un valor anual completo y comparable tanto a nivel nacional como regional.

En el caso de la Comunidad de Madrid, tomando como referencia un trabajo realizado sobre el Área 4 (107), se observan usos más elevados que los obtenidos en nuestro estudio para esta Comunidad, aunque existe un aumento proporcional con el tiempo en ambos casos. En su caso, valoran el aumento del consumo de metformina en un 44,8% mientras que, según nuestro estudio, quedaría en 31,5%. También recogen que la glibenclamida era el principio activo más prescrito en 2002 –con tendencia decreciente- seguido de metformina. Esta evolución es demostrable con nuestros datos, donde obtenemos que metformina es el principio activo más prescrito en Madrid para 2007.

En cambio, al considerar un segundo estudio que abarca toda la Comunidad de Madrid (109), obtenemos valores de uso de AHOs para 2002 distintos a los del estudio anterior y muy similares a los nuestros; proviniendo las diferencias en este caso del

uso de insulina -3,11 DHD frente a nuestro valor 8,03 DHD-. Las observaciones sobre el uso de metformina son las mismas al anterior estudio.

De los trabajos comentados concluimos que se observa una evolución de la prescripción de antidiabéticos en España según se conocen resultados de la práctica clínica, aspecto también recogido en otros estudios (110). Las diferencias geográficas observadas así como la diversa implementación de las recomendaciones por parte de médicos generales y de especialistas, sugieren que la heterogeneidad en la difusión del conocimiento teórico de evidencias científicas explica las variaciones en la práctica. Es por ello que las mejoras en la difusión de este conocimiento pueden guiar las intervenciones a diseñar para trasladar la investigación a la práctica (297).

Nos parecen interesantes algunos datos que hemos extraído de la ENSE del año 2006. En relación al tipo de medicamento consumido, se indica que a nivel nacional el 6,56% de la población medicada toma antidiabéticos, y de ellos un 15,69% tienen 65 o más años. A nivel autonómico, Extremadura y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla presentan los mayores porcentajes de uso de antidiabéticos del total de fármacos consumidos, mientras que Madrid la que menos. Estas observaciones concuerdan con nuestros resultados de prevalencia estimada a partir del uso de antidiabéticos, superiores al nacional para Extremadura y Melilla, e inferior para Madrid, y que analizaremos con detalle más adelante.

OBSERVACIONES SOBRE LA DISPERSIÓN EN EL USO DE ANTIDIABÉTICOS ENTRE CC.AA.

Hemos obtenido resultados destacables en este apartado. Así, en Murcia hemos observado un uso de antidiabéticos muy por encima de los valores medios nacionales, debido especialmente a un uso mucho mayor de AHOs. Esto es debido, fundamentalmente, a que Murcia presenta unas tasas de prevalencia de DM muy por encima del valor nacional. Así, por ejemplo, en nuestro estudio la prevalencia estimada para Murcia en 2000 fue de 5,7% frente al 3,9% nacional, y de manera similar en 2008 Murcia con 8,2% supera el valor nacional de 6,0%.

Ceuta y Murcia presentan un uso mayor a la media de insulinas de acción rápida, y anormalmente bajo de insulinas de acción prolongada, siendo especialmente observable en 2006. Estas cifras junto con las anteriormente comentadas, nos llevan a pensar que Murcia presenta un cuadro de pacientes con DM2 con terapia múltiple de AHOs, que no siguen las recomendaciones de inicio de insulina nocturna, y que ante el deterioro elevado de los niveles de glucemia muchos de ellos pasan a tratamiento exclusivo con insulina.

En Melilla se observa un uso anormalmente alto de insulinas de acción intermedia y de sulfonilureas, por lo que podemos decir que no sigue las recomendaciones internacionales emitidas durante el periodo, siendo candidata a una intervención en materia de calidad de prescripción.

Los subgrupos mejor distribuidos al final del periodo son las insulinas bifásicas y las biguanidas, siendo este último el único subgrupo donde no aumenta la dispersión con el aumento de uso. Probablemente esto ocurra porque son fármacos que están ampliamente repartidos por su comercialización desde hace años y porque las

recomendaciones de un mayor uso se han venido implantando paulatinamente desde la emisión del estudio UKPDS de 1998. Se da la situación opuesta para subgrupos de reciente inclusión como meglitinidas con dispersión destacable entre las CC.AA. que más las utilizan.

Hemos observado que ante el aumento de uso de un tipo de insulina o AHO aumenta la dispersión de dicho uso entre CC.AA., especialmente en las de mayor uso; y viceversa en caso de descenso. Por ello, ante cualquier recomendación emitida, las CC.AA. prioritarias en las que aplicar programas de difusión de dichas recomendaciones son aquellas que presente un uso superior a la media nacional. Así mismo, las Comunidades más vulnerables ante un descenso de uso (o retirada) son aquellas con consumos por debajo de dicho valor medio nacional.

6.2.4. Prevalencia estimada de DM

Según la FID, la utilización de bases de datos de prescripción a nivel nacional, proporciona información muy precisa sobre un gran número de individuos, aunque se conoce que no cubren el 100%, y que existen peculiaridades en los fármacos financiados por cada país. Así, por ejemplo, en el Reino Unido, para el año 2003, la tasa de prescripción de Antidiabéticos es de 37,5 DHD (que equivaldría a una prevalencia estimada del 3,6%) resultando casi el doble de la estimación de prevalencia total de diabetes diagnosticada -2%- para ese mismo año a partir su Base de datos GPRD (General Practice Research Database) (279).

En España, la divergencia es bastante menor, ya que considerando los datos referidos a 2009-2010 del último estudio nacional sobre prevalencia de Diabetes en España 'Di@bet.es' (el estudio más reciente y completo sobre prevalencia de DM realizado en nuestro país) (298), la prevalencia total de DM ajustada por edad y sexo

es de 13,8% (en mayores de 18 años), de la que 7,8% es diabetes conocida. Realizando una extrapolación desde nuestros datos ($y = 2,8795x + 35,216$; $R^2 = 0,9805$), este último valor se estimaría alrededor de 6,4% para 2009 y de 6,7% para 2010.

Como se puede observar, la diferencia entre estimaciones en el Reino Unido fue de un 45% -superior la estimación por prescripción-, mientras que en España es sólo alrededor de un 15%, siendo superior la estimación poblacional, lo que resulta más lógico que en el caso inglés porque hay pacientes con diabetes conocida que no se tratan con fármacos.

A su vez, según los datos comentados, podríamos estimar que en España habría un 1,1% de personas con diabetes conocida que estarían utilizando medidas no farmacológicas para controlar la enfermedad, es decir un 14% del total de diabéticos reconocidos.

PREVALENCIA DE DIABETES EN ESPAÑA, NIVEL INTERNACIONAL

Ya para el año 2000, nuestro valor de prevalencia estimada de DM en España -3,9%- superaba el valor global mundial -2,8%- (299). La FID ha realizado periódicamente estimaciones de los valores de DM para España partiendo de datos nacionales de 1999 como referencia. Según estas estimaciones, para el año 2003 presentábamos una prevalencia de DM de 9,9% (189), siendo más del doble de la obtenida en nuestro estudio (4,5%). Para el año 2007, en cambio la FID estima dicha prevalencia en 7,5% (279), que ajustada a la población mundial quedaría en 5,7%, valor muy cercano al obtenido en nuestro estudio para ese mismo año (5,8%). A la vista de los datos podemos decir que la estimación de DM tratada con fármacos

presenta valores similares a la estimación de DM en España ajustada a la población mundial.

En un estudio de la OMS realizado en el año 2004 (299) se estimaba una prevalencia de DM para 2030 del 4,4%, mientras que actualmente la FID estima que será más del doble de la estimada por la OMS (300). De hecho, según los últimos datos publicados -noviembre 2011- por este último organismo, la DM2 está aumentando en todos los países, la prevalencia global es de un 8,3% y el grupo de edad con más diabéticos es el de 40-59 años.

Por otro lado, estudios realizados en el periodo 2000-2008, indican que el 96% de los casos de DM en España son tipo 2 (301).

Este dato es útil para tratar de entender el diferente reparto entre DM1 y DM2 en países del norte y sur de Europa, y por ende, su diferente uso de antidiabéticos ya observado en apartados anteriores. Así, por ejemplo, si consideramos la prevalencia de DM de Dinamarca y España, usados anteriormente como ejemplos, la prevalencia de DM se estima en 7,5% para ambos países en 2007, reduciéndose a 5,5% y 5,7% al ajustar a la población mundial (279). Una de las explicaciones más plausibles de las diferencias observadas en el uso de insulinas y el uso total de antidiabéticos entre países del norte y sur de Europa, es la existencia de una mayor prevalencia de DM1 en los primeros y una mayor prevalencia de DM2 en los segundos. Es decir, aquellos países con más prevalencia de DM1 consumen menos medicamentos que los que presentan mayor prevalencia de DM2 (la mayoría acaban recibiendo tratamientos combinados de 2-3 AHOs según evoluciona la enfermedad). Teniendo esto en cuenta, la estimación mundial sobre que un 85-95% de los casos de DM son DM2 (279), no sería muy válida para países en los que el uso de insulinas es más elevado –como Suecia con un 52,1% de uso atribuible a insulinas-; en cambio sí sería válida para

España y para explicar el mayor uso de antidiabéticos en general y de AHOs en particular. Aun así sería interesante vigilar esta tendencia, debido a las recomendaciones actuales de inicio de insulinización temprana en pacientes con DM2 no controlada, y que ya ha empezado a verse sus efectos en el uso de insulinas en España.

PREVALENCIA DE DIABETES EN ESPAÑA, NIVEL NACIONAL

En nuestro caso, al analizar fechas anteriores a las recogidas en el estudio 'Di@bet.es', la mejor fuente de referencia de prevalencia de DM a nivel nacional ha sido la ENSE. De hecho es más representativa de la población española no institucionalizada que los estudios localizados, siendo algunos comentados más adelante.

Según las series históricas de la ENSE-2001, ENSE-2003 y ENSE-2006 (302) - al ser las que afectan a nuestro marco temporal-; la prevalencia de DM fue de 5,62%, 5,92% y 6,01%, mientras que las obtenidas en nuestro estudio son ligeramente inferiores -4,05%, 4,50% y 5,57%, respectivamente- aunque sus valores son más cercanos para el último año.

Aunque nuestro estudio no recoge la prevalencia según el género, queremos destacar que según la ENSE-2006, la prevalencia de hombres con diabetes se cifra en un 6,2% frente al 5,9% de las mujeres (169). Los valores más actuales disponibles mantienen que las mujeres siguen presentando menor prevalencia (6,06%) que los hombres (6,34%) (303).

Hemos obtenido un aumento de la prevalencia estimada de DM de un 55,7% durante el periodo 2000-2008, con un incremento del 14,8% entre los años 2003-2004.

Según algunos estudios, este aumento de la prevalencia se puede atribuir a

varias causas, que son la modificación del criterio diagnóstico de DM (disminuyendo el dintel de glucemia en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl), el progresivo envejecimiento de la población, los cambios en los estilos de vida -caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad-, la historia familiar de DM, el nivel socioeconómico bajo, la tolerancia alterada a la glucosa, la hipertensión arterial y la hiperlipemia (3).

En el presente estudio, consideramos que el incremento en la prevalencia estimada de DM en España se ha debido, fundamentalmente, al cambio de criterios diagnósticos y el establecimiento de regímenes terapéuticos intensivos.

Por qué no estimar la DM1 y DM2

En nuestro estudio no contemplamos la estimación de los pacientes con DM1 y DM2 a partir de datos de prescripción por las razones que recogemos a continuación.

En aquellas bases donde el registro no se hace por persona sino por cantidad de medicamento dispensado, como es el caso de España, no es posible determinar a partir de tales datos la proporción de pacientes con DM1 o DM2. Tampoco se puede conocer la proporción de pacientes con terapia combinada, por lo que los valores de DHD de medicamentos antidiabéticos utilizados para estimar la diabetes tratada farmacológicamente serán mayores a los reales según se demuestra en algunos estudios (304) que a su vez discrepan de los valores de registros nacionales. Actualmente no existe un método claramente eficiente para considerar la terapia combinada en los cálculos de prevalencia.

De hecho, en un estudio considerado como representativo de España a nivel internacional (301), obtienen que dentro de los diabéticos tipo 2 tratados con fármacos, un 75% utilizaba sólo AHOs, un 20% sólo insulina y un 5% terapia combinada. Aunque el uso atribuible agregado de insulinas y AHOs obtenido a partir del estudio

mencionado -28% y 72%, respectivamente- no difiera en gran medida de los valores de prescripción de nuestro estudio para ese mismo año -23% para insulinas y 77% para AHOs-, hacer la estimación de los pacientes con DM1 y DM2 en España a partir de datos de prescripción de insulinas para DM1 y AHOs para DM2 presenta claras deficiencias.

PREVALENCIA DE DIABETES EN ESPAÑA, NIVEL AUTONÓMICO

La ventaja de utilizar en nuestra comparación los datos derivados de la ENSE es que, aparte de ser representativos a nivel nacional, también lo son a nivel autonómico. Ya se indicó anteriormente, que para los años 2001 y 2003, sólo se dispone de los datos autoreferidos por los españoles. Según un estudio realizado sobre ambas encuestas, las prevalencias más elevadas se observaron en Canarias (7,3%), Andalucía (7,3%) y Baleares (7,0) (305). Estas tres CC.AA. se encuentran entre las 6 con mayor prevalencia según nuestro estudio, aunque el mayor valor lo observamos para Murcia con 6,4% en 2003.

En el extremo contrario, según la ENSE, se sitúan Navarra (3,2%), La Rioja (3,8%) y Asturias (4,0%) con las menores prevalencias (305), y en este caso ambas CC.AA. coinciden entre las 3 con menos prevalencia en nuestros datos, siendo Madrid la de menor valor con 3,2% para 2006.

Considerando los datos disponibles de la ENSE-2006, donde se registra tanto la prevalencia de DM autorreferida –declarada por la población- como la diagnosticada por médico (169, 302), se pueden realizar algunas apreciaciones adicionales ya indicadas como convenientes en estudios anteriores (305). Enfrentando ambos valores nacionales de prevalencia -6,03% autorreferido, 6,19% diagnosticado-, observamos que hay una infraestimación de diabetes ya que el porcentaje de los que se declaran

diabéticos del total de enfermos es menor que el porcentaje de los diagnosticados como diabéticos del total con diagnóstico. Este hecho es especialmente relevante en mayores de 75 años, y menor de lo esperado en aquellos con 45-54 años y 55-64 años -posiblemente por ser esta última una población más concienciada actualmente para la realización de exámenes de salud periódicos-.

Al estudiar esta posible infraestimación en las CC.AA., las mayores diferencias se observan para Castilla-la Mancha (7,30% frente a 7,83%) y Galicia (5,96% frente a 6,42%). Todos se sitúan por encima de nuestros valores de prevalencia para estas regiones (6,38% y 5,23%, respectivamente), aunque se mantienen cercanos a los autorreferidos.

La mayor prevalencia estimada por la ENSE-2006 (169), es para hombres de Extremadura (8,2%) y para mujeres de Ceuta y Melilla (12,6%). Es interesante observar que, en nuestro modelo de EPED ajustado, Melilla y Extremadura también presentaron diferencias, llegando a ser estadísticamente significativas ($p < 0,02$), respecto al valor nacional.

Adicionalmente hemos encontrado valores de prevalencia estimada para diferentes CC.AA. y años en varios estudios, comentando a continuación aquellos metodológicamente más similares al nuestro.

En Valencia, para 2002-2004, presentan una estimación teórica de al menos un 6%, idéntica a nuestra la prevalencia estimada media para esa C.A. y periodo (6,0%). En este estudio se indica que, al menos parcialmente, la proporción de pacientes que consumen a la vez dos o más fármacos puede compensarse con la proporción de pacientes diagnosticados que sólo reciben tratamiento de medidas higiénico-dietéticas (296), por lo que los valores derivados de medidas indirectas de prevalencia con DHD se muestran como una buena herramienta estimativa.

Es interesante indicar que el 4,5% de la población española entre 25 y 44 años toman antidiabéticos sin receta; y que a nivel regional, la Comunidad Valenciana es la que presenta el mayor valor con un 2,5% de personas que toman antidiabéticos sin receta (169).

Respecto otras CC.AA., la prevalencia estimada en Andalucía para el año 2000 fue de 4,41% -aumentando un 78,5% desde 1994- (106); en Madrid fue de 2,6% en 2002 -aumentando un 65% respecto a 1996- (109); y en Pontevedra fue de 4,4% en 2007 (295). Comparándolos con nuestros datos -4,40% en Andalucía (2000), 3,05% en Madrid (2002) y 5,50% en Galicia (2007)-, observamos mayor analogía al inicio del periodo.

Para el caso de Canarias, se nos presentan los datos de prevalencia de diabetes tratada con fármacos obtenidos por PDD, siendo de 5,73% para 1999 (306) de los que un 25% eran tratados con insulina; diferenciando de nuestros resultados de un 4,81% de prevalencia total y 28,9% de pacientes tratados con insulina.

Ya se comentó en el apartado de Material y métodos que la diferencia derivada del uso de PDD en vez de DDD en el caso de estudios de antidiabéticos era despreciable. Aun así, observando los resultados anteriores, hay menos pacientes diabéticos según nuestros cálculos por DDD que los estimados por PDD, pero hay mayor proporción de personas usando insulina. De ello podemos deducir dos situaciones: 1) que haya más diabéticos tipo 1 de los estimados por dicho trabajo (0,89%) (306), o bien, 2) que los diabéticos tipo 2 –también estimados por ellos en un 4,84%- utilicen más insulina. Nosotros, particularmente, nos decantamos por la segunda opción, ya que, un incremento en el uso de insulina no puede explicarse sólo con un aumento de los porcentajes de pacientes con DM1 (que oscilan alrededor del

10-15% de los diabéticos). A este respecto, el estudio de prevalencia 'Di@bet.es' indica que en España hay gran variabilidad entre CC.AA., y en especial, el control de la DM en Canarias se considera deficiente frente a otras, como Madrid o Navarra. A su vez, consideran asociado esta situación a los recursos sociosanitarios de la zona; estando además apoyado por los últimos datos de prevalencia en Canarias en mayores de 18 años que se sitúa entre 20-22% (221).

También es interesante considerar la evolución de la prevalencia de DM2 a nivel regional, al ser el tipo más predominante en España. De entre 19 estudios de prevalencia de diferentes CC.AA. (280, 307, 307), consideramos los que recogen a toda la población de 18 o más años, y en los que se obtienen valores de prevalencia de DM2 de 9,8% (6,5% conocida) para Albacete en 2000 y de 10,2% (7,6% conocida) para Sevilla en 2006, ambos según los criterios diagnósticos de la OMS de 1999 (1). Nuestros valores globales de prevalencia de DM para estas CC.AA. y años son inferiores en ambos casos -4,40% en Castilla-la Mancha; 5,97% en Andalucía-.

Se ha indicado que los factores que se consideran más relevantes en el incremento de la DM2 en España son los cambios de criterios diagnósticos -cuyo efecto en la prevalencia genera entre un 1,4% a un 3,5% de aumento-; el envejecimiento de la población, el descenso de la mortalidad de los diabéticos gracias a implementación de terapias intensivas para controlar la DM2 y los factores de riesgo asociados; y por último, la incidencia creciente de DM (280).

Consideraciones sobre la mortalidad por Diabetes Mellitus durante el periodo de estudio.

El porcentaje global de mortalidad por diabetes para el año 2007 se estima en el 11,1% para Europa (279).

Según la base de datos sobre salud de la OECD (308), España presentaba una mortalidad de 13,9 muertes por diabetes/100.000 habitantes para 2000 (por detrás de países europeos como Eslovenia, Hungría y Holanda) y de 11,8 muertes por diabetes/100.000 habitantes en 2008 (por detrás de Portugal, Austria, Hungría, Polonia, República Checa y Holanda).

Por su parte, el Ministerio de Sanidad informó en 2005 que España presentaba una mortalidad por DM un 10% superior a la media de la UE, aun así disminuyó un 25% de 1990 a 2002 quedando así por debajo de Portugal, Eslovenia, Malta y Dinamarca (309).

Considerando el género, a nivel internacional para el año 2007 se estima que en España el 15,1% del total de muertes en mujeres se debía a DM, mientras que en los hombres era casi la mitad -8,4%- (279).

Según los datos facilitados por investigadores del estudio DECODE a la FID, el riesgo relativo de muerte según el género es mayor en las mujeres para cualquier grupo de edad, aunque esta diferencia se acorta cuanto mayor es la edad en ambos géneros. Además, la mayor proporción de muertes en mujeres frente a hombres se explica por sus antecedentes de menor nivel de mortalidad y el mayor aumento en el riesgo absoluto de muerte en mujeres diabéticas comparadas con hombres diabéticos, en casi todos los grupos de edad (279).

Sin embargo, según la OECD, la mortalidad en mujeres es menor a la presentada por los hombres en España tanto para 2000 como para 2008 (308). Esta valoración se constata con los datos de la Encuesta Europea de Salud de 2009 donde se registra una mortalidad un 5,9% mayor en hombres que en mujeres (310); y con los Indicadores Clave del SNS que presentan valores de mortalidad por DM (códigos CIE E10-E14) del 13,5% en hombres y del 11,1% en mujeres (303).

Finalmente, es interesante indicar que la mortalidad por DM muestra en España un patrón geográfico. Las comunidades del sureste –como Canarias y Andalucía- presenta la mortalidad más alta –un 73% y un 51% superior a la media de España, respectivamente-, mientras que Madrid y Cantabria presentaron la mortalidad más baja –un 39% y un 29% inferior a la media de España, respectivamente- (309).

6.2.5. Indicadores de calidad de la prescripción

RAZÓN AHOS/INSULINAS. VALORES NACIONALES

Las proporciones relativas del uso de AHOs/Insulina apenas han cambiado en España durante el periodo de estudio y tampoco lo han hecho mundialmente (279). En nuestro país el uso de AHOs ha sido, de media, tres veces superior al de insulinas (valor medio Razón AHOs/Insulina de 3,1 [2,6-3,6]), en concordancia con otros países europeos (292). Aun así, si consideramos estudios previos realizados en España, sí es observable un aumento progresivo de este cociente entre 1989 y 1998, de 2,31 a 2,46 (112); quedando este último en consonancia con nuestro resultado de 2,64 para 2000 seguido del ligero crecimiento posterior ya comentado del uso de AHOs hasta ser tres veces superior al de insulinas, niveles nunca alcanzados con anterioridad.

El cociente AHOs/Insulina es un indicador útil para apreciar diferencias en los patrones de utilización de agentes antidiabéticos en el espacio y en el tiempo. Un menor cociente AHOs/Insulina puede sugerir un mejor manejo farmacológico general de la DM2, debido a considerar la inclusión de la insulino terapia cuando no se consigue el control glucémico con la administración de un AHO, frente al uso combinado de 2, 3 o más AHOs. De hecho, el esquema de añadir una dosis única diaria de insulina a los agentes orales (metformina, sulfonilureas) reduce la falta de aceptación de tratamiento insulínico (296).

Además, en una revisión Cochrane sobre la combinación de una dosis de insulina al irse a acostar junto al uso de AHOs ha demostrado que proporciona un control glucémico equivalente a la monoterapia con insulina y se asocia a un menor aumento de peso si se utiliza como AHO metformina (311).

Por todo lo comentado, la falta de evolución hacia un menor cociente AHOs/Insulina en España durante el periodo 2000-2008 puede ser sinónimo de una reticencia al inicio de insulinización de pacientes con DM2. Aun así cabe destacar que el aumento observado entre 2000-2001 puede deberse a las evidencias a favor de metformina publicadas en los años inmediatamente anteriores (54, 59) que aumentarían los valores de AHOs, mientras que el descenso observado entre 2003-2004 puede deberse al cambio de criterios diagnósticos y la implementación de tratamientos intensivos.

RAZÓN AHOS/INSULINAS. VALORES AUTONÓMICOS

Hemos revisado los estudios autonómicos en los que apareciese recogido este indicador, de los que destacamos los comentados a continuación.

En el caso de Andalucía, la razón AHOs/Insulinas alcanza un valor de 2,31 para el año 2000 (106), prácticamente igual al obtenido en nuestro estudio de 2,33 y ambos por debajo del valor nacional de 2,64. En dicho trabajo se pone de manifiesto una gran variabilidad de los hábitos de prescripción en pacientes diabéticos, especialmente entre las diferentes provincias.

El indicador AHOs/Insulinas se sitúa en 2,45 para Canarias en el año 2000 (306), muy similar a nuestro valor de 2,46; aunque inferior al nacional (2,64). Se

observa un distanciamiento aún mayor al final del periodo con un índice AHOs/Insulina de 2,71 en Canarias frente al valor nacional de 3,10.

En el caso de Madrid, este cociente es de 7,42 para el año 2002 (109), bastante alejado de nuestro valor de 2,79 para ese año, aunque más cercano al valor nacional (3,39). En dicho estudio estos valores aparecen explicados por una mayor prescripción de AHOs (biguanidas, sulfonilureas de menor riesgo de hipoglucemia), y una menor prescripción general de insulinas observándose a su vez un intercambio de humana intermedia y rápida por análogos de insulina.

En Valencia, la razón AHOs/Insulinas alcanza un valor de 2,78 en el primer cuatrimestre de 2002 y 2,86 en el último cuatrimestre de 2004—ambas medidas para un área urbana- (296); mientras que nuestros resultados son de 3,85 y 3,27 respectivamente —considerando el año completo-, y parecen coincidir mejor con nuestros valores nacionales -3,39 y 2,96, respectivamente-, en especial en 2004.

Para Pontevedra, el cociente es de 4,17 en 2007 (295); frente a nuestro valor de 3,9 para Galicia, y 3,10 nacional.

Realizando un balance de la evolución del indicador para las CC.AA. durante el periodo, sólo desciende en La Rioja (3,70 en 2000; 3,36 en 2008), aun así usan más AHOs que la media nacional. De entre las CC.AA. que usan más insulinas que la media nacional al final del periodo (Ceuta, Melilla, Andalucía, Canarias y Madrid, en orden descendente), Canarias es la que presenta el menor aumento del cociente AHOs/Insulinas.

Por los datos aportados, tampoco parece que a nivel autonómico haya habido una mejora en el manejo farmacológico general de la DM2.

APLICABILIDAD DE OTROS INDICADORES DE CALIDAD A NIVEL NACIONAL

Desde que se finalizó la descentralización de la gestión de las competencias sanitarias en el año 2002, cada C.A. desarrolla de forma independiente -y en función del nivel de implantación de sus sistemas informáticos de gestión y de registros clínicos-, un programa específico para la evaluación de la prescripción. De esta forma crean y elaboran unos Indicadores de Calidad de Prescripción (ICP) propios con objetivos prioritarios para su área (312). Es conocido que al no disponer de un sistema de información y acceso integrado con indicadores comunes de calidad comparables entre CCAA (277), hemos considerado adecuado comenzar por realizar una estimación de los mismos a nivel nacional para valorar su aplicabilidad.

Tras recopilar y analizar diferentes indicadores de calidad reconocidos en España (ver Apartado Material y Métodos. Indicadores de Calidad de la Prescripción), consideramos necesario realizar una serie de observaciones:

- En relación al **indicador de genéricos**, la inclusión y aumento de prescripciones de especialidades genéricas ha sido una estrategia aplicada para fomentar el uso racional de medicamentos con resultados observables durante el periodo de estudio. Su valor ha mejorado marcadamente a partir de la aplicación de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios (96), donde se aboga por la promoción de medicamentos genéricos; y que valoramos como una medida eficaz.
- Sobre el **indicador de nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante**, su valor en aumento indica que los criterios de inclusión de estos principios activos debería ser más estricta. De hecho, se considera que la información disponible en el momento de salida al mercado de una molécula nueva es insuficiente con notables limitaciones respecto a su perfil de seguridad; y que junto al hecho de que la

Unión Europea sólo requiere que el nuevo fármaco demuestre ser eficaz y seguro comparado con placebo –en vez de frente a tratamiento estándar- genera tanto dudas sobre su posición en la terapéutica como bolsas de ineficiencia (ya que el precio del nuevo medicamento es frecuentemente más alto que las alternativas terapéuticas existentes) (313).

Creemos que sería muy interesante analizar este mismo indicador para los años siguientes a este estudio, debido a la inclusión de principios activos como sitagliptina+metformina y glimepirida+rosiglitazona entre las novedades terapéuticas que ‘no suponen un avance terapéutico’ (Categoría 1), y que entrarían a formar parte del cálculo del Indicador de Novedades hasta el año 2013.

- Respecto al indicador de **principios activos con formulación galénica sin aportación terapéutica**, el único principio activo afectado es gliclazida liberación retard. Creemos que su inclusión en este indicador no estaría justificada ya que la liberación prolongada permite una disposición inicial de una cierta cantidad del principio activo, que se continúa a lo largo de un tiempo determinado (por lo menos, 6-8 horas), de tal forma que asegura niveles terapéuticos durante este lapso. De hecho, en el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) realizado en 11.140 pacientes con DM2, tratados y controlados durante cinco años, se ha demostrado que el control glucémico estricto con el fármaco gliclazida de liberación prolongada (‘Unidiamicon’), junto con la terapia habitual, protege a los pacientes de las complicaciones más graves asociadas a esta enfermedad, como los riesgos vasculares y renales (314-316).

En dicho estudio se demuestra que ese tipo de tratamiento reduce en un 10% las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 y en un 21% la aparición de nefropatía diabética. Sus autores también han demostrado que con este fármaco

retard además se puede lograr una protección renal de más del 20% en la población diabética al mejorar el control de la glucemia (317). A su vez, los datos de seguridad del estudio reflejan que el fármaco fue bien tolerado a dosis máximas. De hecho, sólo se registró hipoglucemia en un 2,7% de los pacientes incluidos en el grupo que recibió tratamiento intensivo (316). Este dato es tres veces menor que el observado en el estudio UKPDS (32).

Debido a estas consideraciones, optamos por valorar positivamente el aumento continuado -aunque cada vez más ralentizado-, del uso de gliclazida liberación retard. La aplicación de este indicador y su modificación hacia una interpretación positiva de su aumento para cualquier otro fármaco retard, requeriría de un análisis individualizado sobre las evidencias existentes a favor del uso del principio activo constituyente que se utilice para su cálculo.

- En referencia al indicador de **novedades C y D respecto al total de especialidades de antidiabéticos**, y fundamentalmente debido al buen valor obtenido, consideramos importante observar su evolución ante la entrada de principios activos en los años siguientes a los considerados en el presente trabajo.

- Sobre el indicador de **porcentaje de principios activos en la guía farmacoterapéutica/total especialidades antidiabéticas**, consideramos que los valores de ajuste a la guía de referencia tan elevados -casi del 100% en 2002 y 2003- están asociados a los cambios producidos en el diagnóstico (10) y manejo de la DM (59-62, 282) en esos años. Al igual que en el caso anterior, creemos recomendable vigilar la evolución descendente de este indicador en respuesta a la inclusión de nuevos principios y la implementación de nuevas recomendaciones que pueden generar discordancias con los principios de referencia considerados para el cálculo.

Respecto a estos dos últimos indicadores, en la guía utilizada como referencia - Guía Terapéutica en Atención Primaria de la SEMFyC 3ªed-, sólo se indica que todos los subgrupos químicos de insulinas deben ser tenidos en cuenta, sin realizar selección por principios activos (182). Creemos conveniente que en las sucesivas Guías terapéuticas que se consideren para el cálculo de indicadores se debería seleccionar los principios activos dentro del apartado de 'Insulinas y análogos' debido a la inclusión de análogos sin aportación terapéutica relevante.

- En relación al indicador de **intercambiables terapéuticos**, no se observan valores elevados para 2002-2003 debido a que sólo incluye la insulina isofánica dentro del cálculo. Por lo tanto, este indicador nos sirve de comparador con el anterior, y observamos que tales incrementos se deben exclusivamente a aumentos de uso de insulinas rápidas, bifásicas y prolongadas, todos fundamentados en las recomendaciones hacia una terapia insulínica intensiva (32, 282). Adicionalmente, los Programas de Intercambio Terapéutico en el ámbito hospitalario ya han demostrado sobradamente que su seguimiento asegura el uso de la mejor alternativa terapéutica dentro de los fármacos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (318). Esto nos lleva a pensar que también pueden ser de utilidad en el ámbito ambulatorio y en la relación que se establece entre ambos en caso de ingreso hospitalario.

- Respecto al indicador de **metformina**, su pronunciado crecimiento ha estado promovido por múltiples recomendaciones a favor de su uso, evolucionando de ser un complemento de sulfonilureas a ser el fármaco de primera elección en pacientes obesos con DM2, y más actualmente a ser una opción conjunta a cambios en estilos de vida en cualquier paciente con diagnóstico de DM2 (24, 54, 59-62, 65, 67, 68, 319, 320) (ver apartado 'CRECIMIENTO DEL USO DE METFORMINA').

- En referencia al **indicador de antidiabéticos orales**, consideramos que el estancamiento observado en la evolución de este indicador tiene como causa la inclusión y prescripción de principios activos novedosos -producido fundamentalmente durante la segunda mitad del periodo-, que han podido reducir la calidad en la prescripción de primera elección, con las consecuencias en términos de eficacia y seguridad que esto conllevaría. Por lo tanto, más que un estancamiento, la situación podría interpretarse como un incremento en la prescripción de dichas novedades farmacológicas, en detrimento de la calidad en la prescripción de antidiabéticos orales asegurada por el uso de biguanidas (metformina) y sulfonilureas.

Este indicador, también conocido como 'DDD antidiabéticos de primera elección (sulfonilureas + metformina)/total antidiabéticos orales', resultó bien puntuado en una búsqueda de mejores indicadores de la prescripción en atención primaria, para la que se incluyeron las valoraciones y opinión de los profesionales médicos al respecto (321).

Al contrastar nuestra selección de indicadores con un extenso análisis de la variabilidad en la medición de calidad de la prescripción entre CCAA -que aglutina todos aquellos indicadores tanto los utilizados de forma general como los utilizados de manera dispersa por diferentes regiones (312)-, podemos constatar que hemos recogido todos los indicadores de calidad de prescripción -tanto universales como de selección de antidiabéticos- potencialmente calculables a partir de la base de datos de la que disponemos, con una mejora adicional al considerar en varios de ellos el criterio de 'aportación terapéutica relevante'.

En definitiva, se puede decir que, en España, la prescripción de especialidades genéricas de antidiabéticos ha evolucionado positivamente en la aplicación de criterios

de racionalidad y en la implementación de recomendaciones nacionales e internacionales sobre principios activos tradicionales, siendo significativo el caso de metformina. En cambio, se observa una evolución inadecuada en la prescripción de principios activos de reciente incorporación y poco valor terapéutico, como ocurre con los nuevos AHOs, rebajándose la calidad de prescripción. Respecto a estos últimos, consideramos que la regulación estatal ejerce mejor presión sobre el uso racional que las guías terapéuticas sobre manejo de la DM, y que dicha regulación debe fortalecerse en casos donde la aportación terapéutica no sea relevante.

A su vez hemos podido comprobar que los ICP seleccionados establecer una perspectiva global de la calidad en la prescripción de antidiabéticos, ya que, permiten detectar un uso excesivo o una infrautilización de un determinado fármaco o grupo terapéutico, aportan información útil para la práctica médica, sirven para la evaluación cualitativa de procesos asistenciales y pueden ser considerados por los gestores sanitarios como estrategia de gestión en la planificación sanitaria estatal; como ya se venía indicando en anteriores estudios (312).

HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN

En general, parece existir una gran variedad de hábitos de prescripción por todo el mundo. Mientras que algunas de estas diferencias pueden explicarse fácilmente al tener en cuenta las diferentes prevalencias de DM1 y DM2 (por ejemplo, entre Dinamarca y España, como hemos comentado antes); otras pueden atribuirse a diferencias en la metodología de estudio. De hecho, el consumo de medicamentos - medido en DHD- tiene gran variabilidad entre países para determinados fármacos, aunque los antidiabéticos se encuentran entre aquellos con un coeficiente de variación muy bajo (322).

Entre las opciones existentes para mejorar los estudios de calidad de la prescripción de medicamentos destacamos dos tipos. Por un lado, podríamos seguir el ejemplo del Reino Unido que emplea un conjunto de indicadores de prescripción para evaluar la adecuación de las prescripciones -a largo plazo- empleando el *British National Formulary* (BNF) como estándar de referencia (322). Actualmente, la Guía de Prescripción Terapéutica puesta a disposición por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (323) es la adaptación del BNF a las características específicas de nuestro país, por lo que también podría utilizarse como referencia de calidad de prescripción en España.

En segundo lugar hace falta una mayor integración y coordinación de los sistemas de información de atención primaria y especializada para posibilitar la realización de estudios integrales de calidad de la prescripción de base poblacional. Este aspecto es relevante ya que se ha observado que el porcentaje de prescripciones de Atención Primaria iniciadas por el especialista es muy alto, mientras que la responsabilidad de este último en la inadecuación de la prescripción no se conoce (322). Aun así, según revela una encuesta de la Organización Médica Colegial, tres de cada cuatro médicos consideran que la calidad de su prescripción es bastante o muy buena (324).

¿DE QUÉ DEPENDE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS?

Es ampliamente conocido que la calidad en la prescripción de medicamentos depende de varios factores moduladores, como son la administración sanitaria, los médicos, la población, las oficinas de farmacia y la industria farmacéutica; cada uno de ellos con una serie de responsabilidades y posibilidades de mejora (325).

Nuestro estudio, por su naturaleza, puede ser de utilidad en el ámbito de la administración sanitaria. De hecho, nuestras observaciones acerca del papel de esta última en la selección de la oferta de medicamentos y la transmisión institucional de información veraz e independiente así lo demuestran.

De hecho, hemos podido observar cómo la regulación de la oferta de medicamentos por la administración sanitaria ha tenido importantes repercusiones como el cambio de formas de administración de insulinas o la disponibilidad de genéricos ya comentados (ver apartado '**ESTUDIO DE LA OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008**').

En referencia a la transmisión de información por parte del Estado, queremos hacer constar que los esfuerzos realizados en los últimos años a través del programa 'Estrategia en Diabetes del SNS' y de la emisión de guías de aplicabilidad en todo el territorio nacional han sido importantes (3, 31, 46, 326). Un aspecto diferente es cómo se implementan las recomendaciones internacionales en dichas guías terapéuticas nacionales, así como la repercusión de ambas en la práctica clínica.

Impacto de Guías terapéuticas en España

Existen evidencias sobre la diferente repercusión de guías internacionales tanto en los diferentes países como en los diferentes niveles asistenciales. Por ejemplo, parece que el impacto de las guías emitidas y reconocidas internacionalmente por el NICE en los médicos de familia es baja, como se ha demostrado en estudios de antidiabéticos como rosiglitazona en el propio Reino Unido (327).

Por otro lado, en España también hay estudios que demuestran que la identificación de discordancias entre los estándares de cuidado y práctica clínica en el

manejo de DM2 son la base para mejorar la utilización de medicamentos y para alcanzar un mejor control metabólico en esos pacientes (108). Aun así, estudios posteriores a estas advertencias demuestran que el uso de antidiabéticos -así como de antihipertensivos, antiagregantes y estatinas-, no se ajusta a las recomendaciones de las guías terapéuticas disponibles (295).

Pasemos a analizar un ejemplo al respecto de la implementación de las evidencias en las guías internacionales y nacionales.

La recomendación de la combinación de cambios en el estilo de vida junto al uso de metformina en el primer nivel de intervención en pacientes diagnosticados de DM2 emitido en consenso por ADA/EASD en 2006 (56), no aparece recogido por las guías británicas del NICE emitidas en 2008 (71, 328).

A su vez, en España, el algoritmo de manejo terapéutico derivado de dicho consenso no está contemplado en la 'Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2' emitida por el Ministerio de Sanidad en 2008-2009, -que toma como referencia las recomendaciones de las guías NICE (46)-; pero sí aparece en la 'Actualización del tratamiento farmacológico de la DM2 2' emitida igualmente por el Ministerio de Sanidad en 2008 (31), y en la 'Guía de Atención Farmacéutica al paciente diabético', especialmente dirigida a pacientes con DM2 emitida por el Consejo Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en 2010 (44).

Además, los valores de HbA1c considerados en las diferentes guías no coinciden a nivel nacional ni internacional. En la siguiente tabla recogemos estas observaciones a modo de resumen:

Tabla 50. Guías terapéuticas para el manejo de la DM2 en España.

Guía	Primera intervención en DM2	Niveles HbA1c*
ADA/EASD (2006, 2008 y 2009) (56, 68, 69)	Estilo de vida + metformina	≥7%
NICE (2008) (71, 328)	Estilo de vida	≥6,5%
Actualización DM2 MSPS (2008) (31)	Estilo de vida + metformina	≥7%
Guía Clínica MSPS (2008, corregida en 2009) (46)	Estilo de vida	≥7%
Plan Estratégico DM2 CGCOF (2010) (44)	Estilo de vida + metformina	≥6,5%

* Niveles HbA1c que indicarían el paso a una segunda intervención

Tanto a través de los resultados del presente estudio como de uno posterior realizado en España, se ha demostrado que la publicación de los nuevos algoritmos del consenso ADA/EASD de 2006, sí que han tenido repercusión a corto plazo en nuestro país, observándose un aumento en la tendencia de crecimiento en la utilización de metformina de 2006 en adelante (320). Es por ello que creemos conveniente su consideración para posteriores ediciones de guías terapéuticas y de manejo de la DM2 en España.

Es importante recordar que se han observado otra serie de divergencias entre estas guías ya comentadas anteriormente (ver 'ALGORITMOS DE MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DM2. Comentario').

A su vez, España es uno de los países europeos con mayor índice de consultas sobre DM hechas a médicos generales (329), y existen evidencias sobre una mayor probabilidad de recibir nuevos tratamientos en aquellos pacientes con DM2 atendidos por un especialista que en los atendidos por médicos generales (297). De hecho, esto también se observa en otros países del entorno, como en Reino Unido donde existen estudios que demuestran que las recomendaciones del NICE tienen un

impacto bajo en la prescripciones de médicos generales y sólo en ocasiones en las que las recomendaciones coinciden con la información de otras fuentes o con la experiencia personal se observa un aumento en la prescripción (327).

Por todo lo anterior, creemos que se necesita investigar en profundidad cómo poder armonizar estrechamente los hábitos de prescripción con las recomendaciones de tratamiento, habiéndose realizado ya este llamamiento tanto a nivel nacional (322) como internacional (279), tras observarse la fractura existente entre las guías o recomendaciones y las decisiones clínicas tanto de médicos generales como especialistas.

6.3. COSTE DE ANTIDIABÉTICOS

6.3.1. Consideraciones iniciales

El coste es uno de los factores que influyen en los patrones de uso de las diferentes terapias antidiabéticas dentro de una misma población. Este coste incluye tanto el propio coste del fármaco, como el asociado a la educación diabetológica del uso del mismo, especialmente en aquellas personas usuarias de insulina (279).

Además la DM no sólo afecta a las personas o familias que la sufren sino que las pérdidas en términos de productividad -derivadas de la muerte prematura o discapacidad por DM- tiene un gran impacto en las economías nacionales, por lo que la dimensión del problema alcanza a toda la sociedad (279, 330).

De hecho, en 2007 se estimó un gasto relacionado con Diabetes de 286,1 billones de dólares internacionales (referidos a dólares americanos, año 2002) a nivel mundial. El 80% de ese gasto se centra en países ricos donde se gasta más en tratar complicaciones que podían prevenirse con intervenciones coste-efectivas (279). De hecho algunas complicaciones menos conocidas que las cardiovasculares son la retinopatía diabética que supone la segunda causa de ceguera en España -y la primera a nivel laboral-, y la insuficiencia renal con un riesgo relativo 25 veces superior en los diabéticos que en los no diabéticos (331). Mientras, los países pobres presentan el 80% de los diabéticos en el mundo, y en ellos las políticas de prevención no tienen cabida, centrándose casi exclusivamente en el tratamiento de la hiperglucemia (279).

Por otro lado, el modelo actual del gasto en medicamentos en nuestro país está basado en la oferta, el precio y el consumo. Los dos primeros son competencia estatal, en cambio el tercero es competencia autonómica. Debido a este sistema se genera un

alto grado de intervencionismo de los gobiernos en toda la cadena de valor del medicamento y un control del gasto farmacéutico para mejorar la eficiencia (332).

Es por ello que para realizar el análisis del gasto en antidiabéticos durante el periodo 2000-2008, además de las regulaciones sobre medicamentos comentadas en en el análisis de la oferta de antidiabéticos, hay que tener en cuenta otras normativas con impacto en el coste de los fármacos.

Dichas normativas afectan a ámbitos como la autorización, registro y condiciones de distribución y dispensación de medicamentos de uso humano (231, 333-340) –con especial atención al sistema de precios de referencia (223, 225-230, 232-234, 341-347)-, la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (348), la Ley de Garantías y Uso racional de medicamentos y productos sanitarios (96), el pacto de estabilidad del gasto farmacéutico (349-352), las Buenas prácticas de laboratorio y garantía de calidad de la producción industrial de medicamentos de uso humano (353, 354) y el traspaso de las competencias a las CCAA en materia de salud y de ejecución de productos farmacéuticos (278, 355, 356).

Por todo lo anterior, consideramos que el análisis del coste asociado a los fármacos antidiabéticos puede ser de utilidad tanto a nivel asistencial como a nivel de gestión sanitaria.

Es importante destacar que estos estudios farmacoeconómicos presentan dificultades en su comparación internacional. De hecho, se conoce que para hacer una correcta comparación entre datos de gasto de medicamentos de diferentes países habría que tener en cuenta, al menos, la existencia de un mismo diseño, una misma estratificación respecto a los componentes del coste, una creación de componentes de coste concatenados, un ajuste según la inflación y un ajuste según el crecimiento poblacional (357).

Respecto a estos potenciales ajustes, y debido a la naturaleza agregada de nuestros datos, hemos considerado imprescindibles para cualquier comparación la estandarización de los costes (conversiones pesetas-euros para los años 2000 y 2001, conversiones euro-dólar internacional) y la eliminación del efecto de la inflación en los costes.

6.3.2. Coste de Antidiabéticos: comparación internacional

La complejidad de las comparaciones de gasto entre los diferentes países, así como la escasez de estudios realizados a nivel europeo sobre la evolución y las tendencias actuales en el coste de antidiabéticos a partir de datos de Atención primaria, dificultan en cierto modo el análisis internacional de nuestros datos. Aun así comentaremos aquellos trabajos con información compatible con la nuestra, como es el caso del gasto ajustado según la inflación, el gasto en diabetes per cápita y las estimaciones del gasto directo en DM por paciente.

En el estudio 'Coste de la diabetes tipo 2 en Europa' (CODE-2) -primer estudio coordinado entre países europeos para valorar los costes de sanitarios de la DM2-, se obtuvo que el 42% del total de gasto sanitario en DM en España corresponde a gastos de farmacia (358). En otros estudios también se recoge que los mayores gastos directos en DM se asocian al cuidado de pacientes hospitalizados y a los costes de la medicación global, de la que los fármacos antidiabéticos generarían una cuarta parte (359).

En España, el gasto en antidiabéticos por paciente se cifra en 138€ corrientes en 2001 -considerando nuestro valor de prevalencia estimada de 4,1% para ese mismo año-. En cambio, en el estudio CoDiM de Alemania, este gasto sería superior alcanzando los 251€ (359). En este estudio se concluye que el exceso de costes

directos (entendido como el gasto adicional de un paciente diabético en comparación con uno no diabético) crece paralelamente al aumento de edad de pacientes tratados con insulina y siendo el 10% de tal exceso atribuible al tratamiento farmacológico de DM. Esta última cifra es algo inferior a la observada en nuestro estudio de 14,4% para 2001 (obtenida considerando gastos públicos de 120,2€ en antidiabéticos y un exceso de gasto directo estimado en 835€ corrientes por diabético).

Hay que tener en cuenta que la composición demográfica de las poblaciones con y sin diabetes es sustancialmente diferente, ya que los diabéticos tienen, de media, una edad más avanzada. Este aspecto también se incluye en la estimación de un gasto dos veces mayor en personas con diabetes frente a los no diabéticos (330). De hecho, los países que más gastan en diabetes per cápita suelen tener poblaciones envejecidas (279).

Es conocido que los costes en DM en España a partir del 2004 se sitúan por encima de la media europea, siendo similar al de países como Portugal, Eslovenia o la República Checa. Fuera de Europa, nuestro gasto es muy inferior al observado para Estados Unidos (192, 279).

Es interesante también conocer que el gasto estimado por paciente diabético es mayor en mujeres que en hombres, especialmente entre los más jóvenes. De hecho, según los datos de gasto estimado en DM para 2007 mostrados para Europa (279), hemos calculado que es un 21,2% mayor en mujeres que en hombres y analizando el grupo de menor edad (entre 20-29 años) la diferencia aumenta hasta el 43,8%.

BALANCE DEL PERIODO

El gasto en euros corrientes se incrementó en el periodo de estudio un 170%, cifras ligeramente superiores a otros estudios nacionales (161%)(114), siendo la diferencia explicable por el dato estimativo para 2008 en estos últimos. Según nuestros datos, el aumento en euros constantes (referencia euros 2008) fue de un 112%.

Hemos obtenido que el gasto en Antidiabéticos –medido en CHD- aumentó un 86%, creciendo por encima del uso, que lo hizo a un menor ritmo (56% de aumento). Las insulinas son las principales responsables de tal incremento con un gasto de 21,35 CHD en 2008 frente a los 13,4 CHD de los AHOs.

Encontramos evoluciones diferentes a la nuestra en otros países. Así, por ejemplo, nuestra estimación de 171,94€ corrientes por paciente en tratamiento con antidiabéticos en España para 2004 es bastante inferior al dato de Alemania donde dicho gasto fue de 244€, aumentando un 70,4% desde 1994 a 2004 (360). Esta divergencia entre ambos países concuerda con los resultados obtenidos en anteriores estudios de gasto en DM2 (361), aunque los valores para España serían ligeramente inferiores a los nuestros (138€ por paciente con DM2 para el año 2000, considerando nuestros valores de costes corrientes y un 90% de DM clasificada como DM2 en España).

Si desglosamos nuestros valores según el subgrupo farmacológico (67€/paciente DM2 para 2000), España se sitúa en una posición más intermedia en consonancia con dicho estudio (61€/paciente DM2 1999), y ambos por debajo de la media europea (83€/paciente DM2). Alemania sigue siendo el país que más gasta en insulinas (135€/paciente DM2) y Francia el que menos (16€/paciente DM2) (361).

En el caso de los AHOs, España igualmente está en posición intermedia (61€/paciente DM2) y por debajo de la media europea (103€/paciente DM2), mientras que nuestro dato para el 2000 es inferior (58€/paciente DM2). En este caso, Francia es la que más gasta en AHOs (207€/paciente DM2) y Suecia la que menos (41€/paciente DM2) (361).

Hay que considerar que las prevalencias de DM2 varían entre los países europeos, y que su proporción respecto a la DM total es menor en los países nórdicos y mayor en los del sur. De hecho, países como Italia presentan un gasto más semejante al nuestro -63€/paciente DM2 en AHOs y 62€/paciente DM2 en insulinas- comparado con Suecia -41€ en AHOs y 83€ en insulinas- (358).

Algunos autores habían estimado el coste total en Antidiabéticos en 311,43 millones de euros para el año 2002 (referencia euros 2002) a partir de la tendencia observada en los datos oficiales para el periodo 1992-2001 (191). Actualmente, y a través de nuestros resultados, podemos corregir esa cifra a 251,34 millones de euros (euros corrientes para 2002, por tanto equivalentes).

Adicionalmente, en un paciente tratado con antidiabéticos se estima que los gastos generados en otros medicamentos -fundamentalmente hipolipemiantes y de afecciones cardiovasculares- pueden llegar a alcanzar cifras muy elevadas, como es el caso de Alemania con 402€ por paciente (360). De hecho se ha observado en algunos estudios retrospectivos de pacientes con DM2 tratados con AHOs, que se había producido un aumento de la utilización de medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes a lo largo del tiempo en los años previos al diagnóstico (362). Esta evidencia puede servir como una alerta y además es fácilmente detectable a través de bases de datos sistematizadas.

CAMBIOS DURANTE EL PERIODO

2003-2004

Se observa un incremento entre 2003 y 2004 en el coste, al igual que lo observamos en el uso. Si analizamos el crecimiento interanual, se ve que el coste de antidiabéticos se incrementó un 37,5% mientras que el uso lo hizo en un 14,8%. Este exceso en el crecimiento lo atribuimos a dos posibles causas: 1) la inclusión de nuevos principios activos a lo largo de 2003, y 2) disposiciones legales que afecten al gasto farmacéutico.

En relación a la primera causa, el único principio activo novedoso de nueva inclusión fue glargina a lo largo de 2003, con un coste de 1,44 CHD en 2004 (sólo presenta 0,02 CHD de gasto en los meses de 2003 en los que se dispensó). A ello se suma el gasto de 0,03 CHD de la combinación de metformina+rosiglitazona en 2004, autorizada ese mismo año. Ambos representan un 19,4% del incremento del gasto entre 2003 y 2004.

Respecto a la segunda causa, y haciendo una revisión de las medidas reguladoras adoptadas desde finales de 2002 hasta finales de 2003 (223, 227, 333, 343, 348), observamos la influencia tanto de los ajustes en el procedimiento de actuación tanto en la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica como en su financiación pública; como de la determinación de los conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y sus correspondientes precios de referencia, quedando las insulinas excluidas de dicho sistema de precios.

Los principios activos incluidos en la prestación farmacéutica entre 2003 y 2004 representan el 59% del incremento analizado.

Las insulinas incluidas desde el inicio del periodo (glargina, aspart, aspart+aspart protamina) alcanzan 3,51 CHD en 2004, y justifican el 66% del incremento de gasto del subgrupo farmacológico 'A10A Insulinas y análogos' (14,82 CHD en 2004).

Por su parte, los AHOs incluidos hasta 2004 (rosiglitazona, metformina + rosiglitazona) alcanzan 1,93 CHD y justifican el 92% del incremento de gasto de A10B 'Agentes hipoglucemiantes orales' (12,58 CHD en 2004).

En esencia, podemos decir que las disposiciones legales derivadas de la Instrucción de 2002 (333), reafirmadas en la Ley de Cohesión y Calidad del SNS de 2003 (348), han agilizado el proceso de inclusión en la prestación farmacéutica de principios activos autorizados, asegurando –según dice la Instrucción mencionada- el incremento de la accesibilidad del ciudadano a la prestación farmacéutica de la Seguridad Social. Por lo tanto dicha medida ha cumplido su objetivo y ha generado un efecto observable.

2004-2005

Entre 2004 y 2005, el gasto en AHOs no presentó un incremento observable (<0,01CHD de diferencia) y las insulinas sólo de un 7,4%. Creemos justificable esta situación a partir de la emisión del Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, donde se abordan la contención del gasto farmacéutico (revisión y rebaja de precios de venta de laboratorio de especialidades farmacéuticas) y la reducción de los márgenes de las oficinas de farmacia y de los almacenes de distribución, ambos debido a los incrementos de la factura farmacéutica desde el año 2000 (231).

Tras un análisis exhaustivo de dicho decreto, hemos comprobado que prácticamente todas las insulinas comercializadas a fecha de emisión de dicho decreto ven rebajado su precio a excepción la insulina bifásica regular+isofánica 'MIXTARD 30

100UI/ml vial'. Entre los AHOs, igualmente se rebaja el precio de casi todos los comercializados excepto de metformina 'DIANBEN 850mg comprimidos recubiertos con película' y 'METFORMINA SANDOZ 850mg comprimidos recubiertos con película'; de las sulfonilureas clorpropamida 'DIABINESE comprimidos' y glibenclamida 'NORGLICEM-5 comprimidos'; de la tiazolidindiona rosiglitazona 'AVANDIA comprimidos con cubierta pelicular'; y de la combinación de AHOs rosiglitazona+metformina AVANDAMET comprimidos con cubierta pelicular'.

A su vez, el precio por receta descendió un 1,04% entre 2004-2005, mientras que el número de recetas ha aumentado un 5,13% (332). Tradicionalmente el aumento del gasto medio por receta explicaba la mayor parte del incremento del gasto. Sin embargo, esta tendencia se ha invertido observándose ahora una responsabilidad cada vez mayor del número de recetas sobre el incremento del gasto farmacéutico. Esto es debido a distintos factores entre los que destaca el crecimiento de la población derivado del elevado flujo migratorio que se ha registrado en España durante el periodo de estudio (363).

2006-2007

En estos años se observa un descenso del gasto que se debe, fundamentalmente, a la política sobre medicamentos genéricos derivada de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (96), que tiene efecto exclusivamente en el gasto de AHOs ya que las insulinas no disponen de especialidades farmacéuticas genéricas.

Dentro de los antidiabéticos orales, la influencia sólo se observa en el grupo de sulfonilureas, y no en el de biguanidas. Esto se debe a que las especialidades farmacéuticas genéricas de metformina presentan costes similares a la especialidad de marca y permanecen fuera del sistema de precios de referencia (ver 'Oferta.

Genéricos de metformina), mientras que los genéricos que glimepirida -que entran a financiarse a partir de 2006- están sujetos a precios de referencia inferiores al de la marca (ver 'Oferta. Genéricos de glimepirida').

A su vez, el precio por receta también ha descendido entre 2006-2007 un 2,44% mientras que el número de recetas ha aumentado 5,17% (332).

En definitiva, durante el periodo de estudio se ha realizado un gran esfuerzo público en la financiación de medicamentos. A su vez, el coste de la prestación farmacéutica ha originado tensiones en el sistema sanitario cuando se producen desviaciones sobre el presupuesto sanitario (332).

DIFERENCIAS EN LOS VALORES ABSOLUTOS DE COSTE: CHD

Nuestros balances de CHD de Antidiabéticos -realizados sobre el PVPiva y ajustados a la inflación y población de cada año- contrastan con algunos informes nacionales anuales donde se recogen los cuarenta subgrupos ATC que mayor consumo y gasto han generado al SNS, entre los que se encuentran los Antidiabéticos (364, 365). Destacan, especialmente, las diferencias en el balance global de insulinas en 2001 o en el de insulinas bifásicas de 2007 a 2008, descendiendo ambos en nuestros resultados (5,5% y 2,0%, respectivamente) y, en cambio, aumentando según estos informes (12,4% y 2,5%, respectivamente).

Un resultado llamativo de nuestro estudio ha sido que las insulinas de acción bifásica superan antes en coste (año 2004) que en uso (año 2005) a las de acción intermedia. Este dato implica que el cambio de tendencia entre ambos subgrupos ha supuesto un incremento del coste del tratamiento con insulina.

Este hecho concuerda con lo que hemos observado en la evolución de los sistemas de administración de insulinas, donde hay, primeramente, un mayor aumento

del gasto en plumas precargadas entre 2003 y 2004 (292%) y, posteriormente, un mayor incremento de su uso entre 2004 y 2005 (60%). Es decir, el exceso de coste derivado de la utilización de insulinas bifásicas está relacionado con su sistema de administración en pluma precargada.

Repaglinida es el principio activo que ha mostrado mayor incremento del coste durante nuestro periodo de estudio (441,5%) llegando a 2,22 CHD en 2008. Hay que tener en cuenta que este principio activo se comercializa en 1999, y de 2000 a 2001 aumenta su gasto un 107%. Tanto es así, que el aumento significativo del gasto global del subgrupo 'Otros AHOs' observado en nuestro estudio se debe casi en su totalidad al gasto de repaglinida. Adicionalmente, este principio activo es responsable de un 25,4% del incremento total del gasto de AHOs de un 7,1% del incremento total del gasto de antidiabéticos.

Al igual que en el caso del uso, cuando se calculan porcentaje de aumento o de disminución sobre valores muy bajos, se pueden obtener cifras muy elevadas. Así, por ejemplo, el 107% de aumento de repaglinida mencionado es sobre un 0,41 CHD, o el incremento de goma guar de 2003 a 2004 es de un 100% sobre 0,02. Es por ello que no se contempla el balance de los principios activos de inclusión a lo largo del periodo, que podrían llevarnos a distorsionar la realidad.

El gasto en biguanidas, mayoritariamente metformina, es de un orden similar al de repaglinida, de hecho esta última -con 0,85 CHD en 2001- supera ligeramente en gasto a metformina desde ese año. Recordamos en este punto que metformina representa el 40% de uso de AHOs de 2008, mientras que repaglinida sólo el 7,8%.

DIFERENCIAS EN LOS VALORES RELATIVOS DE COSTE: COSTE ATRIBUIBLE

Nuestra observación de una tendencia a reducción del coste de AHOs -46,1% en 2000, 38,6% en 2008- y el aumento complementario del coste de insulinas coincide con estudios donde se ha observado que el gasto medio anual por paciente en AHOs es ligeramente inferior al de insulinas (358).

En países de nuestro entorno encontramos cifras dispares. Así en Alemania, las insulinas y análogos generan un gasto atribuible mucho mayor que los AHOs (22% y 8% del gasto farmacéutico de pacientes diabéticos, respectivamente), aunque el gasto en principios activos nuevos -como glitazonas, glinidas y análogos de insulinas- (40% del gasto en antidiabéticos de 2004) (360), está más acorde con nuestros datos donde alcanzan un 34,3% para ese mismo año.

También en el Reino Unido se observa mucho menor gasto atribuible a AHOs que en España -incluso por detrás del gasto en material de monitorización de glucemia- (292). Según los datos de este estudio, para el año 2004, en el Reino Unido se gasta más en insulinas (62,1%) y menos en otros AHOs (18,2%) comparado con nuestros datos (54,1% y 23,5%, respectivamente). En ambos países las biguanidas son en las que menor gasto atribuible produjeron aunque es superado por el gasto en glitazonas. Según nuestros datos, las sulfonilureas son las que generan mayor gasto en España hasta el final del periodo, mientras que en el Reino Unido es superado por 'otros AHOs' en 2003. A su vez, el 88% del gasto de 'otros AHOs' se debe a las glitazonas mientras que en España no alcanza el 28%.

ANÁLISIS DE PARETO

A través de este análisis observamos que los grupos nuevos forman una parte importante del gasto. Así, por ejemplo, las insulinas de acción prolongada y bifásica desplazan del grupo de mayor relevancia a las insulinas de acción intermedia.

En cambio en el caso de los AHOs, las sulfonilureas se mantienen en el grupo relevante en el que destaca la entrada de biguanidas –por aumento del uso no del coste-, y subgrupos químicos nuevos poco utilizados como glinidas y combinaciones de AHOs. Considerando esta observación, las políticas de recorte deberían ir dirigidas bien a controlar el uso en estos dos últimos subgrupos (8% y del 2% en 2008, respectivamente) o a rebajar su coste (17% y un 14% del gasto de AHOs en 2008, respectivamente).

En relación a los principios activos, podemos remarcar que cualquier política de control de gasto dirigida a los nuevos análogos de insulina prolongada glargina y detemir, o a la insulina bifásica aspart+aspart protamina generarán importantes efectos. Otros estudios realizados confirman que para los últimos años del periodo se aprecia una tendencia a una mayor utilización de insulina de acción prolongada, cuestión que relacionan con el incremento en los costes (114). Glargina se sitúan según nuestros cálculos en el 6,72% del gasto en insulinas de 2008.

Entre los AHOs consideramos que la intervención, en caso de realizarse, debería ir dirigida fundamentalmente a repaglinida, y en menor grado a pioglitazona y gliclazida.

Entre ambos subgrupos, creemos que el mayor efecto se observaría en la intervención del gasto en insulinas, debido a la implementación de tratamientos intensivos en pacientes con DM2 que implican el uso de insulina nocturna. La elevada

prevalencia de DM2 en España hace probable que las cifras de gasto de insulinas cada vez se separen más de las de AHOs, sólo compensada por el incremento del gasto de estos últimos por inclusión de principios activos novedosos de alto coste. Tratando el gasto de estos grupos de mayor coste pero menor uso, es probable que el cociente AHOs/Insulina no se reduzca, pero sí el gasto total.

Estas medidas pueden ser de gran calado, debido, entre otros al incremento en el uso de antidiabéticos que se producirá con el envejecimiento de la población. A este respecto, se ha estudiado que, en pacientes que reciben tratamiento exclusivo con AHOs, el exceso de costes directos debidos a diabetes no se ve afectado por la edad; en cambio, los pacientes en terapia con insulina o con insulina+AHOs presentan un claro incremento en el exceso de gasto al avanzar en edad. De hecho, el tratamiento insulínico para un paciente mayor de 80 años presenta un exceso de coste de 7.839€ frente a los 3.859€ de un paciente menor de 40 años (que en la mayor parte de los casos son pacientes con DM1 tratados exclusivamente con insulina) (359).

Dicho exceso de gasto por el avance de la edad no se debe a aumentos en el coste de atención primaria –como puede ser casos de hiperglucemia- sino a los gastos derivados del tratamiento de las complicaciones y co-morbilidades asociadas a la diabetes. De hecho el coste base de tratamiento de la diabetes se rebaja con el aumento de la edad del paciente, particularmente, el gasto en dispositivos médicos (dispositivos de administración de insulina y de autocontrol de la glucemia). A su vez el gasto en antidiabéticos en pacientes mayores de 70 años desciende (359).

DIFERENCIAS EN LOS COSTES DE LOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

El subgrupo farmacológico de Insulinas y análogos es el principal afectado, debido a los costes asociados a cada dispositivo de inyección. Se conoce que los

diferentes sistemas de administración de un mismo principio activo de insulinas presentan eficacia similar (366, 367). A pesar de ello, estudios realizados demuestran cierta variabilidad según la presentación de inyectable utilizada relacionada con aspectos no estrictamente farmacológicos, sino inherentes al paciente.

Así, por ejemplo se ha observado un mejor cumplimiento terapéutico y adherencia al tratamiento con el uso de dispositivos precargados demostrando una reducción en los costes indirectos anuales frente al uso de viales (368).

En pacientes con DM1 se ha comprobado que el cambio de la administración en vial a la de pluma precargada mejora satisfactoriamente el control metabólico siempre que los pacientes mantengan su capacidad para monitorizar la glucemia (366).

En pacientes con DM2, el uso de determinadas insulinas –por ejemplo glargina preferentemente a NPH- implica un menor número de inyecciones y una mayor satisfacción del paciente en relación al tratamiento lo que justificaría su elección en aras de conseguir un mejor control glucémico (369). Es por ello que creemos que la elección por parte del paciente de un sistema de administración frente a otro estaría sobradamente justificada.

A través de nuestros datos podemos valorar el coste directo asociado a cada dispositivo. Así tenemos que el gasto –al igual que el uso- de viales y jeringas precargadas disminuye en más de un 80% durante el periodo. Aunque mostramos cautela a la hora de expresar la idoneidad o no del uso de plumas precargadas de mayor coste -que dependería de cada situación particular-, sí podemos aportar como dato relevante que el cociente gasto/uso en cartuchos pasó de ser 0,9 a 2,0 mientras que en plumas precargadas pasa de ser 1,1 a 1,5. Es decir, las plumas precargadas al

final del periodo presentan un gasto proporcional al uso más favorable que los cartuchos. Aun así ambos dispositivos siguen presentando costes muy elevados.

Además hay que tener en cuenta que la elevación del coste no sólo es debido al dispositivo en sí. Existen estudios donde se indica que el incremento del gasto también ha venido determinado por un mayor consumo de análogos de insulina con coste unitario superior (114). De hecho, en algunos análisis donde se separan insulinas tradicionales y análogos de las mismas se ha observado que los análogos - en cualquiera de sus sistemas de administración-, presentan un coste superior a los de insulinas tradicionales (35, 36). Por lo tanto, la mayor utilización de principios activos de reciente incorporación va asociada a precios mayores, es decir, la innovación también influye fuertemente en la diferencia de coste.

A todo lo anterior se suma que en aquellos casos de pacientes con DM2 con glucemia mal controlada, el inicio de tratamiento con insulina se ha demostrado seguro y efectivo para conseguir un control glucémico moderado aunque esta terapia va asociada a un aumento del uso de recursos y sus costes asociados (370). Estos pacientes son potenciales usuarios de insulina, por lo que la elección del sistema de administración cobra relevancia.

De hecho, hay estudios donde se indica que en los pacientes con DM2 no controlada, el inicio de terapia insulínica con dispositivo tipo pluma está asociado a una adherencia al tratamiento comparable a la insulina administrada en vial, y ofrece reducciones significativas en la utilización de recursos sanitarios y gastos asociados. Por ello se recomienda que los profesionales y gestores sanitarios consideren los potenciales beneficios económicos de la terapia de insulina administrada con pluma en estos casos (368).

Teniendo en cuenta lo importante que es la aceptación y adherencia al tratamiento con insulina, tanto en DM1 como en DM2, consideramos el uso de dispositivos de mayor aceptación por parte del paciente como justificable. Es por ello que sus elevados costes deberían ser materia de discusión y acuerdo con los laboratorios proveedores en previsión del incremento de uso que está generando la implantación de tratamientos intensivos.

Queremos hacer un inciso sobre otro sistema de administración con un uso poco extendido por ahora en España, que es la bomba de infusión continua. Ésta ha demostrado un mejor control glucémico, mejor calidad de vida relacionada con la salud y satisfacción en el tratamiento comparado con las tradicionales inyecciones subcutáneas. Aun así los costes asociados tanto a la propia bomba de insulina como a los procedimientos asociados a su implantación son considerablemente superiores (371). Al igual que las plumas precargadas en su momento, creemos que estos dispositivos pueden alcanzar mayor importancia en los próximos años independientemente de sus costes.

En relación a los AHOs, actualmente, existe una tendencia a considerar el uso de 'polipíldoras' (comprimidos, grageas) que combinan -en un único sistema de administración oral-, el tratamiento diario con varios principios activos considerados coste o riesgo-efectivos (279). Esta tendencia se demuestra en nuestro estudio con la comercialización de combinaciones a dosis fija desde 2004 con costes asociados elevados. Así por ejemplo, rosiglitazona+metformina supone un 8,4% del gasto de AHOs frente a un 1,5% de uso en 2008.

Este enfoque puede hacer más factible el tratamiento de la DM –al facilitar el cumplimiento terapéutico- y permitir ahorrar costes, ambas cuestiones muy importantes para países en vías de desarrollo y desarrollados (279).

GASTO EN PRINCIPIOS ACTIVOS NUEVOS

Se ha observado que en España existe una tendencia a la prescripción de antidiabéticos de reciente comercialización (107), lo que implica un aumento del gasto asociado. De hecho, en un estudio de difusión de innovaciones realizado entre enero de 2002 y octubre de 2004 se concluye que el 56% de los productos de nueva comercialización presenta un consumo per cápita superior a la media europea durante los primeros 6 meses de lanzamiento, y el 50% a los 12 meses (286). En nuestro estudio se observa esta tendencia a través del aumento de gasto en principios activos nuevos especialmente desde 2004 en adelante (ver ‘Cambios durante el periodo. 2003-2004’). En nuestra opinión, las regulaciones en materia de fármacos puestas en marcha en España durante 2002-2004 han influido marcadamente.

A su vez, existe un tópico referente a que la difusión de novedades farmacológicas en España es la mayor de Europa. Esto se debe a valoraciones de consumo de medicamentos muy determinados o a utilizar el gasto de los nuevos fármacos sobre el gasto farmacéutico total (también llamada cuota de mercado) para hacer comparaciones internacionales cuando no es un concepto equivalente a la difusión de nuevos productos (286). Dichas observaciones apoyan la idoneidad de la metodología utilizada en el presente estudio sobre uso y coste per cápita (DHD, CHD) que posibilita la comparación del gasto de los nuevos fármacos entre países sin distorsiones debidas a diferencia de precios entre categorías de producto y entre regiones.

En términos relativos con otros países europeos, los medicamentos de precio alto y aquellos no financiados públicamente –comparados con los financiados- tienen una difusión baja en España (286). Esto concuerda con los resultados encontrados en nuestro estudio comparativo Dinamarca-España, donde, de los principios activos comercializados a partir de 2000 en ambos países, Dinamarca comenzó a utilizar rosiglitazona+metformina (2003), detemir (2004) y exenatida (2007) antes que España. El único principio activo que se comenzó a usar antes en nuestro país fue la insulina glargina (2003).

Se observa que la inclusión de principios activos entre 2007 y 2008 es más acorde entre España y Dinamarca, ya que comercializan a la vez rosiglitazona+glimepirida (2007), sitagliptina (2007), sitagliptina+metformina (2008), vildagliptina (2008) y vildagliptina+metformina (2008). Tanto rosiglitazona+glimepirida como sitagliptina durante su primer año de comercialización muestran mayor crecimiento en España que en Dinamarca (>140% rosiglitazona+glimepirida, >470% en sitagliptina, tanto en uso como en coste).

Por tanto en España la inclusión de principios activos ha sido más lenta que en Dinamarca (tanto en insulinas como en AHOs) aunque parece haberse acompasado al final del estudio. Es en estas inclusiones más recientes donde se observa que el crecimiento de uso y gasto de nuevos antidiabéticos en España es mucho más fuerte que en Dinamarca.

Respecto al gasto farmacéutico en España, hay tres puntos críticos a considerar: i) una vez aprobados, los medicamentos comercializados casi nunca ven actualizado su precio; ii) los precios de referencia de los medicamentos sujetos a este Sistema son los más bajos de Europa; iii) los medicamentos nuevos, aun estando entre los más baratos de Europa, tendrán un precio muy superior al de los fármacos

que se aprobaron 10 o 20 años atrás, cuyo precio no ha sido actualizado nunca, ni siquiera por la inflación (286). Esto amplía las diferencias con países que sí modifican los precios de sus medicamentos.

Es por ello que la diferencia existente en los gastos en fármacos más antiguos entre España y el resto de Europa es mayor. Por ejemplo, según nuestro estudio España-Dinamarca, para el año 2002, en España los principios activos tradicionales presentan mayor uso asociado a menor gasto que en Dinamarca como se observa en el caso de insulina isofánica (1,2 veces más uso y 1,2 veces menos coste) y metformina (1,3 veces más uso y 1,4 veces menos coste).

España, como se ve a través de nuestro análisis y otros estudios (286), no constituye un caso anómalo entre los países europeos en cuanto a difusión de innovaciones farmacéuticas, a pesar de ser uno de los países europeos que mayor cobertura pública de medicamentos ofrece y que menor tasa de copagos farmacéuticos registra.

A pesar del gasto en estos principios activos novedosos, el incremento en el coste de AHOs ha demostrado provenir del incremento del uso de principios activos más antiguos y económicos (metformina, glimepirida) y de la comercialización de genéricos de los mismos (114). Además se ha observado que el aumento del consumo de medicamentos genéricos en 2007 incrementó su gasto en un 3,64% (372)

6.3.3. Coste de Antidiabéticos: comparación intranacional

Algunos autores consideran que la oferta y demanda de medicamentos en España tiene lagunas de eficiencia, debido a la diferente regulación de los componentes del gasto. Así la oferta y el precio de los medicamentos son competencia estatal, mientras que el consumo es competencia autonómica (332).

En otros estudios indican que la morbilidad asociada a las enfermedades – especialmente significativa en DM- es probable que no afecte a las diferencias existentes en la evolución del gasto farmacéutico entre CCAA, ya que se considera que todas ellas presentan patrones de morbilidad parecidos y que utilizan de forma similar los instrumentos de regulación y gestión pública y clínica del gasto farmacéutico que tienen a disposición (373).

Según nuestros resultados globales, vemos menores CHD de Antidiabéticos en Madrid y País Vasco (con los menores valores al inicio y final del periodo), frente a Murcia y Canarias que presentan los mayores CHD tanto en 2000 como en 2008. Estas observaciones coinciden con estudios sobre el diferente control de pacientes con diabetes según pertenezcan a una u otra C.A., siendo mejor en Madrid o Navarra y más deficiente en Canarias, lo que probablemente se asocie con la existencia de menos recursos (221).

Algunas de estas CC.AA. menos aventajadas en el control diabético no son ajenas a estas evidencias como puede deducirse de la elaboración y desarrollo de sus respectivos Planes Integrales para Diabetes en Andalucía, la Comunidad Valenciana o Murcia a lo largo del periodo (3). En los tres planes se destacan los valores de obesidad de sus poblaciones por encima de la media española, e incluso superiores a la media internacional en el caso de Murcia, lo que le ha llevado a esta C.A. a

planificar diferentes proyectos para incentivar la alimentación saludable, el ejercicio físico y la reducción de la prevalencia de obesidad -como el proyecto DINO- (374).

Respecto a nuestros datos de antidiabéticos para 2000, vemos que Canarias es la que más gasta en antidiabéticos -muy por encima de la media nacional-, seguida de la Comunidad Valenciana y Andalucía. Por debajo de la media quedan Cataluña, Galicia, Navarra y País Vasco. Entre las restantes CC.AA., gestionadas directamente por el INSALUD para el año 2000, los mayores CHD los obtenemos en Murcia y Extremadura y los menores en Madrid y Asturias. Estos resultados concuerdan con otros estudios de gasto en especialidades por CC.AA., que señalan a dichas CC.AA. gestionadas por el INSALUD en el año 2000, como las principales protagonistas de la contención del gasto muy por debajo de la media nacional. En cambio, puntualizan que Canarias, aun alcanzando la tasa de crecimiento más elevada, presenta el segundo menor gasto per cápita de los servicios de salud con gestión transferida (375).

Según estudios sobre el gasto farmacéutico por C.A., en el año 2002 -el primer año en el que la gestión sanitaria está completamente descentralizada- los datos globales no parecen desprender diferencias de comportamiento coincidentes con el proceso de transferencias, al menos considerando en conjunto los datos de las CC.AA. cuya gestión sanitaria era realizada por el INSALUD hasta 2001 (349).

En cambio, en 2003 el gasto farmacéutico creció de forma acusada en aquellas CC.AA. cuya atención sanitaria había sido gestionada por el INSALUD hasta finales de 2001. Las cifras de gasto regional parecen indicar un progresivo (aunque lento) acercamiento de estas CC.AA. al gasto medio del resto de CC.AA. (363)

Comparando nuestros datos de gasto en antidiabéticos (CHD) por CC.AA. con el gasto farmacéutico público correspondiente para 2008 (376), vemos descompensaciones respecto a la media española para Canarias, Ceuta, Andalucía y Melilla que gastan más en antidiabéticos pero menos en gasto farmacéutico público. En cambio, Cantabria, Castilla-León, Galicia, La Rioja, País Vasco y Asturias gastan menos en antidiabéticos y más en el total de fármacos. Las CC.AA. que gastan más tanto en antidiabéticos como en el total de fármacos son Murcia, Extremadura, Comunidad Valenciana, Castilla-la Mancha y Aragón; mientras que las que menos son Cataluña, Navarra, Baleares y Madrid.

Hay que indicar la existencia de diferentes modelos de prescripción por principio activo (PPA) según la C.A., aunque parece haberse consolidado la PPA sólo si se cuenta con genérico. Así, el Servicio Andaluz de Salud realiza esta práctica sin límites; en Castilla-León, Extremadura, Canarias o Murcia aproximan la PPA a los medicamentos con genérico (excluyendo de la misma a los medicamentos con rango terapéutico estrecho y tratando de evitar confusiones por cambios continuos de medicación); y en el País Vasco o Madrid promueven más la prescripción de medicamentos genéricos (EFG)(376).

GASTOS PARTICULARES

La Comunidad de Madrid

Dado que se considera a Madrid como una C.A. con muy buen control de la DM presentamos a continuación algunos de sus datos económicos.

Según nuestro estudio, el gasto en AHOs en Madrid aumentó entre 2000 y 2001 debido al aumento de consumo de determinados AHOs (gliclacida, gliquidona, glimepirida, repaglinida, miglitol, metformina y rosiglitazona). Estos datos coinciden

con los obtenidos por otros estudios (377), aunque es importante destacar que el gasto global de Antidiabéticos (insulinas y AHOs) en Madrid presenta un descenso del 2,2% entre 2000 y 2001.

También se observó que el gasto para 2001 fue 7,79 CHD para insulinas y 5,82 CHD para AHOs, siendo muy similares a los datos de otros estudios (377) -si los ajustamos por el IPC y la población se obtienen 7,58 CHD y 4,50 CHD, respectivamente-.

A su vez, en otros estudios de esta Comunidad, se han valorado como factores influyentes en el coste de AHOs el aumento de la población mayor, la prescripción de especialidades farmacéuticas de mayor coste y la aparición de nueva medicación (107); y como factores influyentes en el aumento del gasto global de Antidiabéticos (AHOs e insulinas) el aumento anual de la población y la elevación del coste/DDD de los nuevos fármacos (109).

Las Ciudades Autónomas

El gasto de Antidiabéticos en Ceuta y Melilla es muy diferente al del resto de España. Se podría considerar que al estar ambas gestionadas a través de INGESA, podrían tener gastos semejantes; en cambio, nuestros resultados demuestran lo contrario. Ceuta presenta un gasto muy bajo en sulfonilureas y aún menor en biguanidas –metformina-, frente a un gasto extraordinariamente alto en repaglinida (superando los 60 CHD totales) y aun mayor de insulinas bifásicas (por encima de los 80 CHD totales). Por su parte, Melilla, presenta un gasto bajo en glinidas y más bajo en biguanidas que Ceuta, mientras que su gasto en sulfonilureas es muy elevado (más de 56 CHD totales) y aún mayor de insulinas de acción intermedia (más de 78 CHD totales en insulina isofánica).

No conocemos el motivo que propicia este comportamiento tan dispar. Lo que sí podemos afirmar es que, aun siendo poco representativas a nivel poblacional, estas dos ciudades deben considerarse separadamente en los análisis (la mayor parte de las veces aparecen juntas) ya que presentan perfiles de uso y gasto de Antidiabéticos muy diferentes.

Una información que nos consta de estas regiones es su alta tasa de mortalidad por diabetes. De hecho, existen datos disponibles sobre los primeros años del periodo 2000-2008 indicando que Canarias junto con Andalucía, Ceuta y Melilla presentaban la mayor mortalidad por DM, con una tendencia descendente. Las complicaciones de la diabetes se establecieron como las principales causas de la mayor mortalidad, sobre todo, la enfermedad isquémica del corazón (331).

Esto concuerda con otro estudio que indica que, para el año 2003, el 10% de las altas en los hospitales del SNS se deben a DM, siendo las complicaciones cardiovasculares uno de los diagnósticos principales. Tanto es así, que Ceuta y Melilla presentaron un 50% más de ingresos hospitalarios por infarto agudo de miocardio que la media española, seguidas de la Región de Murcia. El País Vasco fue la comunidad con menos ingresos por dicha causa (331).

OBSERVACIONES SOBRE LA DISPERSIÓN EN EL COSTE DE ANTIDIABÉTICOS ENTRE CC.AA.

Metformina es el principio activo que menor variabilidad presenta entre CC.AA., con un incremento de gasto muy ligero –en comparación con el creciente uso- en los años estudiados. En cambio, sí se observa una mayor dispersión entre las CC.AA. con menores costes desde 2002 a 2005. Este hecho puede deberse a la diversificación de la gestión autonómica a partir de 2002 -tras la finalización del proceso de

descentralización en 2001- (278), a una influencia menor de las recomendaciones internacionales en aquellas CC.AA. con menor gasto de metformina; y/o a una diferente aplicación de politerapia –combinación a dosis fija, formulaciones separadas- de metformina con principios activos que comienzan a utilizarse en 2002 para tratamiento exclusivo en combinación, como son nateglinida y pioglitazona (245, 259).

La reducción global del gasto en inhibidores de alfa-glucosidasa –debida al menor uso- parece disminuir, a su vez, la dispersión de gasto entre CC.AA., especialmente entre las que gastaban menos.

A pesar de que las CC.AA. con costes reducidos de ambos subgrupos de biguanidas e inhibidores de alfa-glucosidasa presentan más dispersión, no aparecen valores atípicos. En nuestra opinión esto es debido a que son principios activos tradicionales, con unas tendencias de uso particulares y afianzadas en cada C.A., por lo que algunas tradicionalmente han gastado menos en estos subgrupos.

En ‘Otros agentes hipoglucemiantes’ destaca Ceuta, como ya comentamos anteriormente, por presentar un gasto extraordinariamente elevado –en especial de repaglinida- desde el inicio del periodo, observándose su influencia en la dispersión del subgrupo y que va en aumento con el avance del periodo de estudio.

Se presenta un gasto atípicamente superior en glitazonas desde 2002 en Ceuta (agudizándose en 2004) y desde 2003 en Murcia. Sólo se observa un descenso de dicho gasto en estas CC.AA. para 2008, con un correspondiente descenso de la dispersión nacional. Este descenso general en su gasto lo consideramos asociado a la emisión de las alertas de seguridad sobre el uso de rosiglitazona durante 2007 (39, 42, 248-251).

Es llamativa la evolución de los inhibidores de DPP-4 en su primer año de comercialización. Aparentemente las CC.AA. con un gasto atípicamente bajo en 2007 serían Aragón, Comunidad Valenciana y La Rioja. Este subgrupo es el único entre los AHOs de reciente inclusión que ya presenta dispersión moderada sin valores atípicos entre CC.AA. en su segundo año en el mercado, lo cual puede ser sinónimo de una buena política de inclusión a nivel nacional.

COSTE DE ANTIDIABÉTICOS SEGÚN RENTA PER CÁPITA

Según algunos datos de países de la UE, Estados Unidos y Canadá; España se encuentra en la sexta posición de mejor poder adquisitivo por habitante -que mantiene a lo largo del periodo- (378), y en la duodécima posición de mayor gasto farmacéutico/habitante ascendiendo dos posiciones hacia un mayor gasto en 2008 (379).

Según nuestro estudio, las CC.AA. de Extremadura, Murcia, Andalucía, Canarias, Castilla-la Mancha y la Comunidad Valenciana presentaron el mayor gasto en antidiabéticos/RPC/1.000 habitantes (CHR) para el año 2000; es decir son los que más gastan en Antidiabéticos respecto a lo que ganan. Es llamativo que estas CC.AA. son las seis que tienen los mayores valores de prevalencia estimada para ese año (entre 4,40% y 5,68%). Al final del periodo, estas mismas CC.AA. presentan los mayores CHR de antidiabéticos, observándose que Murcia y la Comunidad Valenciana aumentaron su gasto en antidiabéticos por encima de lo que aumentó su poder adquisitivo (es decir, han sufrido un encarecimiento relativo del coste de antidiabéticos respecto al resto de CC.AA.). Andalucía y Extremadura son las que menos incrementos presentan ya que sus CHR al inicio del periodo eran ya mucho mayores a los de otras CC.AA..

Esta relación inversa que hemos observado entre nivel de riqueza y DM2, también se demuestra en otros estudios en los que se compara la prevalencia de la diabetes con el Producto Interior Bruto a nivel autonómico, resultando –igualmente- que las autonomías de menor nivel económico presentan las tasas más altas de DM2 como ocurre en Castilla-la Mancha, Andalucía y Extremadura (380).

De hecho, un estudio realizado en el País Vasco estima que la prevalencia de la DM2 puede variar incluso según el área de residencia, siendo del 6% en colectivos que viven en áreas socialmente desfavorecidas, mientras que del 3% en aquellos en las más favorecidas (381).

También los profesionales médicos constatan que el control metabólico está directamente relacionado con el nivel sociosanitario de cada zona (221). Así, se ha demostrado que a menor nivel socioeconómico peor es el control de la enfermedad y mayores son su frecuencia y otros factores de riesgo de DM2, aunque dicha asociación no se encuentra en el caso de la DM1 (331).

En estos análisis habría que tener en cuenta también el aumento de la población por movimientos migratorios en determinadas CC.AA.. Así, por ejemplo, la población de la Comunidad Valenciana ha aumentado en un millón de habitantes en los últimos años alcanzando los 5 millones. Este hecho debe ser considerado por la administración del Estado a la hora de adaptar el gasto en Sanidad -y, por tanto, el gasto farmacéutico- a la evolución poblacional de cada C.A..

A su vez, habría que tener en cuenta que, según algunos estudios, el envejecimiento se asocia a más gasto sanitario público -especialmente en atención primaria y en fármacos pero apenas más en hospital-, siendo para el periodo de 2002 a 2008, Castilla-León, Asturias y Galicia las CC.AA. más afectadas. Adicionalmente, la renta y el envejecimiento no parecen correlacionados (382).

Por tanto, la sintonía entre nuestros resultados y las observaciones de un mayor control de la diabetes para Comunidades como Madrid o Navarra por parte de algunos estudios (221), nos lleva a plantear el cálculo del coste/1.000habitantes/RPC (CHR) como una herramienta útil para el análisis de diferencias de gasto entre CC.AA., así como que un umbral de CHR igual o inferior al 0,6‰ podría ser un potencial estimador de un adecuado control de diabetes. Evaluaremos la aplicabilidad real tanto de esta herramienta como del umbral establecido en futuros estudios.

6.3.4. Coste diario del tratamiento farmacológico de DM

A partir de estudios comparativos entre países europeos sobre los precios de lanzamiento en oficinas de farmacia de nuevos principios activos o nuevas formas farmacéuticas (383), se desprende que Alemania, seguida de Austria y Reino Unido, son los países que más coinciden con España en las innovaciones incluidas (89%, 82% y 76%, respectivamente), frente a Portugal e Italia (ambas por debajo del 60%). A su vez, España es, junto con Francia e Italia, el país donde los productos innovadores lanzados tienen los precios más bajos de toda Europa, frente a Dinamarca, Suecia y Alemania que presentan los más altos. También en este estudio ya se indicaba que la rebaja de precios lineal del 4,2% en 2005 y del 2% en 2006 -aplicada tras el RD 2402/2004- agravaría las diferencias de España respecto a Europa.

En nuestro caso no valoramos el CTD global de antidiabéticos (insulinas+AHOs) ya que sus valores se mueven en magnitudes muy diferentes, por lo que el valor global no aporta una buena información. Considerando la MP-CTD (calculada sobre euros constantes) para el periodo 2000-2008, obtenemos un incremento de un 53,02% en el CTD de insulinas y un descenso del 4,10% en el caso de los AHOs. Nuestros resultado contrastan con los de otros estudios donde se calcula

el CTD (sin media ponderada y sobre euros corrientes) tanto de antidiabéticos como de insulinas y AHOs, obteniendo incrementos ampliamente diferentes de un 91,2% para el CTD de insulina y de un 20,2% para el de AHOs (114). De esta comparación podemos concluir que el efecto de la inflación sobre el análisis de los precios de antidiabéticos se manifiesta con un aumento ficticio de más de 38 y 24 puntos porcentuales en el balance del CTD para insulinas y AHOs respectivamente.

CTD DE INSULINAS

Para el año 2008, obtuvimos que el CTD para los análogos de acción rápida – aspart y lispro- así como sus fórmulas premezcladas -aspart+aspart protamina y lispro+lispro protamina- se sitúan entre 1,19€ y 1,30€; por encima del CTD de la insulina regular o su combinación bifásica.

En un informe de 2004, con análogos de acción rápida y prolongada ya comercializados, se indica que todos los análogos de insulina presentan mayor coste y su seguridad y beneficio a largo plazo están sin establecer. Aun así también refieren que los análogos de acción rápida mejoran el control postprandial y reducen el riesgo de hipoglucemia, mientras que los de acción prolongada parecen mejorar la glucemia plasmática basal y reducir las hipoglucemias nocturnas (33).

Está demostrado que los usuarios de insulina lispro frente a usuarios de insulina regular generan mayores gastos asociados a diabetes y gasto farmacéutico pero menores gastos médicos no diabéticos (debido fundamentalmente a menores hospitalizaciones por hipoglucemia severa) y, por tanto, similares o menores costes médicos totales (384, 385).

A su vez, los análogos aspart y lispro han demostrado una mayor satisfacción y mejora de la calidad de vida de los pacientes a pesar del mayor precio (33). A esto debe añadirse que muchos pacientes pueden precisar un incremento de la dosis de

insulina basal o en el número de inyecciones de dicha insulina, con el consiguiente aumento del coste de la terapia insulínica intensiva (33).

Respecto a los análogos de acción prolongada, hemos observado en nuestros resultados, así como en informes de dos CC.AA. diferentes (Castilla-León y Andalucía) (36, 238), que para el año 2006 la insulina detemir presenta un CTD de 2,09€, y la insulina glargina –tanto en cartucho como en pluma precargada- presenta un mismo CTD de 2,05€. Es llamativo en cambio que los viales de glargina varían de 2,05€ en Castilla y León a 1,46€ en Andalucía, y en esta última permanecen en la oferta los cartuchos de insulina NPH.

En el caso de la insulina glargina, antes de prescribirla hay que tener en cuenta que en pacientes tratados con NPH -con o sin insulina regular- consiguen un buen control metabólico con hipoglucemias mínimas o ausentes; por lo que no hay razón para cambiar a insulina glargina ya que su coste es mayor. En cambio, aquellos pacientes que sufren hipoglucemias con insulina NPH mejoran su control y reducen las hipoglucemias nocturnas con el cambio a glargina (33).

Sólo hemos observado reducciones del CTD de insulinas a lo largo del periodo para aquellas en las que su uso ha aumentado más que su gasto, como en la insulina lispro, lispro-protamina o la combinación bifásica de ambas; o en insulinas que evolucionaban hacia su retirada de la comercialización como la insulina zinc 90% o la insulina porcina+bovina.

La insulina inhalada también presentaba el inconveniente de un mayor coste (además de requerimientos de dosis mayores, menor precisión de la dosis y menor eficiencia), alcanzando un CTD de 9,04€ en 2007 (33).

Los CTDs que hemos obtenido para insulina aspart (1,23€), lispro protamina (1,30€), glulisina (1,25€), glargina (2,05€) detemir (2,09€), aspart+aspart protamina (1,28€), y lispro+lispro protamina (1,30€) para el año 2008 son iguales a los obtenidos en un informe del Ministerio sobre el mismo año (31).

Nuestro estudio, además, aporta valores promedio independientes de la especialidad y forma de administración recogidos en dicho estudio para insulina regular (0,97€, frente al CTD medio de las presentaciones disponibles: 0,81€), lispro (1,19€ vs. 1,07€), isofánica (1,00€ vs. 0,82€), y regular+isofánica (1,02€ vs. 0,82€).

CTD AHOS

Según un estudio comparativo entre metformina y tiazolidindionas de 2006, se deduce que el tratamiento con metformina es varias veces más económico que rosiglitazona o pioglitazona, siendo de 47,45€ por paciente y año para metformina, 737,3€ para rosiglitazona y 817,6€ para pioglitazona (326). A partir de nuestros valores de CTD obtendríamos gastos anuales idénticos para metformina (47,45€), y ligeramente inferiores para rosiglitazona (715,4€) y pioglitazona (795,7€).

Aplicando este mismo cálculo a las sulfonilureas, obtenemos que el coste del tratamiento farmacológico de un paciente medio en el año 2006 es -dependiendo del tipo de sulfonilurea- de 32,85€ para glibenclamida y de 91,2€ para glimepirida en el caso de sulfonilureas, o bien de 248,2€ para repaglinida. Comparándolo con otros estudios, concuerdan en el coste anual de glibenclamida y difieren ligeramente en el de glimepirida (94,9€) y repaglinida (233,6€) (326). Además, en este estudio indican que el tratamiento con cualquiera de las sulfonilureas supone en todos los casos un coste de adquisición menor; y concluyen que, y suponiendo igualdad de eficacia

(niveles de HbA1c sin diferencias significativas entre los grupos), la alternativa de elección es el grupo de sulfonilureas (326).

A su vez nuestra observación de un menor coste de glibenclamida por debajo de glipizida y glimepirida coincide con los resultados de otros estudios (386).

Nuestros valores para exenatida, sitagliptina y rosiglitazona coinciden dentro de los intervalos de CTD establecidos en otros estudios (387). En ellos se informa que liraglutida, el nuevo análogo de GLP-1 comercializado en 2010, presenta un rango de CTD por encima de exenatida.

A su vez, hemos obtenido que el CTD de sitagliptina para 2008 es inferior al de pioglitazona, obteniéndose resultados opuestos en otros estudios en los que se indica que no se dispone de estudios publicados respecto a costes del tratamiento con este principio activo en la práctica clínica o calidad de vida relacionada con la salud (386).

En su primer año de comercialización vildagliptina presenta mayor CTD a pioglitazona según nuestros datos y a sitagliptina según informes nacionales (388).

Hemos observado dos perfiles diferentes entre los mayores descensos en el CTD de AHOs a lo largo del periodo. Por un lado están aquellos cuyo descenso de CTD se debe a un aumento de su uso por encima del aumento de su gasto –como repaglinida-; y por otro, están aquellos en los que uso aumenta más moderadamente y el gasto disminuye -como glimepirida-.

Entre los descensos de CTD más moderados observamos tanto principios activos en los que disminuye más su gasto que su uso -glibenclamida, acarbosa-, y aquellos en los que disminuye más el uso que el gasto -clorpropamida y glisentida- posiblemente por falta de demanda.

En el caso de los AHOs, tanto nuestro estudio como el informe del Ministerio también mencionado anteriormente (31)- coinciden en el CTD para clorpropamida (0,11€), gliquidona (0,15€) y sitagliptina (2,0 €). En cambio, encontramos menores CTD en nuestros datos para glipizida (0,10€ vs. 0,11€) y glisentida (0,08€ vs. 0,09); y mayores CTD para nateglinida (1,23€ vs. 0,87€), repaglinida (0,63€ vs. 0,44€), pioglitazona (2,05€ vs. 1,99€), rosiglitazona (1,84€ vs. 1,49€), acarbosa (0,74€ vs. 0,66€), miglitol (0,73€ vs. 0,64€) y vildagliptina (2,13€ vs. 2,0€).

Al igual que en el caso de las insulinas, nuestro estudio ofrece un CTD por AHO independiente de la especialidad y diferente al valor promedio de CTD entre especialidades recogidas en el trabajo de referencia (31). Se observan divergencias para glibenclamida (0,08€ en nuestro trabajo vs. 0,07€ en el estudio del Ministerio), gliclazida (0,36€ vs. 0,28€) y glimepirida (0,15€ vs. 0,14€) y la única coincidencia para metformina (0,12€ en ambos estudios).

Adicionalmente, y siguiendo la metodología internacional, nuestro trabajo recoge valores de CTD para las combinaciones de AHOs mientras que en otros sólo aparecen valoradas en comprimidos/PVP (31). Concretamente, nuestros valores de CTD para rosiglitazona+metformina (1,66€) y pioglitazona+meformina (2,14€) concuerdan con los rangos de precios estimados para estas combinaciones en otros estudios nacionales (261).

A nivel autonómico cabe destacar que, aunque el análisis de precios -en CTD- de principios activos individuales proporciona una buena percepción de la posición de una C.A. con respecto a otras, creemos que comparando el valor para cada C.A. con uno de referencia -en este caso, la MP-CTD nacional- se ofrece una visión más global de la diferencia real de CTDs entre regiones. Este enfoque también es utilizado por otros estudios comparativos europeos de gasto en medicamentos (383). No hemos

encontrado estudios autonómicos metodológicamente similares con los que comparar nuestros resultados, por lo que consideramos que son una aportación relevante.

6.3.5. Indicadores del gasto en Antidiabéticos

Algunos de los indicadores de calidad de la prescripción más utilizados son aquellos dirigidos a seleccionar los grupos terapéuticos de mayor consumo a la par que mayor coste -como son los medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antibióticos, anti-inflamatorios no esteroideos, antidepresivos o antiulcerosos- debido a su alta repercusión en el gasto farmacéutico y el gasto sanitario, en definitiva en los recursos para el tratamiento de la población. En el caso concreto del análisis del coste, estos indicadores nos permiten detectar el uso de medicamentos menos coste-efectivos en relación con otras alternativas más eficientes, pudiendo ser aplicados sus resultados por los gestores sanitarios para el desarrollo de estrategias de gestión. En nuestro caso hemos querido recoger aquellos que más información pueden ofrecer a partir de nuestros datos (312)

RAZÓN AHOs/Insulinas

En España, el gasto en insulinas ha sido superior al de AHOs durante el periodo estudiado, excepto de 2001 a 2003 donde la razón AHOs/Insulinas se situó entre el 1,0 y el 1,1. Es llamativo que el gasto en AHOs se sitúe por debajo del gasto en insulinas cuando –aun con descenso de su uso- los primeros se siguen consumiendo tres veces más. Esta situación se puede observar, igualmente, en otras investigaciones europeas (360). A nivel autonómico, en el caso de Madrid estimamos este cociente en un 0,80 para 2002, ligeramente superior al 0,64 resultante de otros estudios (109).

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES (AMC)

Una de las ventajas que aporta realizar un AMC es poder obtener una evaluación económica completa ya que examina tanto los costes iniciales como finales y permite comparar entre 2 o más alternativas, obteniendo como medida del resultado si las consecuencias son equivalentes para ambos casos. Se emplea cuando existe un interés común a las alternativas en consideración, la efectividad de las alternativas es la misma (en general –y no sólo suposición- de igual efectividad), pero los costes son diferentes (185).

Dicha demostración está garantizada en el presente estudio ya que, para cada caso, se elige el mismo principio activo bajo una misma presentación variando exclusivamente el precio de la especialidad (ver apartado Material y Métodos. Análisis de Minimización de Costes). Se evita así la posibilidad de una mayor o menor efectividad según la vía de administración considerada y el tipo de presentación. Este último aspecto es especialmente relevante en el caso de las insulinas, ya que aunque está demostrado que, aunque para un mismo principio activo, los diferentes sistemas de administración (vial/jeringa/pluma precargada) tienen una eficacia similar (366, 367); la adherencia al tratamiento varía según los mismos siendo más favorable a los dispositivos precargados demostrando, a su vez, una reducción en los costes indirectos anuales (368).

Una de nuestras observaciones sobre los resultados obtenidos es el potencial ahorro en las insulinas en los años intermedios del periodo (28 millones de euros constantes). Intuitivamente, podemos pensar que el exceso de gasto se circunscribe a los análogos de insulina. En cambio, el mayor ahorro en esos años se habría producido gracias a la insulina intermedia isofánica humana (16,8 millones de euros) y su combinación bifásica regular+isofánica (7,7 millones de euros).

Hay que tener en cuenta que el hecho de considerar las diferentes presentaciones -eligiendo la de menor coste en cada caso- hace que el mayor ahorro no está relacionado con el uso de plumas precargadas de insulina de acción prolongada. De hecho el otro ahorro destacable en insulinas -de 24,5 millones de euros para el año 2006-, podría atribuirse equívocamente a la insulina glargina – concretamente a la especialidad LANTUS OPTICLIK- y a la insulina detemir – LEVEMIR FLEXPEN-, ambos dispositivos en pluma precargada, no sometidos a rebaja de precios por el R.D. 2402/2004 e incluidos en la prestación en 2005. En cambio, se observa que dicho ahorro provendría igualmente de la insulina intermedia isofánica (16,7 millones de euros) y su combinación bifásica con insulina regular (6,6 millones de euros).

En el caso de los AHOs, el mayor ahorro se habría observado en el año 2000 considerando la elección de las presentaciones de menor precio de glibenclamida (8,1 millones de euros) y acarbosa (7,6 millones de euros); datos confirmados por otros estudios (107).

Con la aplicación de la política de genéricos desde 2006, el otro gran ahorro en AHOs se podría haber producido a partir de ese año, pero no ha sido así. Aparentemente, esta situación podría estar causada por la inexistencia de especialidades genéricas –por tanto regulables a ese respecto por la Ley 29/2006- de todos los principios activos novedosos incluidos desde 2006.

En cambio, y al igual que en las insulinas, las innovaciones no son las que generarían mayor ahorro sino el uso de genéricos de glimepirida de menor precio entre 2006-2007 (20,7 millones de euros) o de la presentación de marca más económica de glibenclamida (7,3 millones de euros). De hecho, ya en el año 2003, se

indicaba que tanto el sistema de precios de referencia como el mercado de genéricos no se estaban mostrando como mecanismos moderadores del crecimiento del gasto por la baja intensidad en sus efectos y la baja participación (363).

Al respecto de lo comentado, existen propuestas sobre que, con el fin de disminuir el gasto evitable por la no prescripción de la especialidad esencialmente similar de menor precio, se debería reorientar los planes de evaluación en la línea de asegurar que sus contenidos reflejen las prioridades sanitarias nacionales y los recursos existentes (389). En esa línea creemos que nuestro estudio aporta una perspectiva global no realizada anteriormente y con datos importantes.

Dentro de los valores totales del periodo, destaca el potencial ahorro de 65 millones de euros en insulina isofánica y los 50 millones de euros en glibenclamida. El potencial ahorro relacionado con este último principio activo también ha sido observado en otros estudios (107).

Este AMC presenta una serie de limitaciones derivadas del hecho de utilizar para su realización datos de coste de las prescripciones de antidiabéticos exclusivamente, situación observada en otros estudios similares (326). Es por ello que los datos considerados para su comparación se encuentren circunscritos a aquellos estrictamente económicos.

Aun así, considerando la sencillez metodológica, y tras observar los resultados obtenidos, consideramos que el AMC sigue siendo una herramienta de utilidad para valorar el gasto en medicamentos.

GASTO FARMACÉUTICO Y GASTO SANITARIO

El 3,5% de la facturación farmacéutica durante el periodo 2000-2008 se debió a antidiabéticos (3.200 millones de euros).

Dentro de la evolución del periodo hemos observado el importante incremento en el gasto farmacéutico total ocurrido de 2002 a 2003 (9,3%) debido a que en este último año, el PIB nominal registró un incremento del 6,7%. Este valor es el indicador de referencia considerado por el Pacto de Estabilidad del gasto farmacéutico entre Farmaindustria y el Ministerio de Sanidad alcanzado en octubre de 2001 (349, 350), para fijar el techo de crecimiento de las ventas de especialidades farmacéuticas a través de recetas de la Seguridad Social valoradas a PVL, que para el año 2003 quedaría establecido en un 9,7% (363). Por lo tanto había más margen de gasto financiable por el SNS, con lo que el gasto farmacéutico aumentó fuertemente.

Esta evolución en 2002-2003 no es observable en nuestros datos de antidiabéticos con su mayor incremento del 38,6% en el importe a PVPiva entre 2003 y 2004 por las causas ya comentadas anteriormente (ver apartado 'CAMBIOS DURANTE EL PERIODO'). Es decir, los antidiabéticos evolucionan ligeramente en contra de la realidad global de la prescripción farmacéutica de esos años, ya que, mientras su gasto aumenta en 2004, el resto de fármacos financiados por el SNS lo disminuyen debido al efecto del nuevo sistema de precios de referencia (227) y que rebajó el incremento del gasto farmacéutico a un 2,4%.

Para el año 2007, la moderación del crecimiento del consumo farmacéutico se manifestó tanto en el gasto medio por receta (decrece un 0,67% respecto a 2006), como en número de recetas facturadas (se incrementa un 5,95%). Esta desaceleración del gasto farmacéutico es importante para las CC.AA. ya que permite que dediquen recursos económicos liberados a otras prioridades sanitarias (372).

Al final del periodo, el balance global es que los antidiabéticos aumentaron en un 1,4% su contribución en el gasto farmacéutico total llegando a ser del 4,3% de este último en 2008. En definitiva, el gasto en antidiabéticos no sigue la tendencia decreciente observada en el gasto farmacéutico global, demostrando la relevancia, cada vez mayor, del gasto del tratamiento farmacológico de la DM en las cuentas sanitarias.

En el caso concreto de la DM2, en Alemania el gasto en antidiabéticos supuso - al inicio del periodo- el 22% del gasto farmacéutico de estos pacientes (359). En España -a falta de datos sobre el gasto farmacéutico en diabéticos- destaca la baja representatividad de estos fármacos -sólo el 2,9%- en el gasto farmacéutico corriente para el año 2000.

Según nuestras estimaciones, el gasto farmacéutico reduce su participación en el gasto sanitario público un 15% entre 2000 y 2008 obteniendo datos similares a otros estudios (382). En estos se indica que valor promedio entre CC.AA. pasó del 22,6% al 19,9% entre los años 2002 y 2008; y el gasto farmacéutico per cápita es el gasto que menos crece durante el periodo, siendo Madrid la comunidad con menos gasto y la que más Extremadura (382).

Hemos observado que la participación de Antidiabéticos en el gasto sanitario disminuye a lo largo del periodo debido a que el gasto sanitario aumenta en mayor proporción que lo ha hecho el gasto en estos fármacos.

Las razones del aumento del gasto sanitario mencionado son conocidas y antiguas. Durante el periodo 2000-2009, el Gasto Sanitario Público en España ha crecido por encima del PIB, con lo que ha elevado su participación en el mismo (390). De hecho, para el año 2008, el gasto total en Sanidad representaba un 9,0% de

nuestro PIB, superando la media de los países de la Unión Europea (192). Adicionalmente, se ha observado que, exceptuando las comunidades forales, la dispersión del gasto sanitario entre las CC.AA. españolas es menor que en otros países del entorno (277).

Hay que tener en cuenta que las previsiones de evolución hacia una mayor participación del gasto sanitario en las cuentas nacionales se están viendo truncadas debido a la situación financiera actual. De hecho ya en 2011, las previsiones de crecimiento del PIB apuntaban a que España se situaría en posiciones muy diferentes al resto de Europa (valores negativos), estimándose difícil mantener los niveles de gasto en Sanidad alcanzados en los años previos (390).

6.3.6. Cómo reducir los costes

EN CRIBADO

El cribado generalizado de la DM2, concretamente en personas sin factores de riesgo de diabetes, no se considera coste-efectivo según un estudio llevado a cabo por el CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group (391). Otros autores consideran que la relación coste-efectividad del cribado de la diabetes depende del beneficio que pueda tener el tratamiento que se aplique para tratarla posteriormente (392).

EN AUTOCONTROL

Actualmente se ha publicado que el autocontrol de la glucosa tiene muy poco efecto en el control glucémico de pacientes con DM2 que no utilizan insulina -aunque sigue siendo efectivo para los diabéticos tipo 1 y para los tipo 2 que utilizan insulina- (393), refutando así las conclusiones de una revisión bajo el mismo título realizada en 2005 (394) así como un estudio realizado en cuatro países europeos (Francia,

Alemania, Italia y España) en 2010 que considera este autocontrol coste-efectivo en pacientes mayores de 40 años y su importancia a largo plazo en diabéticos tipo 2 que toman AHOs (395).

También se ha sugerido en que pacientes con DM2 tratados con AHOs, una prueba semanal de glucemia es suficiente y segura, no ofreciendo mejoras frente a cuatro pruebas semanales (396). En un estudio sobre la dispensación de este material (glucosímetros y tiras reactivas) desde las farmacias (397), se estimaba que el gasto en el mismo ascendería a unos 30 millones de euros. Según sus datos, aunque la proporción de pacientes que no toma insulina sea tres veces inferior a los que sí la toman, el ahorro seguiría siendo notable, de alrededor de los 12 millones de euros. Estos costes derivados del autocontrol en pacientes que toman AHOs exclusivamente, podrían ahorrarse o reducirse con una menor frecuencia de pruebas.

En cualquier caso, y según indica un estudio realizado sobre España, la promoción del autocontrol de la glucemia en pacientes con DM2 se asocia con un considerable ahorro de coste para el sistema sanitario (398).

EN OTROS GASTOS

Es interesante observar que los gastos previos a la diagnosis de diabetes también han aumentado en los últimos años, estimándose en 1.205 USD (referencia USD 1993) por año durante los ocho años previos al diagnóstico en Estados Unidos (399). Es por ello que la prevención de factores asociados a la DM también puede ser coste-efectiva.

A su vez, la inclusión de intervenciones en los estilos de vida no aumenta el gasto en DM y genera ahorros modestos entre pacientes obesos con DM2 (400).

También hay datos que confirman que la optimización de los tratamientos farmacológicos en pacientes con DM2 -para conseguir los objetivos recomendados por

la ADA (401)- genera un incremento en el coste medio estimado de unos 600 dólares al año (referencia dólares americanos, 2004) de los que 28% se debería al cambio a una medicación antidiabética más eficiente (402).

INTERVENCIONES COSTE-EFICIENTES

Se ha demostrado sobradamente que la DM, y en especial la DM2, es una enfermedad que consume muchos recursos económicos debido a los gastos inherentes a la enfermedad y, mayoritariamente, a los asociados al tratamiento de las complicaciones derivadas de su avance, siendo algunas de ellas prevenibles. Por tanto, creemos que una de las mejores vías de ahorro sería implementar intervenciones coste-eficientes para la prevención y el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones y que ya se han estimado como coste-efectivas con anterioridad (403).

En el nivel más alto de coste-eficiencia (ahorro de costes) y según prioridad de implementación se encontrarían el control glucémico de personas con HbA1c por encima de 9%, el control de la presión arterial en personas con presión superior a 160/95 mmHg, el cuidado de los pies en personas con alto riesgo de sufrir úlceras y el cuidado preconcepción en mujeres en edad reproductiva. En el siguiente nivel – asociado a costes bajos- se encontrarían las intervenciones en estilos de vida para prevenir la DM2, las vacunaciones antigripales entre la población anciana con DM2, los exámenes oftalmológicos anuales, la deshabitación tabáquica y el uso de IECAs en personas diabéticas. En un último nivel –asociado a altos costes y menor prioridad de implantación- se encontrarían las intervenciones con metformina para prevenir la DM2, el control del colesterol en personas con colesterol total mayor a 200 mg/dL, el control glucémico intensivo en pacientes con HbA1c por encima de 8%, el cribado de diabetes no diagnosticada y el cribado anual de microalbuminuria. El gasto asociado a estos dos últimos se estima en 6.910 y 4.450 USD/AVAC.

MEDIDAS REGULADORAS

Respecto a las medidas de control del gasto farmacéutico ya definidas al inicio del periodo y que se han venido desarrollando en España durante estos años, hay que decir que han generado un efecto muy positivo a corto y largo plazo. De hecho, el año 2008 se cerró con un crecimiento del 6,9%, lejos de las tasas superiores al 9% que se registraban antes de 2004. Los datos disponibles de 2009 acentúan esta tendencia. En todo ello han contribuido las políticas de uso racional de los medicamentos, el efecto del sistema de precios de referencia y el aumento del uso de los medicamentos genéricos.

En concreto, en mayo de 2009, entraron en vigor nuevas rebajas de precios como consecuencia de la aplicación del sistema de precios de referencia de los medicamentos, con un ahorro estimado de 343,6 millones de euros. Además, se aprobó la Orden Ministerial que determina los nuevos conjuntos y precios de referencia de los medicamentos para 2010, cuya entrada en vigor prevé un ahorro de 431,8 millones de euros (404).

6.4. ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS DEL USO Y GASTO DE ANTIDIABÉTICOS

6.4.1. Relación uso-coste de Antidiabéticos. Evolución Autonómica.

En este marco de comparación de CC.AA., es necesario hacer una referencia a los programas dirigidos al manejo de la DM.

En España se han venido desarrollando a ese respecto una serie de iniciativas, a través del Plan de Calidad para el SNS de 2006 (405) –continuado en 2010 (406)-, y dentro de él a través de la Estrategia en Diabetes del SNS (3).

Estas iniciativas tienen como referencia los Planes integrales para Diabetes diseñados por las CC.AA. -cuya elaboración se impulsó a partir de la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del SNS (348)-, como son el Plan integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007, el Plan integral de Atención al Diabético de la Región de Murcia 2005-2009, y el Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010. El resto de CC.AA. incluyen sus planes de intervención específica en DM dentro de los Planes autonómicos de Salud.

Es interesante observar que estas tres CC.AA. con planes integrales específicos –Andalucía, Murcia y la Comunidad Valenciana- son las que presentan mayores valores de uso y coste de Antidiabéticos junto con Extremadura para el año 2008. Por tanto se puede decir que estas CC.AA. son conscientes de su realidad en relación con la DM.

Consideramos que el Plan Integral de Andalucía ha surtido efecto en la reducción en uso y gasto de Antidiabéticos respecto al resto de CC.AA. con valores elevados. Los marcos temporales de los planes de Murcia y la Comunidad Valenciana exceden el de nuestro estudio, por lo que no podemos evaluarlos a partir de nuestros datos, aunque estimamos que su efecto habrá sido positivo. Debido a los resultados observados para CC.AA. con usos y gastos bastante elevados, sería recomendable el

desarrollo de intervenciones específicas a través de un Plan Integral de Diabetes para Extremadura, Canarias y Castilla la Mancha.

A su vez, sería necesaria la revisión de las intervenciones realizadas en Aragón, muy marcadamente en Ceuta (debido al aumento en los costes dirigidos a medicación antidiabética por encima del aumento en su uso); y en Melilla (con un uso elevado de Antidiabéticos de bajo coste no observado a nivel nacional, pudiendo ser indicativo de una falta de implementación de recomendaciones o escasos recursos socio-sanitarios).

La gestión del tratamiento antidiabético en la Comunidad de Madrid puede utilizarse como un referente de coste-eficiencia a lo largo del tiempo.

Nuestros resultados constatan sobradamente una desigualdad geográfica en el manejo de DM de pacientes pertenecientes a diferentes CC.AA.. Ya hemos indicado anteriormente la relación positiva entre un mayor nivel socio-sanitario de una determinada zona y unos mejores resultados en salud en pacientes diabéticos (221). De hecho también hay casos conocidos de algunas diferencias en utilización de servicios sanitarios entre CC.AA. en la cobertura de los programas de cribado de cáncer de mama o la vacunación antigripal (277).

Comunidades como Cataluña, País Vasco, Navarra, Comunidad Valenciana, Canarias y Andalucía, cuentan con competencias en materia de sanidad desde 1995 y presentaron gastos farmacéuticos inferiores a los esperados en estudios realizados considerando las características estructurales de población, la renta per cápita y las infraestructuras sanitarias (373).

Esto puede ser un indicio de la existencia de ciertos beneficios derivados de la descentralización sanitaria en lo que se refiere a la contención del crecimiento del gasto farmacéutico. Las discrepancias entre ambos estudios se localizan en los

diferentes patrones epidemiológicos y de morbilidad, las variaciones en la práctica médica, los diferentes métodos de gestión de los recursos farmacéuticos públicos, o las variaciones aleatorias. Como en las CC.AA. mencionadas se cuenta con cierta experiencia en la gestión sanitaria, dichos resultados inferiores pueden ser indicativos de un proceso de aprendizaje que culmina en una gestión del gasto sanitario público que genera menores gastos, limitándose básicamente a actuaciones sobre los proveedores finales de servicios (373).

Los instrumentos más potentes con los que cuentan las autoridades reguladoras para controlar el crecimiento del gasto farmacéutico público (como la exclusión de medicamentos de la financiación pública, el cambio en el régimen y en la estructura de los copagos, las modificaciones del precio de los medicamentos, el cambio en el régimen de financiación de la distribución farmacéutica, entre otros) se encuentran centralizados y resultan de aplicación uniforme en todo el territorio nacional, por lo que las diferencias en el gasto farmacéutico entre CC.AA. no se creen debidas a tales motivos.

En cambio, las herramientas de control del gasto farmacéutico que pueden utilizar las CC.AA. de forma diferencial entre sí son básicamente las actuaciones formativas, informativas o coercitivas sobre el personal sanitario, la protocolización de las intervenciones y de la prescripción, la elaboración de guías de práctica clínica y medidas similares. Todas ellas son medidas muy importantes aunque por sí solas no son capaces de alterar de forma significativa la tendencia del gasto determinada por los motores fundamentales del mismo como son los factores estructurales y la regulación nacional (373).

6.4.2. Estimación de los costes directos de la DM en España

Según el estudio CODE-2, el coste directo total por paciente con DM2 para Europa Occidental es 2.834€ en 1999, situándose el menor gasto para España con 1.305€ (± 2.197), es decir, menos de la mitad que la media europea (361).

Según nuestras estimaciones, para el año siguiente (2000), obtendríamos 2.093€ por paciente diabético, que se encuentran dentro del rango de los facilitados por el estudio CODE-2. A su vez, nuestro resultado estimado de gasto público por paciente diabético es de 1.573€, muy parecido al obtenido en Francia para ese mismo año (1.655€) (407).

Al inicio del periodo de estudio obtenemos que los antidiabéticos producen un 15,5% del coste directo de DM2 (considerando que la mayor parte de DM en nuestro país es DM2), mientras que en otros países europeos como Alemania, el gasto en antidiabéticos en pacientes con DM2 fue del 9,3% del coste sanitario de esa patología (359).

Para el año 2002, hemos obtenido que el gasto público en antidiabéticos sería de 222,7 millones de euros corrientes y representarían un 13,9% respecto al gasto público corriente en DM, obteniéndose valores superiores en estudios internacionales para ese mismo año (279, 330).

Por su parte, algunos estudios cifran el gasto corriente atribuible a DM del total de gasto sanitario en España para 2002 entre un 6,3% y un 7,4% (191), mientras que nuestras estimaciones son de un 4,1%, considerando el coste sanitario de DM; y de un 8,3%, considerando el total de atención sanitaria a diabéticos para ese mismo año.

En España, el gasto en Antidiabéticos se ha reducido respecto a otros gastos en DM, siendo de un 13,4% del coste directo de DM2 para el último año de estudio.

6.5. NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS

6.5.1. Evolución de la notificación

En el caso de RAs relacionadas con Antidiabéticos (RA_{ADB}) se observa un incremento en la notificación de un 197% durante los años de estudio. Igualmente, en este mismo periodo, también se han incrementado el número de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) registradas en FEDRA, tanto por una mayor actividad de los CAFV, como por la mayor participación de los laboratorios farmacéuticos, regida por las nuevas normas europeas (138).

La evolución de las notificaciones de RA_{ADB} tiene dos puntos de inflexión en 2004 y 2007. Esta situación también se observa para la totalidad de las notificaciones de RAM. Ambas situaciones coinciden con las tareas de puesta en funcionamiento de FEDRA, con los trabajos de transformación de los datos y con las etapas de formación y entrenamiento del personal de los CAFV (138).

Las CC.AA. con mayor número de notificaciones de RA_{ADB} acumuladas durante el periodo son Cataluña y Andalucía. Esto se explica considerando dos factores determinantes que son la población de la CC.AA. y el año de inicio de actividades de su correspondiente CAFV. Así, se tiene que las CC.AA. que –históricamente- más han participado en el SEFV-H son Cataluña -desde 1982- con un 21% de las notificaciones, y Andalucía –desde 1990- con un 11%; lo que responde a nuestros resultados. A pesar de ello, para el 2008, la C.A. con más notificaciones de RA_{ADB} es Galicia. No consta entre nuestros datos ninguna notificación de RA_{ADB} a lo largo del periodo de estudio por parte del Centro Coordinador de la SEFV, -responsable de recibir las notificaciones de profesionales sanitarios procedentes de Ceuta y Melilla

(138)-. Teniendo en cuenta la elevada utilización de antidiabéticos observada en el presente estudio para estas Ciudades Autónomas, cabe esperar que hubiese una cantidad proporcional de notificaciones.

Hemos comparado la tasa de notificación de RA_{ADB} resultante de nuestro estudio y la tasa de notificación de RAs a medicamentos (RAM) por cada 1.000 habitantes durante el periodo 2000-2008 en España, obtenida a través de los Indicadores Clave del SNS (195). El perfil observado en las notificaciones de RA_{ADB} , con un crecimiento general elevado -161%- y con fluctuaciones cada dos años difiere de la tendencia general de las notificaciones espontáneas de RAM que presenta un ligero aumento -29%- durante el periodo, fluctuando con un mínimo en 2004 y un máximo en 2006. Sólo a partir de 2005, podría considerarse que ambos perfiles comienzan a ser similares.

Es importante destacar que en estos años, España ha sido uno de los contribuyentes más importantes a la base de datos de Farmacovigilancia de la OMS – VigiBase- tanto en número de notificaciones (8º puesto) (408), como en tasa de notificación situándose entre los 16 primeros países del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS al final del periodo de estudio (409).

En el caso de RA_{ADB} , el País Vasco y Galicia son las CC.AA. que presentan las mayores tasas de notificación del periodo, llegando en 2008 a 29,0 y 26,4 notificaciones por millón de habitantes, respectivamente. En el caso de las RAM son Navarra y Aragón desde el año 2003. Para el año 2008, las CC.AA. con más notificaciones por habitante son Melilla, Asturias, Navarra y Galicia (195).

Las diferencias entre la evolución de las tasas de notificación de RA_{ADB} y RAM son más observables en términos interanuales, con las mayores divergencias en 2001-2002 (donde las RA_{ADB} aumentan un 64% y las RAM sólo un 10%); y en 2003-2004

(donde el número de RA_{ADB} aumenta un 25% y el de RAM descende un 20%). En 2002-2003 no hay evolución de RAM y en 2004-2005 las RA_{ADB} apenas descienden un 1%. Durante el resto del periodo la tendencia –positiva o negativa- en la evolución interanual es similar.

6.5.2. Análisis de las notificaciones de RAs relacionadas con Antidiabéticos

CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

Pacientes con RA_{ADB} vs. Pacientes con RAM

Es conocido que las mujeres presentan frecuentemente más RAM que los hombres. Según nuestros resultados de RA_{ADB} , el porcentaje de casos notificados es mayor para las mujeres que para los hombres (58% vs. 42%, respectivamente), siendo similar al de los datos acumulados de FEDRA (57% vs. 41%)(138).

Si evaluamos la evolución de RA_{ADB} y la de RAM -Indicadores Clave del SNS (195)- según el género, observamos igualmente que en ambos casos las mujeres superan a los hombres en frecuencia de sucesos a lo largo del tiempo. Aun así, el incremento general en el número de reacciones es diferente.

En el caso de RA_{ADB} , tienen igual tendencia desde el inicio del periodo hasta 2002, y entre 2003-2004 (aunque aumenta más la notificación en hombres que en mujeres). Para el resto de años, las tendencias son opuestas entre ambos géneros destacando el incremento de notificación entre las mujeres en 2005-2006 (28% de aumento) y entre los hombres en 2007-2008 (60% de aumento). En cambio, en las RAM siempre muestran la misma tendencia positiva o negativa ambos géneros –al menos en los años disponibles –entre 2005 y 2008- (195).

Respecto a los grupos de edad, tenemos que los mayores aumentos interanuales observados en nuestros resultados se van sucediendo del grupo de menor al de mayor edad: en 2002 los de 45-54 años, en 2004 los de 65-74 años, en 2006 los de 75 o más años. Sería interesante seguir estudiando la evolución de esta tendencia y ver si se repite cíclicamente.

El descenso en el número de notificaciones de RA_{ADB} entre aquellos entre 65 y 74 años, presenta coincidencias con los valores poblacionales.

Según datos del INE, hay un aumento mantenido en el número de personas con 75 o más años desde 2000 a 2008, tanto en hombres como en mujeres. En cambio, se observa un descenso de población entre 65 y 70 años desde inicio del periodo hasta 2006, y entre 70 y 74 años siendo acusado a partir de 2005. Sumando estas dos últimas tendencias hemos obtenido un descenso de población muy marcado entre 2004-2005, siendo mayor en mujeres (-1,08%) que en hombres (-0,81%)(124).

El mayor descenso en el número de notificaciones de RA_{ADB} se ha observado en pacientes con 75 o más años para 2003. No hemos encontrado una causa que explique esta disminución, aun teniendo en cuenta las variaciones poblacionales para ese grupo de edad. En cambio, hemos podido observar que coincide con el único descenso en notificaciones destacado presentado en las mujeres, también producido en 2003, mientras que no se observa para los hombres. Podríamos deducir que este descenso se enmarca en el género femenino, que además es mayoritario en ese rango de edad.

En cuanto a datos por CC.AA., es llamativo que, considerando aquellas donde hay más notificaciones en hombres, La Rioja tiene el mayor número de notificaciones entre 45-54 años, Murcia entre 55 y 65 años y Baleares entre 65 y 74 años. Estas

CC.AA. junto con Canarias, Castilla-la Mancha, Ceuta y Melilla son las únicas con mayor población global 2000-2008 de hombres que de mujeres (124).

El resto de CCAA predominan las mujeres, siendo Cantabria y Castilla y León donde hay más notificaciones en pacientes de 75 o más años. Este último dato contrasta con las cifras poblacionales, ya que las CC.AA. con más población en ese rango de edad son Andalucía y Cataluña (124).

Pacientes con RA_{ADB} vs. Pacientes diabéticos

Adicionalmente hemos comparado nuestros datos de notificación de RA_{ADB} con información socio-demográfica sobre pacientes diabéticos referida a los años de estudio.

La edad media de un paciente diabético era de 66 ± 12 años al inicio del periodo (301), mientras que la de notificación de RA_{ADB} es de $64,7 \pm 14,7$ años. Considerando el género, la edad media de notificación en mujeres ($65,5 \pm 15,2$ años) se ajusta más a la edad media de un paciente diabético que la de los hombres ($63,6 \pm 12,8$ años). En estudios de poblaciones diabéticas con mayor prevalencia de DM1 - como ocurre en Canarias con un 67,6% del total de DM- la edad media se reduce a $56,4 \pm 15,8$ años (306).

En nuestro caso, la mayoría de diabéticos son de tipo 2 (92%) -calculado a partir de las indicaciones del tratamiento donde se especifica si es para DM1 o DM2-; muy cercano al obtenido en estudios de prevalencia de DM2 realizados al inicio del periodo (96%) (301).

El 56,2% de los pacientes que sufren RA_{ADB} tienen 65 o más años (la mayoría en aquellos con 55 o más años), mientras que en la prevalencia de diabetes oscila entre un 75% en mayores de 60 años al inicio del periodo (301) y un 18,1% en mayores de 65 años al final del periodo (295). Las proporciones de pacientes mayores

de 75 años que sufren RA_{ADB} y de pacientes diabéticos mayores de 80 años (301), son similares (20% y 24,2% respectivamente).

En cambio, la proporción de personas menores de 44 años que notifican RA_{ADB} es superior a la proporción de diabéticos de 40 o menos años (3,5%) (301).

La proporción de mujeres que sufren RA_{ADB} es de un 58,4% siendo ligeramente superior a valores en pacientes diabéticos tanto al inicio (51-56%) (301, 306) como al final del periodo (52%) (295).

Si consideramos estudios realizados sobre pacientes diabéticos con mayor consumo de medicamentos -y por tanto mayor riesgo de presentar RAs-, el número de hombres es mayor al de mujeres entre los 40 y 65 años (295). Según nuestros datos, en pacientes que notifican RA_{ADB}, esto sólo ocurre en el grupo de 35-44 años.

A su vez, el grupo de edad más numeroso en diabéticos es el de 70-80 años (295), coincidiendo con el de 65-75 años entre los que notifican RA_{ADB}. La separación entre ambos géneros en notificaciones de RA_{ADB} a partir de los 65 años es debido al mayor número de mujeres respecto a hombres.

El aumento del porcentaje de pacientes en tratamiento hipoglucemiante con el aumento de la edad, hace pensar que, teniendo en cuenta las características sintomatológicas de la enfermedad, el nicho de pacientes diabéticos no diagnosticados (y, por tanto, no tratados farmacológicamente) se sitúe en las edades más próximas a los 40 años, alcanzando una proporción mayor de dos tercios (295). El estudio PREDIMERC indica que el porcentaje de diabéticos no diagnosticados es superior en los hombres en todos los grupos de edad -y especialmente en los de 45-59 años- que en las mujeres (410). Según este estudio, el menor porcentaje de hombres tratados con hipoglucemiantes (y por tanto con menor posibilidad de sufrir RA_{ADB}) no coincide con sus datos de prevalencia de diabetes conocida (mayor en hombres que en

mujeres a partir de los 45-59 años), y es más significativo al compararlo con la población general -donde el número de mujeres es mayor que el de hombres- debido a una mayor porcentaje de diabetes no diagnosticada entre estos últimos.

El peso medio en hombres que sufren RA_{ADB} es 8,3 kg, superior al de las mujeres. Aun así, las mujeres diabéticas presentan más obesidad que los hombres (71% del total) (301).

Respecto a otras características sociodemográficas asociadas a pacientes diabéticos cabe indicar que, según algunos estudios, no se ha observado relación entre el nivel cultural ni la situación familiar de estos pacientes con el control metabólico de la DM. Aun así, la existencia de un núcleo familiar estable y colaborador podría compensar el posible efecto negativo del bajo nivel cultural que predomina entre estos pacientes (301).

Por otro lado, las características demográficas también parecen relacionadas con algunos factores de riesgo en DM. El tabaquismo junto a la hipertensión arterial en DM1; o junto a obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en DM2, son los factores de riesgo fundamentales en DM. De hecho, una menor proporción de tabaquismo entre pacientes con DM2 que con DM1 se relaciona más con una proporción importante de mujeres de edad avanzada con DM2 que no han sido nunca fumadoras que con una mayor sensibilización de este grupo de pacientes. (301).

Respecto al tabaquismo, creemos que sería interesante que se incluyese un ítem en las notificaciones para indicar si las personas son fumadoras ya que es conocido la posible interacción farmacocinética entre la nicotina y la insulina que puede generar una disminución de la absorción subcutánea precisando un ajuste de la dosis (411). Además las complicaciones macrovasculares y la mortalidad debida a estas causas son más frecuentes entre diabéticos fumadores, siendo el riesgo de

sufrirlas en estos últimos hasta 14 veces superior a pacientes sólo fumadores o sólo diabéticos (412). Tanto es así, que la ADA también ha hecho un llamamiento a una mayor declaración por parte de pacientes y profesionales sanitarios de la condición de tabaquismo en la DM (7).

En general, podemos decir que las personas que sufren RA_{ADB} son -en su mayoría- diabéticos tipo 2, presentan una media de edad elevada y no existe un claro predominio de un género respecto al otro.

Análisis cualitativo de la edad media de notificación de RA_{ADB}

Según nuestros análisis, la edad media de notificación de RA_{ADB} es significativamente superior en mujeres, en CC.AA. como Castilla-León y Galicia, y en casos notificados como graves.

Nuestros datos concuerdan con estudios donde se indica que la tasa de notificación de RAM es mayor en pacientes de edad avanzada, debido en parte a una menor infranotificación comparado con pacientes jóvenes (413). Esto revertiría en una mayor notificación en casos de mujeres por su mayor esperanza de vida (414).

Otros estudios también recogen una mayor posibilidad de sufrir RAs graves en edades avanzadas con determinados fármacos (415-417). A su vez, es ampliamente conocido que factores como la edad y localización geográfica de los pacientes –entre otros- puede influir en la duración, el tipo, la frecuencia y el desenlace de las RAM (196, 418).

CARACTERÍSTICAS DE LA NOTIFICACIÓN

La vía de comunicación mayoritaria de la notificación espontánea de RA_{ADB} fue la Tarjeta Amarilla (81,4%) y del 17.4% a través de laboratorios farmacéuticos, siendo

ligeramente inferiores según un análisis de los datos acumulados en el sistema FEDRA hasta 2009 (77% y 12%, respectivamente)(138). En el caso de los estudios, nuestros datos son inferiores -0,1% en RA_{ADB} y la revisión bibliográfica de los CAFV se encuentra en ambos casos alrededor del 1%.

Los principales cambios respecto a periodos anteriores son la menor participación de estudios y la mayor participación de la industria farmacéutica (419). Así en 2008, el 19,8% de las notificaciones de RA_{ADB} procedían de la industria farmacéutica siendo mayor para las RAM (23%, la cifra más alta hasta tal fecha) (419).

La notificación por parte de laboratorios farmacéuticos iniciada en los años 90, también se ha acrecentado durante el periodo de estudio debido a la normativa en materia de Farmacovigilancia emitida en 2002 (97). En definitiva, en el caso de las RA_{ADB} , las notificaciones espontáneas en TA y por parte de laboratorios tienen especial relevancia debido al bajo número de estudios relacionados.

Hemos observado que en las RA_{ADB} , un 2% de los casos están notificados por más de una fuente (hasta un máximo de 6 fuentes diferentes para un solo caso). Este no es un hecho aislado. La existencia de comunicación repetida de un mismo caso por diferentes vías (TA, laboratorio, etc) es conocida (138). En cualquier base de datos es importante la calidad de la información, por lo que es trascendental la depuración de los posibles duplicados en origen, antes de darlos entrada. Aproximadamente un 1% de las notificaciones recogidas en FEDRA contiene datos en más de un formato diferente a los que se suman los duplicados con el mismo formato de comunicación emitido por notificadores diferentes (138).

Respecto a los profesionales que realizan las notificaciones, según los datos acumulados de RA_{ADB} , el 65,7% de las notificaciones fueron hechas por médicos y el

33,0% por farmacéuticos, valores algo diferentes a las notificaciones acumuladas en FEDRA (70% por un médico y un 20% por un farmacéutico) (138). La tendencia general creciente en la notificación por parte de farmacéuticos se invierte en las notificaciones de RA_{ADB} . En cambio, la categoría de 'otros profesionales sanitarios' aumenta para ambos (RA_{ADB} y RAM en general). Eso último es debido a que, en las notificaciones de la industria farmacéutica, frecuentemente, no se especifique la cualificación o especialización del profesional sanitario (138).

En el caso de RA_{ADB} , el origen extrahospitalario de las notificaciones representa un 60,4% de las notificaciones y el intrahospitalario un 37,2%. En cambio, en las RAM globales, el origen extrahospitalario y el intrahospitalario se encuentran igualados para el año 2008 (138).

Es llamativo que a principios del periodo el 81,8% de las notificaciones de RA_{ADB} procediesen del ámbito extrahospitalario, dando idea de, o bien una menor notificación por parte de los hospitales en ese momento, o bien de un aumento del número de casos graves durante el periodo, siendo este último el más lógico y contrastable con nuestros datos sobre gravedad.

A su vez, el 82,5% de notificaciones del ámbito extrahospitalario son no graves –por encima de los valores de RAM generales (138)-, y el 76,3% de las notificaciones intrahospitalarias fueron graves coincidiendo con estos últimos (138). En el caso de RA_{ADB} , las notificaciones graves aumentan durante el periodo y, por tanto, su notificación por parte de los hospitales. Esto podría justificar que las notificaciones por parte de farmacéuticos (71,7% de las cuales proceden del ámbito extrahospitalario) hayan disminuido durante el periodo. También se conoce que, en periodos anteriores, la notificación farmacéutica fue mayor en hospitales que en atención primaria (67% vs. 33%) (419).

Es interesante que, según los datos facilitados, el 94,2% de las RA_{ADB} notificadas relacionadas con antidiabéticos se reportan como no presentes en la bibliografía existente. Por tanto, se puede considerar eficaz el Sistema de Notificación para descubrir nuevas RAs entre los pacientes diabéticos. Además hemos obtenido que, en 3 de cada 4 casos, la información aportada en la notificación ha sido suficiente para su valoración.

FÁRMACOS NOTIFICADOS

Fármacos notificados en RA_{ADB} vs. Fármacos notificados en RAM

El número de fármacos por notificación es diferente al comparar entre las notificaciones generales y las relacionadas con Antidiabéticos, siendo los valores medios de 1,9 y 2,8 fármacos/notificación, respectivamente. Dentro de los antidiabéticos, se registran -de media- 1,5 insulinas/notificación y 1,3 AHOs/notificación. De hecho, hemos obtenido que de los fármacos notificados en RA_{ADB}, menos de la mitad (48,5%) son antidiabéticos.

Nuestros resultados indican que, en notificaciones de insulinas de acción rápida o prolongada, existe un porcentaje elevado de casos en los que se registran dos principios activos, siendo -con frecuencia- el segundo también antidiabético. De hecho, en más de la mitad de las notificaciones (53%) en las que se registra insulina rápida existe uso concomitante de insulina de acción prolongada.

Entre los fármacos notificados en RA_{ADB}, existe mayor número de fármacos no sospechosos (47,8%) que sospechosos (44,4%), contrastando con los datos generales de RAM de periodos anteriores donde los fármacos sospechosos (61,6%) son casi dos veces más frecuentes que los no sospechosos (35,0%) (419). Los medicamentos sospechosos por interacción quedan por debajo del 8% en los dos estudios.

Es probable que en casos de politerapia haya más posibilidades de interacción, por lo que el seguimiento farmacoterapéutico adquiere importancia para controlar mejor estos casos. Es llamativo que en nuestro estudio la única C.A. donde la mayor parte de fármacos son sospechosos por interacción es Castilla-León, por lo que cualquier medida destinada a potenciar este servicio asistencial en diabéticos consideramos que tendría resultados positivos.

El 84% de los fármacos que se notifican en RA_{ADB} se hace por especialidad farmacéutica y el 16% por principio activo. Este último porcentaje es ligeramente más alto al de RAM generales de periodos anteriores (10%) (419), en especial si tenemos en cuenta la recomendación de notificar los fármacos preferentemente por especialidad farmacéutica.

Tras lo observado en casos relacionados con Antidiabéticos, consideramos que se debería promover más intensamente la notificación por especialidad farmacéutica ya que la información que aporta es más completa –debido a que, además del principio activo, contiene información intrínseca de los excipientes y/o coadyuvantes presentes en la formulación- y pueden ser de utilidad en el análisis de determinadas reacciones adversas.

Dentro de las notificaciones de RA_{ADB}, el 77% de los fármacos sospechosos, está notificado por especialidad farmacéutica. El mayor porcentaje de notificación por principio activo se observa para los fármacos sospechosos por interacción (39%), aumentando respecto a las RAM generales de periodos anteriores (15%) (419).

Es llamativo que goma guar no aparezca en ningún caso de RA_{ADB} como especialidad farmacéutica o principio activo en solitario, sólo como componente de complejos notificados como ‘otros productos’.

Por otro lado, en nuestros resultados, sólo el 5,7% de los fármacos notificados son genéricos. Este es un dato a tener en cuenta en estudios posteriores, con el objetivo de observar su evolución, ya que en este periodo es cuando se ha iniciado la comercialización de genéricos de AHOs.

Es obvio que en nuestro estudio el Grupo Anatómico Principal notificado sea el de Tracto alimentario y metabolismo (A). Por debajo del mismo encontramos aquellos relacionados con el Sistema cardiovascular (C), el Sistema Nervioso (N), y con la Sangre y órganos hematopoyéticos (B). Estos grupos alcanzan el 92% del total de grupos anatómicos principales implicados, y también se encuentran entre los siete con más notificaciones dentro de FEDRA en años previos al presente estudio (419), y en ambos casos con ellos se abarca más del 90% de los fármacos notificados. En algunos estudios se considera que el porcentaje de responsabilidad de RAM es casi función directa respecto a la frecuencia de uso de estos grupos más notificados (419).

En relación a los subgrupos terapéuticos presentes en las RA_{ADB}, obtenemos que, tras los Antidiabéticos, destacan los Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina, también presentes entre los más frecuentes de RAM (419). Aun así hay que resaltar que en las notificaciones de RA_{ADB}, los grupos más frecuentes (excluyendo antidiabéticos) no coinciden con los de las notificaciones generales. Las escasas frecuencias de notificación de Antiinfecciosos para uso sistémico (J) –en especial las asociaciones de antibióticos-, de fármacos con acción en el Sistema musculoesquelético (M) -concretamente antiinflamatorios no esteroideos (M01A)- y de aquellos con acción en el Sistema Respiratorio (R), son una característica de nuestro estudio contrapuesta a la tendencia general.

Respecto a los principios activos, los más notificados –obviamente- son antidiabéticos, concretamente metformina y glibenclamida. Entre los no antidiabéticos los más frecuentes son ácido acetilsalicílico, enalapril e hidroclorotiazida. No hay datos de principios activos en el análisis de las RAM utilizado en nuestra comparación.

Consideramos que la ausencia de notificación de determinados principios activos puede deberse a su inclusión reciente (vildagliptina), a su uso reducido (insulina lispro-protamina, goma guar), o a su desaparición durante estos años (insulinas zinc 70% y bovina-porcina y tolbutamida).

Respecto a la vía de administración, en nuestro estudio hemos detectado que hay un porcentaje elevado de casos donde no se indica (16,8%), cuando la inclusión de esta información puede ser de utilidad para detectar errores de administración. Por ejemplo, se observan casos de insulinas administradas vía intramuscular e incluso oral –en vez de subcutánea-, o insulina inhalada administrada vía nasal –en vez de vía respiratoria-. También, a través de la notificación de la vía de administración se detectan errores de la misma entre los AHOs, registrándose administraciones por vía intramuscular e incluso oftálmica –en vez de oral-. Consideramos que debería aclararse la codificación de parenteral (que, según su definición puede incluir vía intradérmica, subcutánea, intramuscular e intravenosa) así como la vía intravenosa no especificada.

En relación al registro de la duración del tratamiento de los fármacos notificados (25,3%) cabe decir que es bastante inferior al de la latencia del tratamiento (47,9%), por lo que los datos obtenidos deben considerarse con precaución. De hecho, los resultados de RA_{ADB} sólo son coherentes (mayor duración de tratamiento que latencia del mismo hasta que se produce la RA) en insulinas de acción prolongada e

inhalada, así como en biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de DPP-4 y el grupo de 'otros agentes hipoglucemiantes orales'. En todos ellos tanto la duración del tratamiento como la latencia fueron de días. Las tiazolidindionas son el único subgrupo químico donde tratamiento y latencia fueron mayoritariamente de meses. De estos datos se podría deducir que los pacientes que sufren RA_{ADB} son -en general- casos en los que se inicia un determinado tratamiento o en los que se añade un fármaco a un tratamiento base previamente establecido.

Fármacos utilizados por pacientes con RA_{ADB} vs. Fármacos utilizados por pacientes diabéticos

Según datos conocidos sobre el tratamiento farmacológico de DM en España, el porcentaje de notificaciones de insulinas en RA_{ADB} es del 13,4%, mientras que la terapia con insulina oscila entre un 23-24% del total (301, 306). Las notificaciones de AHOs en RA_{ADB} son el 83,2%, mientras que la terapia con AHOs se localiza sobre el 71% del total de tratamiento (301, 306). Por su parte, los tratamientos combinados Insulina+AHOs se sitúan en un 3,4% en pacientes que sufren RA_{ADB} y entre un 2-5% del total de antidiabéticos (301, 306). Tras contrastar estos datos se observa que las RA_{ADB} en las que se notifican AHOs son más frecuentes de lo esperado respecto a su uso atribuible, y en cambio, menos frecuentes para aquellos tratados con insulinas o insulinas+AHOs.

Por detrás de los Antidiabéticos, existen ocho subgrupos terapéuticos entre los 12 más notificados en RA_{ADB} que se corresponden con los medicamentos más utilizados por pacientes diabéticos (295), y que son: A02 (Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos), B01 (Agentes antitrombóticos), C09 (Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina), C10 (Agentes modificadores de los

lípidos), M1 (Antiinflamatorios y antirreumáticos), N02 (Analgésicos), N05 (Psicolépticos –antipsicóticos-) y N06 (Psicoanalépticos –antidepresivos-). De hecho en RA_{ADB} el subgrupo C09 aparece como sospechoso en un 3% y como sospechoso por interacción en un 9% de los mismos.

Los 4 restantes que más frecuentemente se notifican en RA_{ADB}, y no se corresponden con un uso elevado en pacientes diabéticos pertenecen al grupo anatómico C (Sistema Cardiovascular) y son concretamente –en orden de mayor a menor frecuencia de aparición-: C03 (Diuréticos), C08 (Bloqueantes del canal de calcio), C01 (Terapia cardiaca) y C07 (Betabloqueantes). En definitiva, se revela que estos subgrupos –C03, C08, C01 y C07- tienen una presencia en RA_{ADB} desproporcionada respecto a su uso en pacientes diabéticos y que debe ser tomada en cuenta. Es llamativo que tanto en las RA_{ADB} como en los tratamientos diabéticos, los Agentes antihipertensivos (C02) no se encuentren entre los más frecuentes, dada la asociación entre hipertensión y diabetes en el desarrollo de complicaciones macrovasculares.

A su vez, algunos detalles sobre el uso de los subgrupos presentes tanto en notificaciones de RA_{ADB} como en tratamientos de pacientes diabéticos son interesantes. Así se conoce que las mujeres presentan un uso significativamente superior a los hombres de M01A (Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos), N02A (Opioides), N02B (Otros analgésicos y antipiréticos), N05B (Ansiolíticos), N06A (Antidepresivos) (295).

En nuestro estudio, sólo se observan más proporción de notificaciones de RAs en mujeres para M01A, N05B y N06A. Aun así, de un análisis estadístico preliminar que hemos realizado al respecto, se desprende que sólo hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para ansiolíticos y antidepresivos.

Existen numerosos estudios que asocian la presencia de síntomas depresivos a la DM2, especialmente al aumento de complicaciones y a la edad; mientras que no se asocian a la duración de la enfermedad ni a los niveles de glucemia o HbA1c. Es por ello que la depresión se considera un factor de riesgo de sufrir diabetes (295).

A su vez, en el caso de las RA_{ADB} se observa que el consumo de Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (C09) aumenta en función de la edad sólo en los hombres hasta los 75 años. El perfil es similar entre pacientes diabéticos – aumenta en ambos géneros en función de la edad hasta los 84 años- y a partir de esa edad disminuye (295).

Respecto al consumo de Agentes modificadores de lípidos (C10), observamos que -en RA_{ADB}- estos fármacos se notifican más entre hombres que mujeres de 35-44 años y de 55-64 años; así como un descenso solamente en los hombres a partir de los 65-74 años de edad. En cambio por parte de pacientes diabéticos, el consumo aumenta a partir de los 30 hasta los 75 años, siendo más utilizados por hombres, y disminuyendo para estos una vez superados los 75 años (295). En este estudio se indica que este perfil de consumo no se diferencia del de la población que utiliza dichos fármacos.

Sobre la utilización de Agentes antitrombóticos (B01A) los hombres de entre 54-64 años presentan más RA_{ADB} donde se notifican antitrombóticos que las mujeres, aunque descienden también a partir de los 75 años. Al igual que en el caso anterior, la utilización de estos fármacos por parte de diabéticos aumenta desde los 30 años de edad y son más consumidos entre los hombres (295).

Podríamos decir que, a pesar el mayor uso de fármacos del subgrupo C10 y B01A entre los hombres, parece que sólo en aquellos entre 54-64 años generaría mayor número de notificaciones de RAs.

En **pacientes diabéticos que presentan mayor consumo de medicamentos** (y por tanto con más posibilidades de sufrir RAs), la utilización de fármacos de los subgrupos A10A y A10B es similar en ambos géneros. No se observan diferencias estadísticamente significativas por género en estos pacientes respecto al empleo de biguanidas (295). Según nuestros resultados preliminares, tampoco observamos diferencias significativas según el género para los subgrupos farmacológicos; en cambio, sí las observamos para los principios activos ya que se notificaría más RAs en las que están implicadas insulina prolongada detemir e inhalada en mujeres, y más RAs en las que está implicada la combinación rosiglitazona+glimepirida en hombres.

Entre los demás fármacos utilizados por estos pacientes diabéticos polimedcados destacan el subgrupo terapéutico C09, y los subgrupos químicos C10AA y B01AC (295).

La utilización de C09 es similar hasta los 69 años, aumentando posteriormente el porcentaje de pacientes con ese tratamiento, y es mayor en mujeres (295). En el caso de las RA_{ADB}, los porcentajes aumentan desde los 45-54 años y descienden tras los 75 años, habiendo más casos en mujeres aunque sin diferencias significativas. De hecho, algunos estudios indican que la hipertensión arterial (HTA) predomina más en mujeres que en hombres (67% del total) y que está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con DM2. En el caso de los pacientes con DM1, un elevado porcentaje de HTA puede estar en relación con la evolución de la enfermedad, superior a 10 años en más de la mitad de los casos (301). Dentro del subgrupo C09, hemos observado que los registros de IECA (C09A) en las RA_{ADB} son los más frecuentes en sospechas por interacción (6%) después de los antidiabéticos.

En el caso de C10AA (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa o Estatinas) el uso es mayor a partir de los 60 años y similar en ambos géneros sin diferencias estadísticamente significativas (295). En las RA_{ADB} tampoco observamos diferencias

entre géneros. Las RA_{ADB} aumentan desde los 35-44 años y de forma especial en hombres entre 55-64 años. Este subgrupo es frecuente como tratamiento concomitante en las notificaciones de RA_{ADB} (7,5% de los casos).

En cambio para el subgrupo B01AC (Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina) es mayor la dispensación en los hombres. El consumo de antiagregantes es mayor a partir de los 55 años de edad (295). En nuestro caso hay más RA_{ADB} donde aparece B01AC en mujeres pero no hay diferencias significativas y se observa un aumento de las mismas a partir de los 45-54 años para ambos géneros.

A este respecto, actualmente, varias guías nacionales e internacionales recomiendan la utilización de antiagregantes para la prevención primaria de pacientes diabéticos (295, 420, 421). A su vez la ADA recomienda dicha utilización en pacientes diabéticos mayores de 40 años o si tienen otro factor de riesgo (421). Es importante indicar que este subgrupo químico aparece como concomitante aunque no sospechoso en un 7% de los registros (ácido acetilsalicílico en un 5% del total).

Aspectos a considerar sobre la codificación de los fármacos

Según nuestras observaciones, una mejor notificación implicaría incentivar el registro de la especialidad farmacéutica -en vez de indicar sólo el principio activo-, así como de la vía de administración, la duración del tratamiento y la latencia del mismo.

A su vez, sería recomendable mantener actualizados los códigos ATC de principios activos (por ejemplo, enalapril), ya que facilita el análisis evolutivo de un determinado principio activo con cambios en su nomenclatura ATC a lo largo del tiempo. Esta actualización permitiría diferenciar estos principios activos de aquellos casos que se retiran con la facilidad adicional de que su código no vuelve a utilizarse para evitar confusiones.

Tras obtener que la especialidad más notificada para las Islas Baleares es el complejo multivitamínico 'MICEBRINA' hay que hacer una observación sobre la codificación de este tipo de compuestos. Consideramos que en la notificación de productos farmacéuticos no debería desglosarse en cada uno de sus componentes, como si de una especialidad farmacéutica se tratase, adjudicándoles un código ATC a cada uno. Así tenemos el caso de 'HERBALIFE' codificada como 'otros productos' y su componente Nicotinamida está codificado como HERFO1, mientras que en el caso de 'Pharmaton Complex', está codificado como especialidad, y su componente Nicotinamida se codifica como A13A (o A11A en el caso de MICEBRINA siendo el usado en nuestra corrección de códigos).

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS

En relación al número de RA_{ADB} por notificación, el valor medio del periodo se sitúa en 1,6 RA_{ADB} /notificación, siendo similar a los valores de RAM que han venido siendo habituales en FEDRA en años previos (1,8 RAM/notificación) (419).

Según el órgano afectado, a parte de los consabidos trastornos del metabolismo y de la nutrición y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración inherentes al uso de Antidiabéticos, los trastornos gastrointestinales (26%), los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10,3%) y los trastornos del Sistema Nervioso (8%) son los más frecuentes al igual que en las RAM generales (aunque en estas últimas son del 22,4%, 19,8% y 11,9%, respectivamente) (419). La alta frecuencia de trastornos gastrointestinales –tales como diarrea o dolor abdominal– es típica en la notificación de RA_{ADB} y RAM, y aunque suelen resolverse sin causar mayor problema, el hecho de no ser grave no puede ser excusa para quitar relevancia

a su aparición. De hecho, en el caso de RA_{ADB}, si se evitasen tales reacciones – diarrea, dolor abdominal- se eliminaría un 13% de las RAs notificadas.

Los órganos afectados en las RA_{ADB} son reflejo de la vía de administración: los AHOs por su administración oral generan más trastornos gastrointestinales (35% del total de RAs con AHOs implicados), las insulinas se asocian inevitablemente con las alteraciones en el lugar de administración (30% del total de RAs con insulinas implicadas) y con mayor frecuencia de trastornos del metabolismo y de la nutrición (36,4%) debido a las hipoglucemias fundamentalmente.

Los trastornos más frecuentes de la piel y tejido subcutáneo (prurito, erupción eritematosa) así como del Sistema Nervioso (mareos, cefaleas) son los mismos tanto en RA_{ADB} como en las RAM generales.

Gravedad

Se observa una evolución ascendente y rápida en el porcentaje de casos graves del total de RA_{ADB}, casi alcanzando a los no graves al final del periodo (54,6% y 45,4% respectivamente). En cambio, para las RAM en general ya se ha observado el cruce entre 2007 y 2008, llegando a ser las reacciones graves un 55% para este último (138). Teniendo en cuenta que los datos para RAM en 2007 son prácticamente iguales que para RA_{ADB} en 2008, es probable que la tendencia hacia mayor número de RAs graves frente a no graves se produzca para RA_{ADB} en los años posteriores a los que abarca el presente estudio. En el caso de las notificaciones de RA_{ADB}, los casos no graves aumentan durante el periodo un 91,1%, mientras que los graves un 790%.

Según los criterios de gravedad, las RA_{ADB} tienen porcentajes similares a los datos generales de RAM (138) respecto a mortalidad (alrededor del 6%) y a si 'pone en peligro la vida del paciente' (alrededor del 25%). Los valores de RA_{ADB} son más

altos que los generales de RAM en los criterios de 'precisa ingreso hospitalario' (58,5% vs. 41,1%), 'produce discapacidad o incapacidad persistente' (3,1% vs. 2%), 'anomalías congénitas' (1,3% vs. 0,5%), y si es 'medicamentosa significativa' (33,2% vs. 19,6%). Solamente son inferiores las RA_{ADB} para 'prolonga hospitalización' (3,5% vs. 6,9%). Es decir, las RA_{ADB} graves precisan de más hospitalización aunque no la prolongan si ya existe. Tanto la relevancia de los casos de RA_{ADB} como las secuelas que producen alcanzan valores importantes, por lo que estas RAs deben ser especialmente consideradas por las consecuencias permanentes que conllevan.

Respecto a la gravedad según el género, en RA_{ADB}, tanto mujeres como hombres están alrededor del 36% del total de su respectivo género, mientras que, la proporción de RAM graves es sensiblemente menor en mujeres (25% del total de mujeres) que en hombres (30% del total de hombres) (138). A su vez, los casos mortales por RA_{ADB} en mujeres son más elevados que en hombres (6,1% vs. 4,9%).

Según el grupo de edad, en los casos de RA_{ADB} hay más pacientes de 65 y más años, y también un mayor porcentaje de casos graves (38%) frente a los producidos entre aquellos de 18 a 65 años (30,4%). Este patrón no se repite en las RAM ya que la gravedad varía entre un 20% del total de personas entre 18 y 65 años (57% del total notificado), y un 34% del total de personas de 65 y más años (31% del total notificado) (138). Por su parte en las RA_{ADB}, destaca la gravedad de los casos en adolescentes (83,3%, aunque este grupo de edad representa sólo el 1% del total notificado), y en niños (60,0%, el grupo sólo es el 0,4% de casos notificados).

La información sobre el desenlace de las RA_{ADB} y de las RAM generales (138) es muy parecida, encontrándose los casos recuperados en torno al 76%, aquellos con desenlace desconocido sobre el 12%, los no recuperados sobre el 7,5%, los mortales (RA directa o indirectamente relacionadas con el medicamento) en un 2%, los

recuperados con secuelas en un 1,5% y los que están en recuperación se encuentran por debajo de 1,5%.

Entre las RA_{ADB} , destaca Cataluña por ser la única C.A. con mayor número de casos graves que no graves, y Galicia por presentar la mayor tasa de notificación de reacciones graves del periodo (3 notificaciones graves por millón de habitantes).

Las tasas de notificación de las CC.AA. no presentan una tendencia común, siendo habituales las oscilaciones sin observarse incrementos definidos. En cambio, no hay ninguna C.A. que destaque por mayor notificación de RAM graves aunque en general se aumenta la tasa de notificación de las mismas a lo largo del periodo (195).

En nuestro estudio hemos observado un comportamiento diferente de las de Murcia y La Rioja, caracterizadas por RA_{ADB} graves que se producen fundamentalmente en hombres. Comparándolo con los datos del Ministerio -registros segregados por género a partir de 2004- observamos que hay más RAM graves en hombres en Galicia, mientras que Murcia y La Rioja se mantienen por debajo de la media nacional más de la mitad de los años estudiados (195).

Por tanto, parece ser un patrón específico presentado en diabéticos. Si analizamos nuestros datos por tasa de notificación de RA_{ADB} graves observamos la tasa anual más alta para La Rioja en 2007 de 19,3 notificaciones/ 10^6 habitantes, cuando para ningún año ni C.A. se superan una tasa anual de 8 notificaciones/ 10^6 habitantes. Por su parte, Murcia presenta un aumento continuado estas notificaciones concretas desde 2005.

Análisis cualitativo de la gravedad según el género y la CC.AA.

En el análisis conjunto de gravedad-género-CC.AA., no se observan correspondencias definidas entre el género y la gravedad de la notificación. En

cambio, algunas CC.AA. aparecen asociadas con determinadas condiciones (Cataluña-casos graves, Cantabria-casos en mujeres).

Así mismo, se observan perfiles similares, en cuanto a género y gravedad, entre CC.AA. alejadas geográficamente (Navarra-Extremadura, País Vasco-Canarias, Madrid-Galicia). Esto nos lleva a pensar en la existencia de algún factor que responda a tales agrupaciones –ya que ni la edad ni el tratamiento antidiabético lo explican- y que será motivo de estudio en futuros análisis.

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD

El marcado patrón geográfico observado según la valoración final de la causalidad no responde ni al patrón de uso de antidiabéticos ni a las tasas de notificación de RA_{ADB} de las diferentes CC.AA. Creemos que debe existir una valoración ligeramente diferente de alguno de los criterios de evaluación extendidos por las CC.AA. del tercio noreste de España.

Por otro lado, el hecho de que no haya ninguna RA_{ADB} notificada como condicional, improbable o inclasificable indica que la notificación de RA_{ADB} durante el periodo se ha caracterizado por informes con datos suficientes para su valoración, que siguen una adecuada relación temporal respecto a la administración del fármaco sospechoso y para los que se dispone de información contrastable. Creemos que la presencia exclusiva de casos posibles y probables se debe a la adaptación de la clasificación de la Unión Europea sobre causalidad (Sistema ABO) donde la valoración como ‘definida’ se considera en el mismo grupo que la de ‘probable’, y ambas separadas de la de ‘posible’. Respecto a la suficiente información contrastable, este hecho discrepa con que, según los profesionales sanitarios, no se conocen referencias bibliográficas al respecto de la RA notificada en el 94,2% de los casos, por lo que

podría sugerir que los profesionales sanitarios presentan carencias en el acceso a información actualizada y estandarizada de las RAs, que sí tienen presente en los CAFV.

También es importante que más de un cuarto de los fármacos sospechosos notificados en RA_{ADB} -y posteriormente evaluados- no eran antidiabéticos (menos del 4%). Entre ellos los más frecuentes fueron C09, C03, C10 y B01, todos valorados mayoritariamente como 'posibles'.

RIESGO ESTIMADO DE RAs RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS

El riesgo estimado de RA_{ADB} es casi el doble si están implicados AHOs que si están implicadas insulinas. A su vez, según los resultados aportados por el presente estudio, el uso de AHOs es tres veces superior al de insulinas, por lo que el mayor riesgo de AHOs está sobradamente justificado por su uso.

Por otro lado, el mayor riesgo estimado observado para insulinas de 2003 a 2004 concuerda con los cambios observados en la utilización de estos principios activos, debidos fundamentalmente al cambio de criterios diagnósticos de la ADA en 2003 (10) y a la instauración de tratamientos intensivos con insulina (282). De hecho, la insulina glargina -incluida en 2003 y que se convierte en la mejor opción para el control glucémico nocturno en dichos tratamientos al mejorar la pauta de administración existente (238)- es la que presenta el mayor riesgo estimado para 2004 (81 RAs/100.000 habitantes).

El otro incremento -menos pronunciado- observado entre 2000 y 2001, se debe a la insulina lispro+lispro protamina con un uso muy reducido y que genera 9 RAs (riesgo estimado de 3.455 RAs/100.000 habitantes) en su segundo año de comercialización.

Por tanto, para estas dos insulinas (glargina y lispro+lispro protamina), se cumple un fenómeno epidemiológico -denominado efecto Weber- consistente en que el mayor pico de notificación durante los primeros 5 años post-comercialización de un fármaco se produce en el segundo año. Se ha observado también la presencia de este efecto ampliamente en otros subgrupos terapéuticos, como por ejemplo, en AINEs (422).

En el caso de los AHOs, el mayor riesgo estimado se observa entre 2001 y 2002, siendo la divergencia más profunda observada en comparación con el análisis general de RAM (195), y por tanto debidas al aumento de notificaciones en las que se registran estos antidiabéticos. Aparentemente, podría parecer que metformina, al ser el principio activo más notificado, es el que genera más riesgo estimado por su mayor número de RAs cuando no es así, aunque hay que destacar que es ligeramente superior al de sulfonilureas.

Si analizamos los riesgos estimados por principios activos, se observa que pioglitazona y nateglinida –ambas de inclusión reciente- presentan los mayores valores de riesgo para 2002 (520 RAs/100.000 pacientes y 191 RAs/100.000 pacientes respectivamente), debido fundamentalmente a presencia de RAs y un uso reducido. Estos riesgos se reducen a más de la mitad el año siguiente, aun cuando su uso aumenta, por lo que no parecen adaptarse al efecto Weber. Tanto es así, que se conoce que la mayor parte de asociaciones potenciales entre una RA y un fármaco reconocidas tras seis años de uso podrían ser identificadas dentro del primer año; así como, que la mayoría de las asociaciones identificadas el primer año perduran en el tiempo (163).

A pesar de lo anterior, se ha indicado recientemente que el efecto Weber debería tenerse en cuenta en el análisis de notificaciones de RAs de subgrupos antidiabéticos novedosos como son los inhibidores de DPP-4 (423). De hecho, en nuestro estudio a pesar de su corto periodo de comercialización hasta 2008, observamos un incremento en el riesgo estimado de sitagliptina en su segundo año de comercialización.

De estas observaciones deducimos que el efecto Weber tiene más influencia cuando los principios activos incluidos son los primeros de un subgrupo nuevo (insulinas de acción prolongada, inhibidores de DPP-4), mientras que no se observaría para los principios activos incluidos posteriormente en un subgrupo ya creado.

También es interesante que al analizar los datos por principios activos, el riesgo estimado de subgrupos como insulina inhalada o tiazolidindionas quedan en un segundo plano. En el caso de exenatida, el riesgo elevado se debe a un uso muy reducido en 2008 al ser su primer año de comercialización.

6.5.3. Análisis de perfiles de pacientes que sufren RAs relacionadas con Antidiabéticos

INSULINAS EN MONOTERAPIA

Análogos de insulinas e hiperglucemia

La relación que hemos observado mayoritariamente en pacientes que sólo utilizan insulina es la existente entre aspart+aspart protamina e hiperglucemia (de hecho obtenemos señal positiva con un riesgo relativo superior a 2 para ese par fármaco sospechoso-RA). Según la bibliografía existente, la hiperglucemia no se contempla como RA, sino como efecto derivado de la interacción entre insulina y fármacos (como clonidina, corticosteroides, diazóxido o fenitoína) (30, 37, 44). En nuestra base de datos, el único caso en el que aparece como sospechoso por interacción es junto a insulina rápida aspart.

También es conocida la indicación a modo de precaución, de la posibilidad de producirse hiperglucemia matutina, siendo importante distinguir entre los tipos de hiperglucemia posibles ya que el tratamiento no es el mismo para todos (424). Debido a ello, habría que diferenciar entre los casos en los que la hiperglucemia matutina se debe a la simple disminución de los niveles de insulina subcutánea administrada en la última dosis, los que presentan una hiperglucemia de rebote tras un episodio hipoglucémico nocturno –también conocido como efecto Somogyi-, o aquellos en los que se produce hiperglucemia sin antecedente hipoglucémico alguno –conocido como fenómeno del alba-. El tratamiento de la hiperglucemia de rebote consistiría en reducir las dosis de insulina y/o tomar una fuente de carbohidrato antes de acostarse, mientras que en los otros dos casos debería ajustarse la dosis de insulina nocturna para favorecer que las necesidades de insulina entre las 4 y las 7 de la mañana

queden cubiertas (424). Creemos que este último caso podría ser más acertado para la insulina aspart+aspart protamina de nuestro estudio, debido a que presenta también relación con la RA 'Respuesta terapéutica disminuida'. Ya que el hecho de confundir entre los tipos de hiperglucemia matutina podría resultar en una hipoglucemia nocturna aún más grave, sería interesante que se diferenciase entre estos tipos de hiperglucemia en la codificación y que se incluyesen como RAs en las fichas técnicas de insulina.

Otras relaciones mayoritarias entre usuarios de insulina en monoterapia son detemir-reacción en la zona de inyección y glargina-hiperglucemia. Cada uno de ellos aparece también reflejado en perfiles diferentes **-perfil 1.1** y **perfil 1.3**, respectivamente-, que se caracterizan por ocurrir en mujeres en la segunda mitad del periodo de estudio y en las que se notifican como sospechosas las insulinas de acción prolongada.

Por su parte, la insulina glargina se asocia más en nuestro estudio a casos de hiperglucemia que de hipoglucemia, coincidiendo así con el **perfil 1.3** que se caracteriza por no presentar una edad mayoritaria de aparición de la RA y que además esta última se considera grave –aunque no mortal- en el 100% de los casos.

Adicionalmente, la insulina isofánica es la que presenta mayor relación con hipoglucemia. Según estudios en los que se comparan ambos principios activos – glargina e isofánica- (115), la insulina glargina es igual de efectiva que la insulina isofánica en el control glucémico, especialmente en DM2, y se asocia con menos episodios nocturnos de hipoglucemia sintomática.

Esto apoya nuestra idea de que los casos de hiperglucemia con insulinas análogas se deben más a un fenómeno de alba o a disminución del nivel de insulina que a una hiperglucemia de rebote. A su vez, la aparición del fenómeno de alba se

conoce que es menor si la insulinización del paciente ha sido adecuada (425) y que es más frecuente que el efecto Somogyi.

Estas hiperglucemias de insulinas en monoterapia pueden derivarse de una insulinización *de novo* o un cambio de insulina humana a análogo realizados inadecuadamente. Por tanto en los casos en los que se realicen estos cambios, debería considerarse el diagnóstico de estos fenómenos recomendando un control de glucemia entre las 3 y las 5 de la madrugada durante varias noches (426).

Análogos de acción prolongada y reacción en la zona de inyección

Se podría decir que una RA específica del grupo de insulinas de acción prolongada (detemir, glargina) es la reacción en el lugar de administración (dolor, enrojecimiento, ronchas, hinchazón, picor) por presentar una mayor frecuencia de aparición que con insulina NPH, aunque es generalmente transitoria y desaparece al continuar el tratamiento (238, 427). Estos datos concuerdan con el **perfil 1.1**, que se produce predominantemente en mujeres y en edades de 75 o más años.

Aunque cualquier terapia insulínica puede producir reacciones en el lugar de inyección, la gran afinidad de los análogos de acción prolongada tanto por la albúmina tisular subcutánea como por la plasmática, así como la fuerte asociación de las propias moléculas de insulina en el lugar de inyección condiciona sus características absorción lenta y acción prolongada (239, 428); y es a su vez responsable de estas reacciones del tejido subcutáneo.

La aparición de RAs en la zona de inyección puede ser sinónimo de una inadecuada administración, ya que las recomendaciones de rotación del punto de inyección dentro de la misma zona -dadas específicamente para reducir o prevenir estas reacciones- no parecen considerarse en estos casos.

El **perfil 1.2** consta de un único caso aislado que no concuerda con los datos de ningún otro perfil definido, por lo que demuestra la validez del modelo aplicado tanto para detectar características comunes entre los casos como para detectar casos atípicos.

Dentro del **perfil 1.3** se localiza el único caso de fetopatía diabética presente en la base de datos. Esta RA es considerada como posible tras la administración de insulina detemir. Existen estudios que demuestran que en mujeres con diabetes gestacional, el uso de análogos de acción rápida no produce efectos adversos ni en la madre ni en el feto. La insulina glargina no está recomendada durante el embarazo aunque ha demostrado no producir mayor incidencia de malformaciones congénitas comparada con la insulina humana, mientras que no existen suficientes datos para la valoración de detemir (429). El hecho de que muchas mujeres diabéticas que estén utilizando análogos de acción prolongada tengan embarazos no planificados aumentaría la posibilidad de RAs en el embarazo.

AHOS EN MONOTERAPIA

Las observaciones mayoritarias van dirigidas a metformina y sulfonilureas debido a su frecuencia de aparición. Destaca el uso de rosiglitazona asociada a anemia.

Aunque en el presente trabajo el uso de metformina no supera al de sulfonilureas, algunos estudios utilizan este tipo de resultados para justificar que la metformina, en la década posterior al estudio UKPDS, ha ejercido más un papel de complemento de las sulfonilureas -o de otras combinaciones de AHOs-, que de fármaco de primera línea (279). Además añaden que el hecho de que la terapia

combinada de sulfonilureas y metformina esté tan extendida (más del 67% de los usuarios de AHOs a nivel internacional) indica que los efectos adversos de metformina no son una gran barrera para su uso ni explican su menor uso en monoterapia.

Esto contrasta con nuestra observación de un mayor número de notificaciones de casos en monoterapia con metformina (220) que con sulfonilureas (91), por lo que consideramos que, al menos en España, las RAs que genera la metformina sí pueden ejercer limitaciones para su perfil de uso.

Metformina y acidosis láctica

La acidosis láctica asociada a metformina (MALA en sus siglas en inglés) es una complicación metabólica grave que ocurre habitualmente por acumulación de metformina en pacientes que alcanzan estados de deshidratación o que desarrollan fallo renal agudo. También hay casos debidos a exposiciones agudas a este principio activo. Mientras que MALA no es común, su morbilidad y mortalidad asociadas pueden ser elevadas (en el 50% de los casos se produce la muerte). Secundariamente a esta reacción, el paciente puede experimentar cambios en su sistema nervioso central, colapso cardiovascular, fallo renal, y muerte en la mitad de los casos (430).

Varios de estos síntomas quedan reflejados en el **perfil 2.1**, especialmente la afectación del SNC (alucinaciones, alteraciones del equilibrio) y trastornos renales. Este perfil se da mayoritariamente en mujeres, en edades de 75 o más años, la reacción es considerada grave en un 100% de los casos y mortal en un 4,8% de los mismos. También llama la atención que casi un tercio de los casos ocurren en Cataluña. Adicionalmente, hemos observado que un 45% de casos con asociación metformina-acidosis láctica se producen con metformina en monoterapia.

Los primeros objetivos de tratamiento de MALA son el restablecimiento del equilibrio ácido-base y eliminación de metformina, mediante hemodiálisis y terapia con bicarbonato. No existe un antídoto específico (430). En el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-la Mancha se hicieron eco de los cinco casos de sospechas de acidosis láctica, dos de los cuales tuvieron resultado de muerte, situación que motivó una alerta de seguridad en julio de 2003 (431). En el extenso estudio UKPDS sobre el control glucémico de metformina no se produjo ningún caso de muerte por acidosis láctica. A esto hay que añadir que uno de los posibles motivos de desaparición de otras biguanidas como fenformina o buformina es que metformina tiene entre 10 y 20 veces menos riesgo de producir acidosis láctica (54).

Respecto a la información incluida en las fuentes bibliográficas al respecto de esta RA queremos hacer constar que en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, la acidosis láctica por metformina se encuadra dentro de las RAs hematológicas (208), en vez de en metabólicas como correspondería según se recoge en el diccionario MedDRA (136).

A su vez también creemos conveniente que se incluya un ítem en la tarjeta amarilla que indique si el paciente consume o no alcohol. El consumo de alcohol en pacientes que toman metformina aumenta el riesgo de hipoglucemia (si el consumo es agudo) y de acidosis láctica (si el consumo es crónico) (30, 37, 44).

Metformina y diarrea

Se trata de una RA cuya relación con metformina es conocida. Se sabe que es dosis dependiente y debido a ello presenta especificaciones de uso recogidas en su ficha técnica. El comienzo está indicado con una dosis baja (500-850mg en 2-3 tomas diarias) que puede aumentarse tras 10-15 días según los niveles de glucemia (432). El

aumento lento de la dosis ha demostrado mejorar la tolerancia gastrointestinal. En nuestros resultados observamos que un 44% de los casos de asociación de metformina-diarrea se producen en monoterapia. Estas características concuerdan con el **perfil 2.3** que se produce mayoritariamente en mujeres, en edades comprendidas entre los 65 y los 74 años y, llamativamente, casi un cuarto de los casos se dan en Aragón. El riesgo relativo de todos los casos donde se observa esta asociación es superior a 2 ($FDR < 0,05$).

Existen estudios sobre la prescripción de metformina en la población con mayor riesgo de desarrollar RAs que han demostrado que es prescrita para pacientes donde no estaría recomendada (contraindicada con valores de creatinina superiores a $0,132\text{mMol/l}$, respecto a su riesgo de acidosis láctica), y se ha observado como efecto adverso diarrea que ha requerido disminución de la dosis de metformina (433). Es destacable que el 83% de las intervenciones farmacéuticas realizadas en este último estudio que aconsejaban la suspensión del tratamiento con metformina fueron aceptadas, por lo que el seguimiento farmacoterapéutico se posiciona como un servicio de gran utilidad en estos casos.

Metformina actualmente se indica como fármaco de primera línea en el control glucémico de pacientes con DM2, incidiendo en su potencial aplicación en dosis elevadas para maximizar el control glucémico sin aumentarse los efectos adversos gastrointestinales (291).

Por último, cabe indicar que se ha estudiado que ambas condiciones producidas por metformina –diarrea y acidosis láctica- pueden estar relacionadas. Una ingesta oral reducida junto a la deshidratación secundaria debida a la diarrea puede resultar en un fallo renal agudo que precipita la aparición de MALA (434).

Sulfonilureas e hipoglucemia

Según nuestros resultados, los casos de hipoglucemia por sulfonilureas en monoterapia se asocian fundamentalmente al uso de glibenclamida, y en menor medida al de glimepirida. A pesar de ello, los casos en monoterapia -respecto al total de casos en monoterapia y politerapia- son inferiores para glibenclamida (34,5%) que para glimepirida (42,8%); en cambio, esta última parece ser más segura en caso de combinaciones con otros AHOs o insulina.

Es conocido que glibenclamida tiene un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemias. Otras sulfonilureas de segunda generación, como gliclazida y glimepirida, podrían ser más útiles en ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves –demostrado en comparaciones de glimepirida y glibenclamida (116)-; y además, al ser de toma única diaria, puede ayudar a mejorar el cumplimiento terapéutico (295). En cambio, otros autores consideran que los efectos secundarios entre las diferentes sulfonilureas son similares, y que cuanto más larga es la duración de acción más prolongado será un episodio hipoglucémico en caso de producirse, por lo que consideran prudente recurrir a sulfonilureas de acción corta -glibenclamida- en pacientes ancianos con hábitos dietéticos irregulares (435).

En nuestro estudio, observamos que Galicia es la única C.A. con más reacciones adversas por sulfonilureas que por biguanidas (demostrando una posible infratilización de metformina), siendo DAONIL 5mg 30 comprimidos la especialidad notificada como sospechosa más frecuentemente. Galicia también se caracteriza por ser la tercera C.A. en número de notificaciones de RA_{ADB} durante el periodo de estudio (154 casos), y los pacientes diabéticos de esta C.A. que sufren RAs tienen entre 65-74 años, la mayoría son mujeres y suelen presentar hipoglucemias no graves. Nuestros resultados se confirman con estudios realizados en Galicia donde se concluye que se

utiliza más glibenclamida que glimepirida en pacientes pensionistas que no pensionistas y que su uso no se ajusta a las recomendaciones de las guías terapéuticas disponibles (295).

Estas mismas características diferenciadoras también se observan en el **perfil 2.2**, donde se observan reacciones no graves, mayoritariamente en mujeres, en edades de 75 o más años, durante la segunda mitad del periodo, y -concordando con los datos anteriores- más de la mitad de los casos ocurren en Galicia.

También hemos observado en el País Vasco un mayor número de reacciones adversas de hipoglucemia, a la vez que una mayoría de RAs producidas por sulfonilureas, pero no estrictamente por glibenclamida. Esto último coincide con los datos de descenso de uso de este principio activo a lo largo del periodo, presentes tanto en nuestro estudio como en otros consultados (110). Aun así estimamos que glibenclamida podría seguir siendo responsable de estas hipoglucemias ya que el resto de sulfonilureas de primera generación como clorpropamida o tolbutamida, también tendentes a producir estos episodios, presentan un uso residual.

Respecto a glimepirida -incluida en 1997-, sólo parece adoptarse la evidencia de su uso preferente en ancianos frente al uso de glibenclamida por menor riesgo de hipoglucemia -conocida desde 2001 (116)- tras las recomendaciones de NICE de 2002 (294). Aun así, según recogen algunos estudios, en algunas guías españolas posteriores aún se recomienda el uso de glibenclamida como fármaco de primera elección en pacientes con normopeso con glucemia no controlada por medidas no farmacológicas (296).

En nuestros resultados no se recoge ningún caso de RA con gliclazida como fármaco sospechoso cuando su uso medio ha sido de un 9% del total de AHOs. Esthe

hecho viene apoyado por los resultados del estudio ADVANCE que revelan que el uso de gliclazida de liberación retardada es la opción más segura dentro del tratamiento con sulfonilureas (316, 317).

Rosiglitazona y anemia

Aunque la aparición de anemia suele ir más asociada al uso combinado de rosiglitazona y metformina, en nuestro estudio observamos una frecuencia destacable de casos en monoterapia con rosiglitazona que presentan anemia. De hecho, el 58% de los casos en los que se presenta dicha relación rosiglitazona-anemia se producen en monoterapia (12 casos; con riesgo relativo superior a 2, FDR<0,05).

Esta RA hematológica se considera frecuente (1,9%), con disminución del hematocrito alrededor de un 3,3% y descensos de hemoglobina de 1 g/dL. Su aparición se produce en los tres primeros meses de tratamiento o al aumentar la dosis de rosiglitazona. Se suele asociar a hemodilución (30) y no suele reportar gravedad ni consecuencias clínicas (436). Existen estudios en los que también se ha asociado el tratamiento con rosiglitazona con una reducción de los niveles de hemoglobina dosis-dependiente (437).

En otros estudios se recalca la asociación entre la anemia y el aumento del riesgo de complicaciones diabéticas -incluyendo nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedad macrovascular-; por lo que consideran que esta RA puede ser significativa en la determinación de la evolución tras un fallo cardíaco y del daño orgánico inducido por hipoxia en casos de diabetes. El fallo renal en la síntesis de eritropoyetina parece un factor fundamental en su aparición (438).

Para la prevención de esta RA se recomienda un control óptimo, tanto metabólico como de presión arterial. Además la detección de anemia puede utilizarse

para identificar a pacientes con diabetes que tengan mayor riesgo de sufrir resultados clínicos adversos según los estudios consultados (438).

INSULINAS EN POLITERAPIA

Existe una baja frecuencia de coincidencias entre los principios activos más sospechosos. Esto se debe, en parte, a que el grupo de notificaciones en las que aparece insulina en politerapia -bien con otro tipo de insulina o bien con otros fármacos no antidiabéticos- es el segundo menos numeroso. Aun así, destacan la relación detemir-aspart y, en especial, la relación glargina-shock hipoglucémico contrastando con la mayor frecuencia de glargina-hiperglucemia observada en monoterapia.

Insulinas rápidas combinadas con insulinas intermedias/prolongadas: hipoglucemias e hiperglucemias

Se observa una relación de insulinas intermedias o prolongadas con insulinas rápidas, siempre con un análogo implicado en esa asociación. El **perfil 3.1** sería el más ajustado a esta situación, con insulina glargina como principal análogo de acción prolongada sospechoso, y en el que se producen RAs en personas jóvenes o adultas. Los otros dos perfiles no se adaptan a esta descripción ya que se caracterizan por presentar sólo un principio activo sospechoso en la mayor parte de los casos.

Por otro lado, estas combinaciones de insulinas rápidas-prolongadas que destacamos coinciden con nuestra observación preliminar en el apartado de 'Fármacos notificados' de una mayor presencia de notificaciones de insulinas de acción rápida y de acción prolongada en combinación con al menos otro principio activo.

Tras considerar los resultados del gráfico de red y de los perfiles de insulina en politerapia, podemos concluir que ese segundo principio activo que comentábamos suele ser, frecuentemente, otra insulina. Creemos que esta mayor notificación en la que se implican insulinas de acción prolongada y rápida se debe a la implementación de las recomendaciones de su uso combinado en tratamientos intensivos (32, 51), al haber demostrado estos últimos mejoras en el control glucémico (212, 282), y observándose tanto en pacientes con DM1 como con DM2 (11, 52).

Este estricto control puede llevar a la aparición de episodios de descompensación glucémica con su consiguiente riesgo. De hecho, hemos observado en nuestros resultados que, entre los casos mortales, los dos únicos en los que estaban implicadas insulinas presentan asociación de insulina rápida (aspart) con insulinas bifásicas (lispro+lispro protamina) y/o prolongadas (glargina o detemir). En un caso se produce coma diabético y en el otro se producen malformaciones congénitas.

Por otro lado, algunos autores han estudiado la tendencia a usar la mezcla de insulina aspart con insulina detemir en la misma jeringa como régimen habitual para minimizar el número de inyecciones diarias -especialmente en niños con DM1- que va en contra de las advertencias del laboratorio fabricante. Sus resultados constatan que tal práctica produce un efecto adverso debido al descenso acusado del pico de acción de la insulina aspart y a la prolongación de su duración de acción frente a la administración separada de aspart y detemir (439).

Debemos puntualizar que, en nuestro país durante el periodo de estudio, no existen presentaciones en vial para insulina detemir, pero sí para insulina glargina. En la ficha técnica de glargina se indica que no se puede mezclar con otra insulina o diluirse ya que puede cambiar su tiempo/perfil de acción y la mezcla puede precipitar

(440), mientras que en la ficha técnica de aspart (vial) se indica que sólo puede mezclarse con insulina NPH (441).

En nuestra base de datos no aparece ningún caso en el que se administre insulina aspart e insulina de acción prolongada ambas en viales por lo que esta práctica no parece muy extendida en España. Aun así debería estudiarse si la administración al mismo tiempo y en una zona cercana de ambas insulinas –aunque no sea en la misma jeringa- puede alterar el perfil farmacodinámico de la insulina de acción rápida pudiendo generar hiperglucemias.

Así por ejemplo, en el **perfil 3.1**, además de las reacciones en la zona de inyección características de las insulinas prolongadas se detecta hiperglucemia. Este perfil también se caracteriza por presentar casos graves (el 5,1% son mortales).

El **perfil 3.2** es poco frecuente, se da mayoritariamente en hombres -tanto jóvenes como adultos- en tratamiento con insulina regular+isofánica o detemir, y se dan casos graves aunque la mayoría no mortales. Lo llamativo es la presencia de insulinas, vitaminas y agentes modificadores de los lípidos como fármacos no sospechosos. Respecto a los dos últimos, no hemos encontrado ninguna interacción conocida. Los casos de hiperglucemia los creemos asociados al uso de insulina regular+isofánica o detemir para cubrir las necesidades de insulina durante la noche con posibilidad de producirse hiperglucemias matutinas (ver Apartado ‘Análogos de insulinas e hiperglucemia’).

Respecto al **perfil 3.3** hay que destacar que se produce en pacientes de mayor edad en la que está implicada glargina como único fármaco sospechoso, siendo la mitad de los casos graves y mortales. Es contradictorio que entre los fármacos considerados no sospechosos se encuentren otras insulinas, cuando la RA más frecuentemente observada en este perfil es la hipoglucemia, por lo que creemos que

debía haberse tenido en cuenta en la notificación. Esto explicaría por qué en la red de enlaces destaca la relación glargina-shock hipoglucémico, cuando en monoterapia glargina se relaciona más frecuentemente con hiperglucemia.

En este perfil también observamos casos que concuerdan con RAs de tipo alérgico inherentes a la utilización de insulina, como son la formación de anticuerpos anti-insulina que producen una disminución del efecto farmacológico y de la respuesta terapéutica (30, 440).

Combinaciones de análogos de lispro

También queremos resaltar los casos en los que se observa asociación entre insulina lispro con insulinas intermedias (isofánica) o bifásicas (lispro+lispro protamina). Según su ficha técnica, la insulina de acción rápida lispro sólo está autorizada para su uso en combinación con insulina de acción prolongada o sulfonilureas (442). Es por ello que pensamos en la existencia de un uso combinado incorrecto con este análogo de acción rápida.

Insulina, irbesartán e hidroclorotiazida

Respecto a la asociación entre irbesartán e hidroclorotiazida observada en determinados casos donde también se utiliza insulina, hemos descubierto que tal asociación se debe a una codificación confusa. En la base de datos original, siempre que aparecen irbesartán e hidroclorotiazida lo hacen porque el paciente toma una combinación a dosis fija (código C02F2), a pesar de ello, se codifican por separado. Al realizar la actualización de los códigos ATC observamos que no existe un código concreto para esta combinación -en el índice ATC/DDD 2011 (122, 132) la única posibilidad de nombrar correctamente este tipo de formulación sería asignándole el código de 'Irbesartán y diuréticos C09DA04' en el que no se especifica el diurético de

la combinación-. Es por ello que, al igual que en la base de datos original, también adjudicamos un código a cada principio activo por separado, motivo por el que aparecen relacionados en la red de enlaces. Este es un ejemplo de la relevancia que pueden tener algunos defectos en la notificación a tener en cuenta en estudios posteriores.

A pesar de lo comentado, y dado que la combinación de insulina e hidroclorotiazida (combinada o no con irbesartán) existe en la base de datos, queremos hacer hincapié en la posible inhibición del efecto hipoglucemiante de la insulina en presencia de diuréticos tiazídicos, interacción ampliamente conocida (30). En nuestros datos no hemos observado ninguna RA hipoglucémica en presencia de insulina e hidroclorotiazida.

AHOs EN POLITERAPIA

Hemos observado pocos casos en los que coincidan las asociaciones de principios activos independientemente de la posición de sospecha que ocupe el AHO, es decir, en los que coincidan combinaciones del perfil 4 y del perfil 5.

El **PERFIL 4** se caracteriza por presentar AHOs notificados en primera posición de sospecha (como establecimos por defecto) y donde los principios activos notificados en segunda posición también han resultado ser AHOs en su mayoría, situándose por delante de otros fármacos no antidiabéticos. Es llamativa la aparición de la relación metformina-hipoglucemia y metformina-acidosis, no observadas en monoterapia.

A continuación comentamos las relaciones más relevantes observadas en este perfil 4:

Metformina y sulfonilureas

Es conocido que la acción antihiper glucemiante de metformina presenta efecto sinérgico con las sulfonilureas, de hecho está indicada su combinación en adultos. Esta sinergia puede desencadenar fenómenos de hipoglucemia que la metformina por sí sola no suele producir (30). El **perfil 4.1** es el único que presenta como sospechoso de RA el uso concomitante de metformina y sulfonilureas; y se caracteriza por producir casos no graves, mayoritariamente en mujeres, y en edades entre los 65 y 74 años. Es especialmente interesante el alto porcentaje de casos observados en Galicia, concordando con el ya comentado mayor uso de glibenclamida en monoterapia en esta C.A. -perfil 2.2-, y con los resultados del análisis de utilización del presente trabajo.

Adicionalmente, hemos observado una mayor relación entre metformina y glibenclamida (20 registros) que entre metformina y glimepirida (4 registros). Nuestros resultados concuerdan con estudios en los que las combinaciones de glimepirida o gliclazida con metformina presentan menor riesgo (en concreto, menor mortalidad) que la combinación de glibenclamida con metformina (443); y con otros que demuestran que la combinación –en este caso a dosis fija- de glimepirida+metformina es más eficaz que glibenclamida+metformina en la consecución de los objetivos glucémicos, al reducir el número de episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (444).

Estas combinaciones de sulfonilureas y metformina han sido ampliamente recomendadas (56, 68, 69, 328, 328) y aplicadas en el tratamiento antidiabético en España (31, 44, 46), aunque en nuestro país sólo se presentan en formulaciones separadas. Teniendo en cuenta el impulso actual de las formulaciones de combinaciones a dosis fijas -debido a la simplificación de la dosificación y posible

mejora del cumplimiento terapéutico-, creemos que la combinación metformina+glipepirida podría ser una opción terapéutica interesante.

Según nuestros resultados, el número de notificaciones correspondientes a terapia combinada de sulfonilureas y metformina es bajo (117 casos) comparado con las notificaciones respectivas de estos fármacos en monoterapia.

Esto contrasta con algunos estudios que valoran la terapia combinada de sulfonilureas y metformina como la más ampliamente utilizada (más del 67% de los usuarios de AHOs a nivel internacional), debido a una aplicación de metformina como fármaco suplementario en tratamientos con sulfonilureas u otros AHOs (279), por lo que, en estos casos, cabría esperar una mayor proporción de RAs.

También es importante destacar que, en el 84% de los casos de nuestro estudio donde se notifican metformina y sulfonilureas, también aparecen notificados otros principios activos. De hecho, entre los casos mortales, hemos observado con mayor frecuencia combinaciones de metformina con sulfonilureas y con otros AHOs (3 casos), que combinación de los dos primeros exclusivamente (1 caso).

A propósito del único caso mortal donde los únicos fármacos implicados son metformina y glibenclamida (caso nº 25), observamos que sólo se considera sospechoso al fármaco metformina cuando ninguna de las RAs registradas es específica de este principio activo (el caso presenta acidosis metabólica, anuria, hipoglucemia, hipotensión y malestar general; sin presencia de acidosis láctica). Ambos tratamientos (metformina y glibenclamida) fueron concomitantes, por lo que la hipoglucemia generada podría asociarse más a dicho uso combinado que al efecto de metformina por sí sola (30). Por tanto, creemos recomendable que en casos con desenlace mortal, todos aquellos medicamentos concomitantes con posibilidad de

producir alguna de las RAs notificadas sean considerados sospechosos o, en su defecto, sospechosos por interacción.

En términos generales, y aun teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia asociado a las sulfonilureas y su efecto sinérgico con metformina, creemos que el uso combinado de ambos fármacos ha tenido buenos resultados durante los años de estudio en lo referido a seguridad (sólo 19 casos donde aparece la combinación de sulfonilurea y metformina sin ningún otro fármaco). En cambio, en el resto de notificaciones con sulfonilureas, AHOs y terceros principios activos, el riesgo de sufrir RA parece estar más asociado a dicha combinación con terceros que a RAs específicas de los principios activos. Por lo tanto, las politerapias de más de dos AHOs parecen presentar mayores riesgos de seguridad en detrimento de su potencial utilidad sinérgica para la consecución de un buen control glucémico.

Metformina y acidosis

La presencia en nuestro estudio de acidosis (diferente de acidosis láctica) como RA relacionada con metformina en casos de politerapia –cuando no se ha observado en monoterapia-, lleva a pensar en la influencia del resto de medicación en su aparición. De hecho, existen estudios recientes sobre casos de acidosis inducida por metformina debida a RAs de otros fármacos (445). Sería interesante que, en estos casos, se registrase si ha habido RAs previas y, si así fuese, notificar los fármacos implicados como sospechosos por interacción, lo que facilitaría el estudio de señales.

Glitazonas y metformina

Hemos observado el mismo número de relaciones entre rosiglitazona y metformina que entre pioglitazona y metformina, en las notificaciones donde estos

fármacos se consideraban sospechosos y se administran en formulaciones independientes.

A este respecto, según resultados preliminares, tampoco hemos observado diferencias significativas entre la notificación de glitazonas combinadas con metformina en formulaciones separadas y la de glitazonas sin combinar con metformina.

En cambio, considerando las notificaciones con glitazonas+metformina a dosis fijas (un 51% del total de casos con glitazonas), existe una mayor frecuencia de la combinación con rosiglitazona (94%) que con pioglitazona (6%).

Si consideramos tanto la administración por separado como la combinación a dosis fija, observamos mayor frecuencia de notificación en mujeres entre los tratados con rosiglitazona y metformina (tanto por separado o combinados a dosis fija), y mayor frecuencia en hombres para pioglitazona y metformina. Esto último concuerda con algunos estudios en los que se indica que los hombres tienen más probabilidad de ser tratados con glitazonas que las mujeres (446).

Para el resto de combinaciones a dosis fijas de glitazonas, sólo se observan ligeras diferencias en la aparición de RAs según el género para los hombres tratados con rosiglitazona+glimepirida.

Respecto al uso combinado de glitazonas y otros fármacos, observamos mayor frecuencia de tratamiento con estatinas entre los que toman glitazonas y mayor frecuencia de tratamiento con IECAs entre los que toman AHOs diferentes a glitazonas. Estos resultados difieren en parte con estudios donde se indica que los pacientes en tratamiento con glitazonas tienen más probabilidad de estar tratándose con medicamentos cardioprotectores, -tanto estatinas como IECAs- que en cualquier

otro grupo de pacientes en tratamiento con AHOs, aunque puntualizan que las diferencias se limitan a fármacos recomendados como prevención primaria en la mayoría de diabéticos, mientras que la prescripción de otros medicamentos cardioprotectores es similar a otros diabéticos- (446).

Es llamativo que en alrededor de un 75% de las notificaciones en las que aparecen combinadas glitazonas, estatinas y/o IECAs, los pacientes estaban siendo tratados con combinaciones a dosis fijas de glitazonas y metformina. Esto nos lleva a plantearnos si el uso de combinaciones a dosis fijas favorece el aumento del número de fármacos en politerapia, y si esto tiene implicaciones en la seguridad del tratamiento, ya que la administración por separado de una glitazona y metformina ha sido más segura.

Metformina y fármacos del Sistema Nervioso

El **perfil 4.2.** se observa mayoritariamente en mujeres, y en la edad adulta (entre los 55 y 64 años), siendo el fármaco sospechoso metformina. Llama la atención la presencia de fármacos del Sistema Nervioso, aunque aparezcan como no sospechosos. Algunos de ellos pertenecen al subgrupo de ansiolíticos (N05B) y al de hipnóticos y sedantes (N05C). Esta observación coincide con nuestros resultados de una mayor proporción de notificaciones de ansiolíticos y antidepresivos en mujeres que en hombres ya comentados anteriormente (ver Apartado Fármacos utilizados por pacientes con RAADB vs. Fármacos utilizados por pacientes diabéticos).

A su vez, algunos autores también han observado un mayor consumo de antidepresivos y ansiolíticos en mujeres diabéticas, que junto a una mayor utilización de AINEs y otros analgésicos, podría sugerir que las mujeres diabéticas tienen peor

calidad de vida (295, 447). De hecho, en general las mujeres declaran tener peor estado de salud que los hombres (448).

Metformina y fármacos del Sistema Cardiovascular

El **perfil 4.3** se caracteriza por la combinación de metformina con fármacos no sospechosos. Puede presentar combinación bien con pocos fármacos en la mayoría de los casos, bien con muchos fármacos en algunos casos aislados. Entre estos fármacos no sospechosos, los del Sistema Cardiovascular se presentan con frecuencia. A pesar de la politerapia existente en este perfil, las RAs son mayoritariamente gastrointestinales, no revisten gravedad y no están asociadas con trastornos del metabolismo o alteraciones cardiovasculares. Creemos que el hecho de darse este perfil fundamentalmente en mujeres, y entre los 65 y 74 años, puede influir en la reducida presencia de RAs cardiovasculares debido a que este grupo de pacientes presenta menores factores de riesgo asociados que los hombres. Así, por ejemplo, se sabe que uno de los factores de riesgo cardiovascular como es el tabaquismo es menor en mujeres de edad avanzada con DM2 (301).

Respecto a las diferencias entre géneros, según cifras oficiales de la ENS (448), el sobrepeso y la obesidad en España es mayor en hombres que en mujeres; y también es conocido que la obesidad en pacientes diabéticos se relaciona con mayor aparición de complicaciones macrovasculares, peor control metabólico y peor cumplimiento del tratamiento (449). A su vez, las mujeres refieren más controles preventivos frente a factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia que los hombres (448).

Glibenclamida y enalapril

Según nuestros resultados, habría 19 casos donde aparecen relacionados glibenclamida y enalapril presentándose hipoglucemia en 4 de ellos -dos casos son graves aunque ninguno es mortal-. Es llamativo que en algunos de estos casos de hipoglucemia se considera enalapril como fármaco sospechoso por interacción y en otros como no sospechoso cuando se conoce que la asociación entre sulfamidas hipoglucemiantes e IECAs en un paciente diabético puede producir, excepcionalmente, hipoglucemia. Es una RA que también puede presentarse con otros IECAs -como captopril-, y con otros hipoglucemiantes -como la sulfonilurea gliclazida o la propia insulina (450). También se sabe que este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (451).

Creemos que en la ficha técnica de glibenclamida (452), además de la indicación general sobre su interacción con inhibidores de la ECA, debería indicarse que se ha observado con enalapril y captopril.

Glibenclamida y acarbosa

Sólo hemos encontrado un caso con hipoglucemia en el que estaban implicadas glibenclamida y acarbosa exclusivamente.

Aunque la acarbosa posee un efecto antihiperoglucemiante, sin ser hipoglucemiante por sí misma, en pacientes tratados con otros AHOs o insulina pueden producirse casos de shock hipoglucémico (450). El conocimiento de dicha interacción entre ambos principios activos es reciente (452, 453), y creemos que esto ha evitado un mayor uso combinado de ambos principios activos, influyendo positivamente en una mejora del perfil de seguridad. También consideramos que la referencia a esta asociación en la ficha técnica de glibenclamida podría ser más

explícita en relación a las instrucciones para el restablecimiento de la glucemia al indicar la ‘toma de glucosa’ en vez de ‘preferiblemente en forma de glucosa’; o bien especificar que se debe utilizar sólo glucosa si el paciente usa acarbosa como tratamiento concomitantemente.

El **PERFIL 5** se caracteriza por presentar combinaciones de un número elevado de fármacos sospechosos, siendo entre ellos casi una constante la presencia de fármacos del Sistema Cardiovascular combinados con diferentes AHOs. Como caso llamativo destaca la relación metformina-rivastigmina en la que se produce náuseas y pirexia.

El **perfil 5.1** se caracteriza por presentar -tanto en hombres como mujeres- fundamentalmente trastornos de la piel y del tejido subcutáneo no graves. En cambio, en el **perfil 5.2**, se observan RAs graves que ocurren mayoritariamente en hombres y que afectan al metabolismo y la nutrición, al sistema sanguíneo y linfático, y al sistema respiratorio y torácico. El **perfil 5.3** se desmarca de los anteriores por presentar menos fármacos sospechosos y ser predominante en mujeres. En este último perfil se registran RAs graves no mortales debidas a trastornos del metabolismo y la nutrición y trastornos gastrointestinales.

A continuación comentamos las relaciones más relevantes observadas en este perfil 5:

Antihipertensivos y metformina

Hemos observado en nuestros resultados que, dentro de los tratamientos antihipertensores que más relacionados están con metformina, se encuentran los

principios activos **enalapril** (IECA) y **valsartán** (ARA-II) pertenecientes los dos a fármacos del Sistema Cardiovascular.

Ambos son agentes que ejercen su acción antihipertensora actuando en el sistema renina-angiotensina. Debido a que la metformina se elimina vía renal, en su ficha técnica se indica que debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que la función renal pueda estar afectada como puede ser al iniciarse un tratamiento antihipertensor, diurético o con AINEs (432). En caso de llegar a una situación de insuficiencia renal podría producirse una acumulación plasmática, dando lugar a acidosis láctica (208). Es por ello que se recomienda estimar el aclaramiento de creatinina antes de iniciarse el tratamiento con metformina y regularmente desde su inicio (1 vez al año en pacientes con función renal normal, de 2 a 4 veces en pacientes con aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada) (432). También se recomienda no administrar metformina en pacientes con niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl en hombres o 1,4 mg/dl en mujeres (208).

Nuestros resultados demuestran la presencia de metformina y enalapril y/o valsartán (entre otros principios activos notificados) en 47 casos de los que en 5 de ellos aparecen ambos fármacos como sospechosos, y en 3 de ellos se presentan como RA insuficiencia renal (IR) -2 de ellos con resultado de muerte por acidosis e insuficiencia renal por lo que concuerda con las características indicadas anteriormente-. Debido a que el porcentaje de aparición de IR no es muy elevado (6%), creemos que las recomendaciones sobre el uso combinado de metformina y antihipertensivos parecen aplicarse. A su vez, si la IR se ha notificado como RA significa que no era una condición preexistente en el paciente, por lo que generaría sospecha sobre el tratamiento farmacológico, y como tal debería aparecer en la

bibliografía. En los tres casos donde aparece IR el antihipertensivo implicado es enalapril.

Teniendo en cuenta la elevada proporción de mortalidad entre los casos que desarrollaron IR (preexistente o por RA), consideramos oportuno que se incluyese información al respecto en el apartado de reacciones adversas de las ficha técnicas de formulaciones con metformina –además de la existente en advertencias y precauciones- (432) a semejanza de como aparece en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (208), y que se valore el estudio de la potencialidad de generar IR por tratamiento con metformina y antihipertensivos en pacientes sin IR preexistente.

Rivastigmina y metformina

Una relación relevante es la existente entre metformina y **rivastigmina** (fármaco antidecencia), y estas, a su vez, con RAs de náuseas y pirexia. Esta combinación de fármacos aparece en tres casos, de los cuales 2 tienen desenlace mortal. En estos casos mortales ambos principios activos, junto con otros notificados secundariamente, son considerados fármacos sospechosos.

No hemos encontrado ninguna referencia respecto a la relación entre metformina y rivastigmina (208). Debido a la gravedad de los casos en los que aparece, consideramos que sería interesante estudiar esta posible interacción o RA, en pacientes diabéticos de edad avanzada. Este hecho puede adquirir aún más relevancia con el tiempo debido a que los pacientes diabéticos alcanzan cada vez edades más avanzadas en las que, a su vez, existe mayor incidencia de casos de Alzheimer y Parkinson que podrían verse afectados por su medicación con rivastigmina.

Creemos importante indicar que, en los dos casos mortales con metformina-rivastigmina (nº 11 y nº 13), se ha observado como RAs malestar general, náuseas y pirexia, que podría utilizarse como sintomatología que precisara sobreseguimiento. Las tres RAs notificadas aparecen en la ficha técnica de rivastigmina (454); en el caso de metformina sólo las náuseas. Aun así, las náuseas y los vómitos son RAs frecuentes observadas con rivastigmina y con metformina, especialmente durante la fase de adaptación al tratamiento. Creemos que puede haber un efecto sinérgico por parte de ambos fármacos en la aparición de estas RAs, las cuales podrían desencadenar estados de deshidratación aguda, situación que puede aumentar, a su vez, el riesgo de sufrir acidosis láctica (430). Hay que indicar que en ambos casos mortales también hubo uso concomitante de fármacos derivados de dihidropiridina (bloqueantes de canales de calcio con efectos cardiovasculares) y estatinas sin especificarse el principio activo.

Acenocumarol y glibenclamida

En nuestros resultados obtenemos relación entre la sulfonilurea glibenclamida y acenocumarol -antagonista de vitamina K con acción antitrombótica-.

La interacción con riesgo de hipoglucemia entre sulfonilureas y anticoagulantes orales es conocida (30, 37, 44), pudiendo llegar eventualmente a coma hipoglucémico, cuando se producen administraciones concomitantes de algunos antagonistas de la vitamina K (dicumarol, acenocumarol, warfarina) con determinadas sulfonilureas (tolbutamida/clorpropamida, clorpropamida, y glibenclamida, respectivamente) (450). En caso de tener que usarlos combinados se recomienda vigilar los parámetros de coagulación (tiempo de protrombina –TP- y la International Normalized Ratio –INR-). En la ficha técnica de acenocumarol se indica que éste puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados sulfoniluréicos sin especificar ninguno; así como que

sulfonilureas -como tolbutamida o clorpropamida- pueden a su vez potenciar el efecto anticoagulante del acenocumarol (455). Otros autores consideran que las interacciones asociadas con anticoagulantes orales son generalizables a las indicadas para warfarina (424).

Concretamente, entre nuestros datos hay 13 casos con tratamiento de glibenclamida y acenocumarol, de los cuales sólo hay hipoglucemia en dos casos y donde el acenocumarol no se considera sospechoso. En cambio, en los 3 casos donde se identifican RAs hemorrágicas tanto acenocumarol como glibenclamida son considerados sospechosos por interacción.

Teniendo en cuenta que en algunas referencias se advierte de las interacciones cruzadas de determinadas sulfonilureas o anticoagulantes, mientras que en otras se hace la advertencia respecto al grupo al que pertenecen sin especificar principios activos, creemos conveniente que donde se presenten sulfonilureas y acenocumarol implicados en casos con hipoglucemias, el acenocumarol debería notificarse como sospechoso por interacción.

Antidiabéticos y terapia preventiva cardiovascular

Según las recomendaciones internacionales, en pacientes diabéticos que presentan hipertensión, es necesaria la politerapia de 2 o más agentes antihipertensivos (IECA/ARAII, diuréticos) (421). A su vez, en caso de que los pacientes diabéticos tengan más de cuarenta años o algún factor de riesgo (hipertensión, dislipemia, riesgo cardiovascular, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo), se recomienda el uso de estatinas y antiagregantes plaquetarios (421).

Hemos comprobado el número de trastornos cardiovasculares en pacientes con diferentes tipos de tratamiento en nuestros resultados. Hay 258 casos con tratamiento antihipertensivo (IECA o ARAII) de los que 13 presentan trastornos cardiovasculares. De los pacientes con tratamiento antihipertensivo, hay 82 con tratamiento hipolipemiante (estatinas) de los que 4 presentan trastornos cardiovasculares. De los pacientes con tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, 33 tienen tratamiento antiagregante de los que uno presenta trastorno (no cardíaco). Si además de tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante y antiagregante tienen tratamiento adicional de diuréticos, de los 9 casos ninguno presenta trastornos cardiovasculares.

Podemos concluir que, en pacientes diabéticos, un mayor control de factores de riesgo cardiovascular parece eficaz en la reducción de aparición de RAs cardiovasculares. A su vez, este enfoque preventivo (antidiabéticos + IECA/ARAII + estatinas + antiagregantes + diuréticos) obliga a una politerapia mínima de 4-5 agentes, que en contra de lo esperable, genera pocas RAs generalmente no graves.

Simvastatina, hepatitis colestásica y AHOs

Observamos 2 casos donde se relacionan simvastatina y hepatitis colestásica en notificaciones de AHOs en politerapia. Simvastatina está contraindicada en hepatopatía activa o elevaciones persistentes de transaminasas séricas (450); y la hepatitis aparece como RA rara en su ficha técnica (456), aunque no se hace referencia expresa a la tipología colestásica que aparece en nuestros resultados, ni a que existan interacciones con hipoglucemiantes orales.

Aun así, consideramos que un tratamiento concomitante antidiabético bien con riesgo de hepatitis reversible -como acarbosa (453) o metformina (432)-, bien con

riesgo de hepatitis y colestasis que puedan derivar en fallo hepático -como glibenclamida (452)- puede aumentar el riesgo de aparición o la gravedad de la hepatitis colestásica por simvastatina. De hecho, glibenclamida también aparece relacionada con hepatitis colestásica en la red de enlaces.

Fármacos no antidiabéticos y RAs en presencia de AHOs

Hemos observado correlación de hipoglucemia con gemfibrozilo y con levofloxacino, y de erupción eritematosa con irbesartán.

En el caso de gemfibrozilo, es conocido su riesgo de producir hipoglucemia si se combina con hipoglucemiantes (450) –como es el caso-; y en especial con repaglinida (242). En nuestros resultados no llega a especificarse si se produce por combinación con este último fármaco.

Respecto a levofloxacino, hay advertencias -al igual que ocurre con todas las quinolonas-, del riesgo de hipoglucemia en pacientes que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales -como glibenclamida- o insulina (450); y aparece recogida como RA en la ficha técnica de levofloxacino (457). En nuestros resultados estaría más relacionada con AHOs, sin predominar ninguno en concreto.

En el caso de irbesartán, no se registran reacciones cutáneas en la ficha técnica del fármaco para el 2009 (450) pero sí para el 2011 (458), aunque sólo se recoge como RA rara la erupción cutánea, no se indica eritematosa. Creemos que tratamientos concomitantes con riesgo de eritema –como repaglinida (459)– pueden influir en su aparición.

COMBINACIONES DE INSULINAS Y AHOS EN POLITERAPIA

Las asociaciones obtenidas presentan frecuencias muy bajas comparadas con los grupos analizados anteriormente, lo que significa que hay una gran variabilidad entre los casos. La única asociación de fármacos que aparece más de una vez es la de metformina y repaglinida, quedando notificada la insulina en posiciones de menor relevancia.

En este grupo de politerapia, a semejanza de los anteriores de Insulinas y AHOs considerados por separado, se repite el predominio de hipoglucemia en su asociación con glargina o con metformina, cuando, en monoterapia, glargina se asocia con más frecuencia a hiperglucemia, y metformina por sí sola no causa hipoglucemia. Se puede deducir que la influencia de otros fármacos concomitantes es la causa de dicha hipoglucemia, y que el hecho de que glargina o metformina no aparezcan relacionadas con principios activos concretos es signo de la variedad de tratamientos que pueden estar implicados.

En cambio, es destacable la relación entre pioglitazona y la RA vértigo, que aun siendo poco frecuente según se registra en su ficha técnica (460), es bastante específica de este principio activo.

En el **perfil 6.1**, metformina es el fármaco sospechoso aunque se presenta combinada con todo tipo de fármacos –insulinas, IECAs, antiagregantes- considerados no sospechosos, mientras que las RAs notificadas no son específicas de metformina.

La situación de variabilidad que comentábamos es especialmente observable en el **perfil 6.2**. Los fármacos sospechosos pueden ser insulina glargina o metformina o repaglinida, siendo el único perfil de todo el estudio donde las notificaciones agrupadas no presentan elementos comunes. Esto, en contra de ser una limitación del

método, nos permite conocer que el modelo agrupa en un perfil todos los casos que considera atípicos, por lo tanto son más fácilmente identificables en caso de que ese sea nuestro objetivo de estudio.

El **perfil 6.3**, es el único en el que se notifican insulinas y AHOs, y donde se considera más de un fármaco sospechoso. La insulina glargina destaca por ser el principal fármaco sospechoso, y la posibilidad de interacciones entre fármacos es elevada dada la variabilidad de combinaciones posibles entre antidiabéticos, analgésicos y antiinflamatorios, sedantes y anticoagulantes. A pesar de que los casos no fueron graves en su mayoría, consideramos especialmente la afectación del Sistema Nervioso.

A continuación comentamos las relaciones más relevantes observadas en este perfil 5:

Metformina, sulfonilurea e insulina

Resulta interesante que, en casos en los que se utiliza insulina, no se presenten metformina y sulfonilureas como los dos primeros fármacos sospechosos de RAs. Esto puede significar, por un lado, que el escalón de tratamiento basado en una terapia triple parece ser seguro; y contrasta con la frecuencia de casos con RAs donde la asociación metformina+sulfonilureas estaba presente sin utilizarse insulina, por lo que sería de esperar que hubiese más casos al añadir esta última al tratamiento.

Por otro lado, esto puede significar que este enfoque terapéutico (metformina + sulfonilurea + insulina nocturna) no es muy utilizado, a pesar de recogerse en todos los algoritmos de tratamiento recomendados, tanto nacionales (31, 44, 46), como internacionales (56, 68, 69, 71, 328, 328).

Si tomamos en conjunto las observaciones del perfil 6 -ausencia de RAs con uso asociado de metformina+sulfonilureas+insulina-, y las del perfil 4 -donde vemos más RAs asociadas a uso combinado de metformina y sulfonilureas o metformina y glitazonas-; y las contrastamos con los algoritmos de tratamiento indicados anteriormente, podemos deducir que en España se ha tendido más hacia una triple terapia con AHOs que a complementar el tratamiento de metformina o de metformina-sulfonilurea con la insulinización temprana. Este hecho se contrapone con la recomendación adicional al algoritmo de tratamiento de DM2 realizada por el consenso ADA/EASD -que se mantiene actualmente-, donde se indica que aunque se pueden usar tres AHOs, el inicio y la intensificación de la terapia con insulina es preferible en términos de efectividad y gasto (56).

Esta deducción sobre la ausencia de insulinización tardía, también se apoya en los pocos casos de RAs observados donde los fármacos sospechosos principales son metformina e insulina de acción prolongada glargina (1 caso), por lo que creemos que no era un tratamiento muy extendido. Lo mismo ocurriría con el tratamiento insulínico intensivo combinado con metformina (1 caso con uso de glulisina y metformina).

Metformina, repaglinida e insulina

Observamos notificaciones en las que se asocia metformina + repaglinida + insulina en el perfil 6 (insulinas+AHOs), mientras que en el perfil 4 (combinaciones de AHOs) no destacaba la asociación metformina-repaglinida.

Según las guías nacionales, en casos donde las sulfonilureas estén contraindicadas o si los pacientes realizan comidas irregulares puede sustituirse las sulfonilureas por glinidas (46). Estas últimas sólo son consideradas como una opción terapéutica según el consenso ADA/EASD en casos concretos debido a su menor

efectividad hipoglucemiante y su coste (56). Es probable que en estos casos en los que las sulfonilureas se descartan la opción de insulinización se considere antes.

Insulinas y glitazonas

En nuestros resultados, hemos observado tres casos de edema (dos de periférico y uno de angioedema) en los que están implicados como sospechosos **pioglitazona e insulina** (detemir, glargina o lispro-lispro protamina). La insulina detemir es la única que no se consideraba sospechosa.

Es conocido que, debido a que insulina y pioglitazona están asociados a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema y que esta situación puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca (428, 460).

Según la ficha técnica de pioglitazona, su uso requiere un seguimiento de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema; tanto en pacientes con al menos un factor de riesgo como en pacientes que combinen pioglitazona e insulina (460). Las mismas advertencias respecto al riesgo de insuficiencia cardíaca por dicho tratamiento combinado se recogen en la ficha técnica de detemir (428).

Algunos autores incluso consideran contraindicado el uso de pioglitazona en combinación con insulina en cualquier circunstancia tras ocurrir casos de fallo cardíaco en presencia de esta combinación (450).

Por otro lado, también observamos dos notificaciones de insuficiencia cardíaca en las que aparecen **rosiglitazona e insulina** (aspart-aspart protamina o glargina). Únicamente la insulina glargina se considera sospechosa por interacción -aunque en su ficha técnica sólo se recoge el riesgo de insuficiencia cardíaca con pioglitazona, no

con rosiglitazona (440)-; mientras que aspart-aspart protamina -con idénticas indicaciones (461)- no se considera sospechosa por interacción en nuestros datos.

Por todo lo anterior, creemos que los casos donde se notifica edema y los pacientes están tratados con glitazonas e insulina, éstas últimas deberían notificarse siempre como sospechosas o sospechosas por interacción, y que estos casos deberían sobreseguirse por su posible riesgo de insuficiencia cardiaca.

Glimepirida, acarbosa e insulina

Es llamativo que hay dos casos de hipoglucemia y asociación de glimepirida y acarbosa como fármacos sospechosos, y exclusivamente en uno de ellos se usa también insulina.

Sólo se advierte del riesgo hipoglucemiante de esta asociación en la ficha técnica de acarbosa (453) pero no en la de glimepirida explícitamente (462), a semejanza de lo que ya indicamos en el caso de glibenclamida y acarbosa (ver apartado 'Glibenclamida y otros fármacos').

Es conveniente hacer un inciso respecto a los resultados en casos de politerapia. Al ajustar el modelo a tres perfiles por grupo, cada perfil está constituido por un número elevado de casos, y las observaciones que se derivan de ellos son más inespecíficas que en los perfiles de monoterapia. Hemos comprobado que si se permite que el modelo adapte los datos a tantos perfiles como fuesen necesarios se obtienen resultados mucho más específicos aunque desproporcionadamente amplios para su tratamiento detallado en el presente trabajo.

6.5.4. Análisis de las señales positivas de notificaciones de RAs relacionadas con Antidiabéticos

SEÑALES POSITIVAS EN INSULINAS

Independientemente que la mayor parte de las señales positivas obtenidas para insulinas sean conocidas y estén asociadas a su mecanismo de acción, queremos resaltar algunas por ser interesantes, en especial las que presentaron riesgo relativo superior a 2 ($RR>2$) y fueron estadísticamente significativas ($FDR<0,05$).

Insulinas bifásicas e hiperglucemia

Es llamativo que las insulinas regular+isofánica y aspart+aspart protamina presentan casi la totalidad de las señales positivas con riesgo relativo elevado ($RR>2$, $FDR<0,05$), mientras que el análogo lispro-lispro protamina no presenta ninguna señal positiva.

Aunque en nuestro caso no hemos observado señal positiva de hipoglucemia con ninguna de las dos insulinas bifásicas, es conocido que el cambio de insulina regular+isofánica a insulina aspart+aspart protamina se considera seguro, especialmente debido a la reducción de episodios hipoglucémicos (117, 463).

En cambio, hemos observado mayor frecuencia de aparición de hiperglucemia con el análogo bifásico (9 casos) que con la insulina bifásica humana (5 casos).

En la ficha técnica de ambas insulinas se indica que el uso de dosis no adecuadas, la interacción con fármacos con actividad hiperglucemiante o la supresión del tratamiento, especialmente en pacientes con DM1, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética con potencial desenlace mortal (464) (461).

Debido a la frecuencia de casos y a su estimación como señal positiva de riesgo elevado, consideramos que la hiperglucemia debida a estas insulinas debería aparecer como RA en la bibliografía. Por nuestra parte, no hemos obtenido señales positivas de cetoacidosis diabética.

Adicionalmente, hemos observado que en todos los casos en los que se da hiperglucemia con el análogo aspart+aspart protamina, la especialidad implicada ha sido 'NOVOMIX 30 Flexpen 100UI/ml, suspensión inyectable en pluma precargada', aun sin ser la única disponible en varios años en los que se notifica.

Es destacable que la insulina regular+isofánica presenta riesgo moderado de alteraciones en el lugar de administración (prurito, urticaria) (464). Esta alergia local es frecuente (enrojecimiento, hinchazón, picor) aunque en la ficha técnica no se especifican las manifestaciones con términos MedDRA. Por su parte, el análogo aspart+aspart protamina destaca por presentar un marcado riesgo de respuesta terapéutica disminuida, y que no aparece recogido como trastorno general en la bibliografía (461).

Diferencia de señales entre insulinas de acción prolongada

Según nuestros resultados, **glargina** presenta los mayores riesgos asociados, principalmente, a trastornos del metabolismo y la nutrición como son hiperglucemia y respuesta terapéutica disminuida ($RR > 2$, $FDR < 0,05$); frente a hipoglucemia y reacciones en la zona de inyección con un riesgo más bajo. Estas dos últimas aparecen recogidas como RAs en su ficha técnica (440).

En nuestros datos se presentan 19 casos con hiperglucemia o respuesta terapéutica disminuida, de los cuales, sólo en 6 hay tratamiento combinado con fármacos no antidiabéticos.

Respecto a la aparición de episodios hiperglucémicos, existen advertencias de que pueden deberse, entre otros factores, a un cumplimiento deficiente del tratamiento o a una técnica de inyección inadecuada, o a interacción con fármacos de actividad hiperglucemiante (440). Por tanto, creemos que la aparición de esta señal positiva con glargina puede estar debida a una falta de educación diabetológica del paciente.

En cambio, en el caso de insulina **detemir**, se presenta mayor riesgo ($RR > 2$, $FDR < 0,05$) de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -como erupción eritematosa-; y de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración - como reacción o inflamación en la zona de inyección-, sin presentar ninguna señal por trastornos metabólicos. Las señales positivas con menor riesgo también se asocian al sistema de administración (edema y prurito).

Todas estas señales aparecen reflejadas como RAs en la bibliografía, aunque el prurito se encuadra dentro de las reacciones anafilácticas raras -pero potencialmente mortales- en vez de trastorno de la piel y el tejido subcutáneo (428). El edema puede ser signo de insuficiencia cardíaca, especialmente si se combina con pioglitazona.

Los anteriores resultados de menor riesgo de hipoglucemia con detemir que con glargina, contrastan con algunos estudios donde se ha obtenido un riesgo de hipoglucemia similar para ambas insulinas (66). En cambio coincidimos con otros donde, a pesar de existir un riesgo general de hipoglucemia comparable, el riesgo de sufrir hipoglucemia nocturna o grave es significativamente menor con detemir que con glargina (465).

A su vez, creemos que la especificación del tipo de erupción -por ejemplo, erupción eritematosa debida a detemir-, puede ser de utilidad para identificar una posible reacción adversa frente a otros tipos de erupción debidos a causas diferentes.

Insulina isofánica e hipoglucemia

Es la única insulina de acción intermedia que presenta señales positivas, destacando la hipoglucemia por su riesgo elevado ($RR>2$, $FDR<0,05$); y con menor riesgo, la reacción en la zona de inyección y el prurito.

Todas las señales obtenidas se recogen en su ficha técnica como RAs frecuentes (466), aunque las reacciones dermatológicas en la zona de inyección se englobarían dentro de lo que denominan alergia local, y que no permite muchas especificaciones. Creemos conveniente que en estas fichas se utilizasen términos MedDRA, ya que, estas reacciones locales pueden ser muy diversas y una correcta identificación puede facilitar detectar si son debidas a insulina o a otros factores -como agentes limpiadores de la piel o una mala técnica de inyección-.

Es destacable que todas las señales positivas de hipoglucemia por análogos de insulinas no superaron el $RR=2$, mientras que sí lo superó la insulina isofánica.

Esto coincide con los estudios que valoraron el menor riesgo hipoglucémico – fundamentalmente de hipoglucemias nocturnas y severas- como principal ventaja en la inclusión de análogos de insulina (36, 235). Concretamente una revisión que compara la insulina isofánica con análogos de acción prolongada (glargina y detemir), concluye que estos últimos parecen aportar mejor control glucémico que la insulina isofánica y sin aumentar el riesgo de hipoglucemia (467).

Insulina inhalada y señales positivas no registradas

A pesar de su corta comercialización, genera señales positivas con riesgo relativo moderado para trastornos metabólicos (hiperglucemia) y para trastornos de la piel y tejido subcutáneo (eritema).

En su ficha técnica, la hiperglucemia se recoge como posible efecto adverso y como error de dosificación (218). El eritema en cambio no aparece recogido por lo que sería una posible RA a tener en cuenta en una nueva comercialización de insulina inhalada. También hay que destacar que en nuestros resultados no hemos observado ninguna señal positiva de los frecuentes trastornos respiratorios registrados con este principio activo.

Análogos de insulina rápida

La insulina rápida humana no genera ninguna señal positiva, en cambio sí lo hacen sus análogos lispro y aspart aunque con riesgo relativo bajo ($RR > 1$, $FDR < 0,05$). Las señales obtenidas (hipoglucemia, hiperglucemia, respuesta terapéutica disminuida) están asociadas a trastornos del metabolismo derivados del uso de insulinas, y son conocidas (30).

Es llamativo que sólo aspart presenta señal positiva de hipoglucemia. Esto puede explicarse debido a que, aun teniendo un perfil farmacocinético y farmacodinámico muy similar, la insulina aspart tienen un comienzo de acción ligeramente más rápido (10-20 minutos) y mayor duración de acción (3-5 horas) que lispro (inicio a los 15 minutos, duración de 2-4 horas) (33, 35), por lo que el riesgo de hipoglucemia podría ser ligeramente superior para este análogo.

Insulina y pediatría

El cambio de concentración de insulina que se realizó en el año 2001, tenía como objetivo unificar internacionalmente la concentración de los viales de insulina para evitar diferencias de dosificación entre diferentes países para facilitar la administración a los pacientes diabéticos, especialmente a los que se tienen que desplazar entre países. Uno de los primeros problemas de su puesta en práctica se

dió en el caso de los niños diabéticos, ya que aun siendo una población poco numerosa, se creaba un problema de administración respecto al volumen de insulina a administrar –las dosis requeridas son inferiores a 5 UI-, y las jeringas a utilizar –las jeringas de 100 UI no permiten dosificar 0,5 UI con precisión-. Este problema se solventó con la aplicación de un protocolo con pautas para la correcta dilución y administración de la insulina con jeringas de 100UI de 0,3 ml o 0,5ml. Pero el uso de jeringas de insulina de 100UI de 1 ml suponía un grave error de administración (216).

Debido a esta circunstancia, hemos analizado nuestros resultados y observamos 10 casos de menores de 10 años tratados con insulina de los cuales 6 desarrollan trastornos metabólicos (hipoglucemia, hiperglucemia), aunque en ninguno consta un error de medicación o del procedimiento de uso de un medicamento, por lo que, en principio, no parece que este cambio de concentración haya afectado a la seguridad de los tratamientos insulínicos en niños.

Hiperglucemia vs. Hipoglucemia

Hemos observado que, en términos generales, hay más casos y señales positivas de hiperglucemia (40 casos, 5 señales) que de hipoglucemia (33 casos, 3 señales). Sólo hay mayor proporción de casos de hipoglucemias para las insulinas de acción intermedia, por lo que creemos que el cambio de insulina humana a análogos ha sido positivo en la reducción del riesgo de estos episodios, aunque ha aumentado el riesgo de hiperglucemias. Por ello, como hemos indicado anteriormente, creemos que las hipoglucemias deberían considerarse como RAs en la bibliografía, especialmente, de los análogos de insulina, y no como advertencia de uso.

También consideramos que los trastornos metabólicos más frecuentes observados en insulinas pueden estar asociados a una falta de ajuste de la dosis por parte del médico, o a un control y administración incorrecta por parte del paciente.

Debido a que no hemos observado señales positivas relativas a errores de medicación, creemos que las deficiencias se focalizan en un control inadecuado de la DM y una administración incorrecta de la medicación por parte de los pacientes.

Respecto a la administración incorrecta, aunque existen estudios que han demostrado un perfil de seguridad similar entre tratamientos con insulina administrada en pluma o en vial/jeringa (367), estimamos que el sistema de administración -o el cambio del mismo- ha podido influir. De hecho, el manejo correcto de los nuevos dispositivos de inyección, especialmente en la población anciana, puede haber generado problemas de medicación y efectos adversos.

SEÑALES DE AHOS

La toxicidad de los AHOS difiere ampliamente en sus manifestaciones clínicas, gravedad y tratamiento. A su vez, el uso de AHOS aumenta a la par que aumentan proporcionalmente los casos de reacciones adversas (430).

Algunas de las señales positivas más destacadas ya han sido analizadas previamente. En este apartado detallamos aquellas no comentadas con anterioridad.

Metformina

Metformina presenta tres señales positivas con riesgo relativo elevado ($RR > 2$, $FDR < 0,05$) como son acidosis láctica, diarrea y dispepsia.

Todas ellas aparecen en la literatura. La acidosis láctica es considerada como RA muy rara y la diarrea como muy frecuente, y ambas fueron tratadas extensamente en el apartado 'AHOS en monoterapia'. La dispepsia (trastorno gastrointestinal) y la disgeusia o sabor metálico (trastorno del sistema nervioso) se consideran RAs frecuentes (30, 432).

También pertenecientes a los trastornos gastrointestinales pero con un riesgo inferior ($RR > 2$, $FDR < 0,05$) obtenemos -en orden de importancia- señales positivas para: dolor abdominal, náuseas, vómitos y arcadas. Todas las RA digestivas producidas con metformina son dosis dependientes y suelen ser más frecuentes al comienzo del tratamiento, remitiendo con el paso del tiempo.

No hemos encontrado en la literatura sobre metformina ninguna referencia directa a la señal de malestar general entre los trastornos generales recogidos, ni tampoco a las señales de anorexia o acidosis (como alteración ácido-básica mixta, no como acidosis metabólica) entre trastornos del metabolismo y la nutrición. Consideramos que la forma de codificar los estados de los pacientes influye en la obtención de estas señales. Así por ejemplo, el malestar general puede asociarse a los trastornos gastrointestinales, la anorexia a la pérdida de apetito –como se observa en el Catálogo de Especialidades (30)- o la acidosis a la acidosis metabólica.

Aun así en el diccionario MedDRA, estas RAs aparecen diferenciadas y el número de notificaciones en las que se registran es destacado.

Metformina y acidosis/pancreatitis

Según nuestros resultados, 9 casos presentan acidosis, de los cuales 3 presentan también pancreatitis (en dos de ellos el único antidiabético implicado es metformina, y en el tercer caso metformina y glibenclamida), y 2 insuficiencia renal (con metformina, glibenclamida y otros fármacos presentes).

Durante el periodo de estudio se han descrito algunos casos de acidosis inducida por metformina debida a RAs de otros fármacos (445). En nuestro estudio, 6 de los 8 casos presentan politerapia. Esto explicaría la aparición de la relación metformina-acidosis en los perfiles de politerapia, no observada en monoterapia.

Por otro lado, en un estudio más reciente, se indica que metformina no sólo presenta riesgo de pancreatitis en casos de intoxicación con el fármaco o en pacientes con insuficiencia renal (donde está contraindicado su uso), sino que el tratamiento con metformina también aumenta el riesgo de acidosis y pancreatitis en pacientes con mutaciones de un gen que expresa un regulador transmembrana (CFTR) en las células del conducto pancreático (468). Metformina es capaz de inhibir este regulador mutado y reducir la secreción de bicarbonato en el flujo pancreático.

Metformina y anorexia

La anorexia y la pérdida de peso pueden ser graves y pueden poner en peligro la vida del paciente.

En nuestros resultados obtenemos 9 casos tratados con metformina que presentan anorexia, de los que 5 están tratados sólo con metformina y todos ellos tienen 65 o más años. Existen pocas referencias al respecto (469).

Según otros estudios, el efecto de la metformina en la pérdida de peso involuntaria en ancianos puede no ser tenido en cuenta por varias razones. Éstas pueden ser la falta de datos publicados, la estabilidad de la medicación durante años previos a la pérdida de peso y el imperceptible descenso en la función renal en pacientes ancianos que tienen poca masa muscular. Si este descenso en la función renal sólo se controla a través de creatinina plasmática, los valores obtenidos podrían ser aparentemente normales, mientras que se observaría el deterioro renal si se analizasen los niveles de aclaramiento de creatinina (470).

En España, parece haber una tendencia en la práctica clínica del médico general a confiar en las cifras de creatinina plasmática para medir la función renal cuando sus valores sólo se elevan si hay una importante pérdida de filtrado glomerular. Esta práctica se debe a la dificultad de medir el aclaramiento de creatinina,

especialmente si el paciente tiene que recoger la diuresis de 24 horas. Aun así los métodos indirectos de medida de aclaramiento de creatinina desarrollados han demostrado ser fiables (471), por lo que podían aplicarse más ampliamente.

Además si el paciente tiene sus niveles glucémicos estables, no es habitual que se reduzca la dosis al avanzar la edad. Por tanto, en estos pacientes que continúan con la misma dosis de metformina y cuya función renal se deteriora gradual y silenciosamente, el fármaco se va acumulando y la anorexia puede desarrollarse de forma insidiosa (470).

Hay que tener en cuenta que el efecto anorexígeno de metformina se produce a nivel central en el hipotálamo, a diferencia del efecto antihiper glucemiante por su acción en hígado y músculo esquelético. La anorexia por metformina puede considerarse parte de un síndrome de acidosis láctica inminente en pacientes con insuficiencia renal (470).

Tras lo comentado, y a pesar que en la ficha técnica de metformina se incide en la importancia de monitorizar el aclaramiento de creatinina por métodos indirectos, a lo largo del tiempo y en pacientes ancianos (432); esta misma ficha no advierte de la potencial aparición de anorexia por tratamiento con metformina en pacientes ancianos con poca masa muscular.

A su vez en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas se recomienda la monitorización de la función renal sin hacer hincapié en que sea por aclaramiento de creatinina, sólo según los niveles de creatinina plasmática. Tampoco hace referencia explícita en el apartado de precauciones de uso en ancianos al riesgo de anorexia en las condiciones comentadas, pero indica la posibilidad de reajustar la posología en ancianos según la funcionalidad renal (30).

Un aspecto que también creemos relevante en la población de edad más avanzada es la desnutrición, siendo esta circunstancia especialmente prevalente entre la población diabética. Esta situación contribuye, paradójicamente, a un aparente buen control glucémico, por lo que debería examinarse su presencia. En el caso de existir desnutrición se debería realizar una revisión de la dieta y de la terapia farmacológica, considerándose la posibilidad de reducir terapias farmacológicas innecesarias –según su perfil beneficio/riesgo- en esta población especial (472).

Sulfonilureas

Aunque ya se ha tratado esta asociación con anterioridad (ver Apartado ‘Sulfonilureas e hipoglucemia), queremos resaltar un hecho observado. Según nuestros datos el riesgo relativo en la aparición de hipoglucemia asociada las sulfonilureas glibenclamida y glimepirida es elevado ($RR > 2$, $FDR < 0,05$), aunque es más significativo para glibenclamida que para glimepirida.

Esta observación viene apoyada por numerosos estudios que revelan mayor riesgo de sufrir hipoglucemias con la administración de glibenclamida frente a glimepirida (116). A pesar de ello, se tratan por igual ambos principios activos en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, donde se indica la aparición de hipoglucemia intensa y prolongada al inicio de los tratamientos, y especialmente en pacientes ancianos, con insuficiencia hepática o renal o tratados con dosis altas de sulfonilureas u otros AHOs (30).

Las otras señales observadas en sulfonilureas parecen más específicas de principio activo como glibenclamida-trombocitopenia y glimepirida-enzimas hepáticos aumentados, aunque en la bibliografía se recogen estas RAs por igual para ambos principios activos (30, 452, 462).

La señal positiva observada para glimepirida-somnolencia no aparece recogida como RA *per se* para este principio activo (424, 462), sino como advertencia de uso al considerarse la somnolencia como un síntoma de hipoglucemia. En cambio, dicha somnolencia aparece recogida en la ficha técnica de glibenclamida dentro del apartado de RA (452). Consideramos que en todas las fichas técnicas de sulfonilureas debería indicarse -a semejanza de como aparece para glibenclamida-, el riesgo de hipoglucemia y los posibles síntomas.

Inhibidores de alfa-glucosidasa

Las señales obtenidas tanto para acarbosa como para miglitol aparecen recogidas como RAs en la bibliografía (30). Es destacable que, en nuestros datos, encontramos el mayor riesgo relativo para flatulencia con ambos principios activos ($RR > 2$, $FDR < 0,05$) y el menor para diarrea.

Según nuestros resultados, el dolor abdominal es más específico de miglitol, y de hecho se registra como RA muy frecuente para este principio activo (473). Por su parte, la aparición de hepatitis es más específica de acarbosa como se refleja en su ficha técnica (453); mientras que para miglitol sólo se hace referencia a trastornos hepatobiliares debido al aumento de las transaminasas, pero no se recoge hepatitis.

Acarbosa y hepatitis

La hepatitis por acarbosa es un efecto secundario escasamente descrito. Se cree que sus metabolitos podrían jugar un papel importante debido a su reducida absorción oral. En la actualidad, como se ha indicado anteriormente, la ficha técnica de acarbosa incluye la hepatitis entre las reacciones adversas identificadas tras su comercialización, con una frecuencia desconocida. También se recomienda realizar un control periódico de los enzimas hepáticos durante el primer año de tratamiento (474).

Se conoce que la mayoría de los casos publicados son de origen español y japonés, lo que lleva a pensar en alguna variabilidad genética específica de estas dos poblaciones en los enzimas hepáticos. De hecho, existen datos sobre la posibilidad de que la isoenzima CYP2E1 tenga algún tipo de implicación por su capacidad de producir radicales oxígeno reactivos potencialmente dañinos en las células hepáticas. Este enzima puede inducirse con el uso de acarbosa, se sobreexpresa en diabetes y aumenta su actividad en pacientes de 50 o más años (474). Esto último contrasta con las indicaciones de su ficha técnica donde no se considera necesario ningún ajuste de la dosis en función de la edad del paciente (453).

Estos tres factores (acarbosa, diabetes y edad superior a 50 años) se dan en los 7 casos presentes en nuestros resultados en los que se asocian acarbosa y hepatitis; y deberían ser tenidos en cuenta en la idoneidad o no de su prescripción. Aunque su uso, según el presente estudio, ha disminuido en estos años un 56%, la farmacovigilancia de los genéricos de acarbosa incluidos desde 2009 puede ser fundamental para esclarecer la afectación hepática con este principio activo.

Tiazolidindionas o glitazonas

En nuestro estudio, destacamos como señales positivas comunes a ambas glitazonas el edema (o edema periférico) con un mayor riesgo relativo; y la elevación de enzimas hepáticos y el aumento de peso, por lo general, con menor riesgo relativo.

El riesgo de edema es mayor en rosiglitazona, mientras que el de edema periférico en pioglitazona aunque ambos aparecen reflejados como RAs en la bibliografía (437, 460).

Algunos estudios revelan que el edema periférico parece aumentar el riesgo de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual (437, 460).

Las señales de afectación hepática observadas con tiazolidindionas presentan un riesgo menor al observado con acarbosa, y aparecen como RAs conocidas en la bibliografía (437, 460).

A pesar de que las tiazolidindionas presentan menor riesgo de reacciones adversas por sobredosis aguda, se conocen notificaciones de daño hepático con terapia crónica de rosiglitazona y pioglitazona y sus sobredosis se tratan con eliminación del agente y terapia de soporte (430).

Según nuestros resultados, el aumento de peso tiene mayor riesgo relativo para pioglitazona ($RR > 2$, $FDR < 0,05$) que para rosiglitazona ($RR > 1$, $FDR < 0,05$). Aunque en ambos casos se ha observado que este aumento es dosis dependiente y que puede ser síntoma de insuficiencia cardíaca, las causas de su aparición varían desde la acumulación de grasa o retención de fluidos con pioglitazona (460), hasta un mayor aumento si hay combinación insulina-rosiglitazona (437).

Respecto a las fracturas, en nuestros resultados hemos observado 6 casos -3 con rosiglitazona y 3 con pioglitazona-, y predominante en mujeres (5 casos), aunque no se ha llegado a generar señal positiva al respecto. Estas observaciones concuerdan con la nota de seguridad emitida en 2007 que advertía del incremento de riesgo de fractura en mujeres en tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona (248). A pesar de ello, la mayor parte de los casos se notifican en 2007 y 2008.

Glitazonas y riesgo cardiovascular

En nuestros resultados, rosiglitazona destaca por el riesgo relativo elevado de insuficiencia cardíaca y de anemia ($RR > 2$, $FDR < 0,05$).

La anemia se observa en monoterapia con rosiglitazona, y solo en politerapia con pioglitazona y metformina (437, 460).

Es conocido que las RAs notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con rosiglitazona están relacionadas con los fluidos dosis-dependientes, como son el edema y la anemia. Esta retención de líquidos puede exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (437). La asociación entre rosiglitazona y anemia ha sido tratada anteriormente con detalle (ver Apartado 'Rosiglitazona y anemia').

Rosiglitazona ha sido el principio activo objeto de más alertas de seguridad durante el periodo de estudio (39, 248-251), siendo las derivadas del riesgo cardiovascular (252-254) las que finalmente han producido la retirada de la comercialización tanto de su formulación individual como de su combinación a dosis fija con metformina o glimepirida (40, 255, 256).

Desde la industria farmacéutica se había sugerido que los estudios observacionales de seguridad de rosiglitazona podían presentar factores de confusión debido a que los pacientes tratados con este principio activo tenían edad o diabetes más avanzada, o diabetes mal controlada, y un umbral de riesgo de enfermedad cardiovascular superior a la población diabética general (475). Esta aserción iba en respuesta a los primeros resultados que demostraban mayor riesgo cardiovascular asociado a glitazonas. Posteriormente se ha demostrado que pacientes ancianos que comienzan a ser tratados con glitazonas tienen un perfil de riesgo cardiovascular comparable a otros pacientes diabéticos, incluyendo a aquellos tratados con otros AHOs, desarticulando el potencial sesgo sugerido. Tanto es así, que los pacientes tratados con glitazonas tienden a presentar una edad menos avanzada, menor comorbilidad, menor probabilidad de vivir institucionalizados, y tienen perfiles renales y cardiovasculares comparables a diabéticos que toman otros AHOs (446).

Centrándonos en la afección más grave entre nuestros resultados, hemos observado 7 casos de insuficiencia cardiaca debida a glitazonas (6 por rosiglitazona, 1 por pioglitazona). En 4 casos había tratamiento en monoterapia (3 con rosiglitazona y 1 con pioglitazona). En los otros tres casos hay politerapia con rosiglitazona combinada con otros antidiabéticos (insulina aspart+aspart protamina o insulina glargina y gliclazida o repaglinida), entre otros. De los antidiabéticos en combinación, sólo repaglinida se considera sospechoso e insulina glargina sospechosa por interacción.

Es llamativo que, aunque no se producen casos mortales, sólo se notificaron como graves los casos con rosiglitazona y no con pioglitazona. Consideramos que los casos donde se produzca insuficiencia cardiaca por pioglitazona deberían notificarse igualmente como graves. También queremos destacar que, según nuestros datos, rosiglitazona se notifica más en casos con metformina (47%); mientras que pioglitazona en casos sin metformina (70%).

Tras la retirada de rosiglitazona del mercado, parece más necesario tener datos de seguridad a largo plazo -especialmente sobre resultados cardiovasculares-, previos al uso generalizado de nuevos agentes hipoglucemiantes.

Riesgos relativos específicos de rosiglitazona o pioglitazona

Hemos obtenido algunas señales positivas específicas como son angioedema y astenia para rosiglitazona, así como artralgia, hematuria, mareo y mialgia para pioglitazona.

En concordancia con nuestros resultados, el angioedema sólo se recoge como RA específica para rosiglitazona (437). Por otro lado, la artralgia -por combinación con metformina-, la hematuria -por combinación con metformina, metformina+sulfonilurea

o insulina- y el mareo -por combinación son sulfonilureas- son RAs recogidas sólo para pioglitazona (460).

Tanto la astenia por rosiglitazona como la mialgia por pioglitazona son señales observadas en nuestro estudio que no aparecen recogidas en las respectivas fichas técnicas (437, 460), aunque sí en otras fuentes consultadas (30, 424). Consideramos, que al menos, en el caso de pioglitazona -al estar comercializada-, debería incluirse mialgia como RA en su ficha técnica.

Más recientemente, se ha comunicado asociación de pioglitazona con un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga (266). En nuestros resultados no hemos encontrado ninguna señal al respecto. Creemos probable que, tras la retirada de rosiglitazona, haya aumentado el uso de pioglitazona y, por tanto, el número y variedad de notificaciones derivadas del mismo.

Combinaciones de AHOs

Sólo hemos obtenido señales positivas para las combinaciones que presentan rosiglitazona. Tanto es así que la mayoría de las RAs son específicas de rosiglitazona (anemia, edema, edema periférico, insuficiencia cardiaca y peso aumentado) (437).

En las señales donde aparece disnea, ésta RA puede ser específica de los otros principios activos de la combinación: metformina o glimepirida.

De hecho, se conoce que, metformina puede producir disnea acidótica característica de acidosis láctica (432). En el caso de glimepirida, algunos trastornos inmunológicos -vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad- pueden progresar a RAs como disnea (462), aunque en la ficha técnica de rosiglitazona+glimepirida no aparece recogido como RA (476). Consideramos que

podría vigilarse la presencia de disnea en casos donde se use combinaciones con glitazonas (como pioglitazona+metformina) como signo de acidosis láctica inminente.

Hay que destacar que el único riesgo relativo de rosiglitazona que disminuye en combinación es el asociado a anemia y el único que aumenta es el incremento del peso. El riesgo relativo elevado de edema e insuficiencia cardiaca se mantiene ($RR>2$) e incluso son más significativos cuando se utilizan combinaciones con rosiglitazona.

Gliptinas

La única que presenta señales positivas es sitagliptina. La señal con mayor riesgo relativo es artralgia y con menor riesgo aparecen somnolencia y mialgia.

Hemos comprobado que la artritis no se registra como RA tal cual (ni para sitagliptina sola ni en combinación con metformina), aunque se indica la aparición de casos de artrosis y dolor en las extremidades como acontecimientos adversos adicionales -independientes de la relación causal con la medicación con mayor frecuencia de aparición comparada con grupos control-. A su vez, en los datos preclínicos sobre seguridad se informa de signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos a niveles de exposición muy superiores a la humana (477, 478).

Creemos que puede existir alguna relación entre esta degeneración muscular, el dolor de extremidades y la mialgia que hemos encontrado como señal positiva. No hemos encontrado ninguna referencia directa para sitagliptina-artralgia o sitagliptina-mialgia en los buscadores médicos.

En cambio, hemos encontrado referencias de RA para somnolencia en combinación con metformina (477).

Entre nuestros resultados no hemos observado ningún caso en el que sitagliptina fuese sospechosa de trastornos respiratorios como infecciones del tracto respiratorio o nasofaringitis, RAs específicas de este principio activo (30).

Glinidas

Sólo repaglinida presenta señales positivas aunque ninguna con riesgo elevado ($RR > 1$, $FDR < 0,05$): dolor abdominal, erupción eritematosa, lesión traumática hepatocelular y nerviosismo.

El dolor abdominal se recoge como RA frecuente. En cambio, aunque se registran erupciones cutáneas y trastornos hepáticos como RAs, no se especifica que puedan ser erupción eritematosa y lesión traumática hepatocelular, respectivamente. El nerviosismo aparece sólo como síntoma de aviso de hipoglucemia, no como RA (424, 459).

Según algunos autores, la eficacia y seguridad de las glinidas, así como de glitazonas, es comparable a la de sulfonilureas y metformina, pero se necesitan estudios que evalúen la efectividad de este grupo farmacológico sobre la mortalidad, las complicaciones a medio y largo plazo asociadas a diabetes y la calidad de vida (326).

OTRAS SEÑALES POSITIVAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

Aunque no se trate de fármacos antidiabéticos, hemos considerado oportuno incluir este apartado, ya que, todos los pacientes que han presentado estas señales positivas estaban en tratamiento con antidiabéticos. Analizamos en profundidad aquellos casos en los que se ha encontrado más información al respecto.

Torasemida, acidosis e insuficiencia renal

Entre los 26 pacientes diabéticos que toman torasemida, sólo en 2 casos es sospechosa y son los 2 únicos casos en los que se presenta tanto acidosis como insuficiencia renal aguda (ésta última con $RR > 2$, $FRD < 0,05$). Ambos casos presentan desenlace mortal (casos nº6 y nº18).

Esto contrasta con la indicación de torasemida como diurético para el tratamiento del edema asociado con la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal o hepática (479). Sólo aparece contraindicado en casos de insuficiencia renal con anuria, y no aparece ninguna referencia a acidosis (450), por lo que podría estudiarse esta última como posible RA.

En uno de estos casos mortales con torasemida (nº6), también aparecen notificados metformina, glibenclamida y ácido acetilsalicílico.

En la ficha técnica de torasemida se indica que, aunque las posibles interacciones de torasemida con agentes antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico no han sido estudiadas, éstas se han observado con otro principio activo de su grupo -furosemida- siendo asociado ocasionalmente con insuficiencia renal (479). Sería interesante estudiar la relación entre agentes antiinflamatorios y torasemida, especialmente en diabéticos en los que puede darse la combinación con metformina (contraindicada en insuficiencia renal) o que presenten mayor deterioro renal debido a la nefropatía diabética.

En el otro caso mortal (nº18), además de torasemida, el único antidiabético presente es metformina, y ambos combinados a la vez con antihipertensivos.

Se recomienda vigilar la función renal al inicio del tratamiento con metformina y, especialmente, en ancianos tratados con metformina que inicien tratamientos con antihipertensivos, diuréticos o AINE por riesgo de deterioro renal (450). En el caso de

confirmarse la asociación entre torasemida-AINEs/ácido acetilsalicílico en el posible desarrollo de insuficiencia renal, debería considerarse su contraindicación en combinación con metformina.

Espironolactona, hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda

Observamos señales positivas con riesgo moderado para insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia ($RR > 1$, $FRD < 0,05$).

Espironolactona está contraindicada en ambas situaciones; y, a su vez, aparecen registradas la hiperpotasemia como RA poco frecuente y la insuficiencia renal aguda como RA rara (480).

De los tres casos que toman espironolactona que se presentan con insuficiencia renal aguda, hay uno mortal en el que aparecen combinados espironolactona y glimepirida. En los otros dos, aparece metformina+insulina o metformina.

En este último caso -donde combinado con espironolactona aparece como único antidiabético metformina-, se notifica acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda.

Según se indica en la ficha técnica de espironolactona, la administración conjunta con fármacos que producen acidosis metabólica puede dar lugar a un aumento del riesgo de aparición de acidosis metabólica hiperclorémica significativa (480). Creemos que la combinación de metformina y espironolactona puede generar una interacción cruzada en la que espironolactona aumenta el riesgo de insuficiencia renal contraindicado para metformina y metformina aumenta el riesgo de acidosis metabólica de espironolactona.

Sulfametoxazol + trimetoprim (co-trimoxazol) e hipoglucemia

Consideramos interesante el análisis de esta señal positiva con riesgo relativo moderado de producir hipoglucemia ($RR > 1$, $FDR < 0,05$), al ser el único caso donde se presenta señal con una combinación a dosis fija de fármacos no antidiabéticos.

Se conoce que cotrimoxazol interacciona con los antidiabéticos orales aumentando su efecto, y precisando un ajuste de la dosis; aunque no se registra como RA (450). A su vez se conoce que otros efectos adversos del co-trimoxazol son raros pero graves (síndrome de Stevens-Johnson y discrasias sanguíneas, especialmente en mielosupresión y agranulocitosis), principalmente en ancianos (323).

En los 4 casos presentes en nuestros resultados en los que se utiliza co-trimoxazol, la única RA notificada es hipoglucemia, y en uno de ellos este fármaco no fue considerado sospechoso por interacción.

Dos de los casos tenían 75 o más años, y tomaban al menos 2 AHOs (repaglinida-rosiglitazona y gliquidona-rosiglitazona), por lo que su uso debería haberse contraindicado. Según las recomendaciones existentes para trimetoprim, se desaconseja su administración con repaglinida (si es inevitable debe monitorizarse la glucemia) y se indica precaución con rosiglitazona (450).

En otro de los casos se produce coma hipoglucémico y presenta combinación de repaglinida+gemfibrozilo+cotrimoxazol, cuando tanto cotrimoxazol como gemfibrozilo presentan riesgo de producir hipoglucemia combinados con hipoglucemiantes (450). A su vez, en 2003, la combinación repaglinida+gemfibrozilo es objeto de una nota informativa respecto al riesgo de producir hipoglucemias (242). Este caso de coma hipoglucémico se produjo en 2007, por lo que un correcto seguimiento farmacoterapéutico habría sido de utilidad para evitar la RA.

En el cuarto caso se presenta combinación de co-trimoxazol con glibenclamida, por lo que se potencia el riesgo alto de hipoglucemia preexistente para esta sulfonilurea (116, 452).

Debido a que la indicación mayoritaria de co-trimoxazol fue para infecciones en el aparato urinario, creemos que debería estudiarse la contraindicación de este principio activo para el tratamiento de dichas afecciones en pacientes diabéticos.

Las demás señales positivas de fármacos no antidiabéticos observadas presentan riesgos moderados ($RR > 1$, $FDR < 0,05$) y son menos significativas.

De todas ellas, aparecen **recogidas como RAs** en sus correspondientes fichas técnicas, las asociaciones de amoxicilina-enzimas hepáticos aumentados (481), enalapril-hepatitis (451), valsartán-hiponatremia (482), metotrexato-pancitopenia (483) y rivastigmina-pirexia (454). Hay que tener en cuenta que las fichas técnicas consultadas están actualizadas por lo que varias de estas RAs serían señales positivas novedosas según la información disponible al final del periodo de estudio, y que han sido incorporadas en fechas posteriores a la literatura.

Hemos encontrado referencias sobre **precauciones y advertencias de uso** - no como RAs- para las asociaciones de hidroclorotiazida-hiponatremia (450) y gemfibrozilo-hipoglucemia (484); o como contraindicaciones en el caso de hidroclorotiazida-insuficiencia renal aguda (450).

Las asociaciones observadas para amlodipino-pirexia, diltiazem-erupción maculopapular, irbesartán-pancreatitis aguda y simvastatina-pirexia pueden considerarse como **señales positivas novedosas**, ya que, no consta ninguna información sobre tales riesgos en las respectivas fichas técnicas de los principios

activos sospechosos (456, 458, 485, 486). Tampoco encontramos información ni como precaución de uso, interacción o RA en la guía Martindale (424).

Aun así, cabe decir que hemos encontrado casos en la literatura médica de irbesartán y pancreatitis aguda (487, 488), donde se indica a los médicos que estén alertas ante este tipo de RA y que en caso de desarrollarse dolor abdominal con irbesartan o losartan debe interrumpirse el tratamiento. Por otro lado, en un estudio realizado recientemente en España se concluye que determinados AHOs parecen estar más asociados a un ligero incremento de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con DM2 (489). Consideramos que sería interesante estudiar ambas situaciones conjuntamente.

También hemos encontrado casos donde se asocian diltiazem y erupción maculopapular (490, 491).

No hemos encontrado casos de pirexia en tratamiento con amlodipino o simvastatina, aunque podría vigilarse esta situación debido a que, normalmente, durante los procesos febriles se produce un aumento de hormonas con efectos hiperglucemiantes por lo que aumentan los requerimientos de insulina (492). En caso de producirse estas asociaciones influirían destacadamente en el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante de pacientes diabéticos.

Diabetes y estatinas

Según informó la Agencia Europea de Medicamentos a principios de este año 2012, el uso de inhibidores de HMG-CoA reductasa, o más conocidos como estatinas, puede incrementar el riesgo de aparición de diabetes en pacientes que presenten previamente un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad (493). El riesgo generado está asociado a la hiperglicemia que puede desarrollarse con el uso de estos fármacos, y desde el momento del comunicado, se debe incluir 'Diabetes mellitus'

como reacción adversa común en sus prospectos. Los pacientes en riesgo deben ser monitorizados; sin embargo el balance riesgo-beneficio sigue considerándose positivo.

En el presente estudio, se notificaron estatinas en 152 casos, siendo las más frecuentemente notificadas simvastatina (40%) y atorvastatina (40%). Tras aplicar el análisis de detección de señales separadamente para los casos en los que se consideraban las estatinas como fármacos sospechosos, no hemos obtenido señales positivas de hiperglucemia que fuesen previas al inicio de tratamiento antidiabético.

También se ha demostrado actualmente que el uso de estatinas por mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de desarrollar DM en un 48% (494).

En nuestros resultados, la mayor diferencia entre grupos de edad en el que hay más mujeres que hombres diabéticos en tratamiento con estatinas es el de 45-54 años coincidiendo con la edad promedio de comienzo de la menopausia (495). En esta valoración no hemos considerado el grupo de mayores de 75 años con predominio de mujeres.

A su vez, en estudios nacionales realizados en población diabética se indica que la utilización de estatinas así como de antidiabéticos, antihipertensivos y antiagregantes en estos pacientes no se ajusta a las recomendaciones de las guías terapéuticas disponibles (295).

7. CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

1. Antidiabetic supply has been characterized by the inclusion of insulin analogues made in new administration systems and Oral Hypoglycaemic Agents with novel mechanisms of action. Nevertheless, the therapeutic progress has been limited.
2. Antidiabetic consumption has increased by 5.3% due to the use of OHAs. The use of biphasic insulins, sulfonylureas and glinides varies greatly among regions.
3. The estimated prevalence of DM in Spain has reached 6% in 2008. The largest increases have occurred in Melilla, Extremadura and Canary Islands.
4. The Antidiabetic prescription quality has a positive balance. Generic drug prescribing and implementation of national and international recommendations on traditional active ingredients has been key assets.
5. The Antidiabetic spending has increased by 112%, with a disproportionate share of insulin to use. The raise in the cost of biphasic- and long-acting insulins has augmented the variability among Spanish regions.
6. The DTC of insulins increased by 0.5€ while OHAs decrease by 0.02€. The cheapest treatments at the end of the period are for regular insulin (0.97€/day) and glibenclamide (0.08€/day).
7. The dispensation of equivalent medicinal products with the lowest price, over the period would have produced a potential saving of 222 million euros.
8. The SADR-ADB reports are more frequent in women and one third of the reports are considered severe. The predominant ADRs are diarrhea, hypoglycemia, abdominal pain and lactic acidosis; and the most common active ingredients are metformin and glibenclamide.

9. The average estimated risk of SADR-ADB is 6.3 ADR/100,000 inhabitants/year, being 4.1 for insulins and 7.2 for OHAs. The average age of report varies by gender, Autonomous region and severity of the report, being the latter two ones important variables in the distribution of cases.

10. The most characteristic patterns are non-fatal severe metabolic disorders caused by insulin glargine in women over 75 year in Catalonia; and non-serious gastrointestinal disorders caused by metformin in women between 65 and 74 years in Aragon.

10. Positive insulin ADR signals with higher relative risk are hyperglycemia by insulin glargine and aspart+aspart protamine, and injection site reaction by insulin detemir.

11. Positive OHAs ADR signals with higher relative risk are lactic acidosis or diarrhea by metformin, hypoglycemia by glibenclamide, anemia by rosiglitazone, oedema by rosiglitazone or rosiglitazone+metformin, peripheral oedema by pioglitazone, and flatulence by acarbose or miglitol.

12. The novel, or little-known, signals detected are acidosis/pancreatitis by metformin, asthenia by rosiglitazone, erythema by inhaled insulin, dyspnoea by rosiglitazone + metformin or rosiglitazone + glimepiride, myalgia by pioglitazone, and arthralgia and/or myalgia by sitagliptin.

13. The presented analyses of Antidiabetic utilization and safety have demonstrated their competence for identifying trends and important parameters, being their results applicable in health policy and further research.

1. *La oferta de Antidiabéticos se ha caracterizado por la inclusión de análogos de insulinas formulados en nuevos sistemas de administración y de Agentes Hipoglucemiantes Orales con mecanismos de acción novedosos. A pesar de ello, el avance terapéutico ha sido reducido.*
2. *El consumo de Antidiabéticos ha aumentado un 5,3%, debido principalmente al uso de AHOs. El uso de insulinas bifásicas, sulfonilureas y glinidas es muy variable entre CC.AA.*
3. *La prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en España alcanza el 6% en 2008. Los mayores aumentos se han producido en Melilla, Extremadura y Canarias.*
4. *La calidad de prescripción de Antidiabéticos presenta un balance positivo. La prescripción de genéricos y la implementación de recomendaciones nacionales e internacionales sobre principios activos tradicionales han sido fundamentales.*
5. *El gasto de Antidiabéticos ha aumentado un 112%, con una participación de insulinas desproporcionada respecto a su uso. El crecimiento del gasto en insulinas de acción bifásica y prolongada ha aumentado su variabilidad entre CC.AA..*
6. *El Coste Tratamiento Día de Insulinas aumenta en 0,5€ mientras que el de Agentes Hipoglucemiantes Orales disminuye en 0,02€. Los tratamientos más económicos al final del periodo son los de insulina regular (0,97€/día) y glibenclamida (0,08€/día).*
7. *La dispensación de las especialidades farmacéuticas equivalentes de menor precio, a lo largo del periodo de estudio, habría producido un ahorro potencial de 222 millones de euros.*
8. *Las notificaciones de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos son más frecuentes en mujeres y un tercio de las notificaciones se consideran graves. Las*

reacciones adversas predominantes son diarrea, hipoglucemia, dolor abdominal y acidosis láctica, y los antidiabéticos más frecuentes son metformina y glibenclamida.

9. El riesgo estimado medio de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos es de 6,3 RAs/100.000 pacientes/año; siendo de 4,1 para insulinas y de 7,2 para AHOs. La edad media de notificación varía según el género, la Comunidad Autónoma y la gravedad de la notificación, siendo estas dos últimas variables relevantes en la distribución de los casos.

10. Los patrones más característicos son los trastornos del metabolismo graves -no mortales- producidos por insulina glargina en mujeres mayores de 75 años en Cataluña; y los trastornos gastrointestinales que no revisten gravedad producidos por metformina en mujeres entre 65 y 74 años en Aragón.

11. Las señales positivas con mayor riesgo relativo son, para insulinas, hiperglucemia por insulina glargina o por aspart+aspart protamina, y reacción en la zona de inyección por insulina detemir. Para AHOs son acidosis láctica o diarrea por metformina, hipoglucemia por glibenclamida, anemia por rosiglitazona, edema por rosiglitazona o rosiglitazona+metformina, edema periférico por pioglitazona, y flatulencia por acarbosa o miglitol.

12. Las señales novedosas, o poco conocidas, detectadas son acidosis/pancreatitis por metformina, astenia por rosiglitazona, eritema por insulina inhalada, disnea por rosiglitazona+metformina o rosiglitazona+glimepirida, mialgia por pioglitazona, y artralgia y/o mialgia por sitagliptina.

13. Los análisis de utilización y seguridad de Antidiabéticos presentados han demostrado su capacidad para identificar tendencias y parámetros importantes, siendo sus resultados aplicables en políticas sanitarias e investigaciones posteriores.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Consultation, editores. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16:157-77.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo, editores. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de publicaciones, 2007.
4. Shaw JT, Purdie DM, Neil HA, et al. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:24-7.
5. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 3:C3-C6.
6. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Segui-Gomez M, et al. [Trends in obesity, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in Spain (1997-2003)]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:405-8.
7. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S74-S75.
8. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:2654-64.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
10. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1:S12-S54.
12. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-34.
13. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62-S69.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11-S61.
15. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30:753-9.
16. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-73.
17. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S11-S61.

19. Wherrett DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:777-90.
20. American Diabetes Association. Prevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S140.
21. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37:622-8.
22. Australian Centre for Diabetes Strategies. National Evidence Based Guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus primary prevention. Case detection and diagnosis. National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2001.
23. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
24. International Diabetes Federation (IDF), editores. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guidelines for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
25. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142:323-32.
26. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28:2780-6.
27. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990; 13:1-11.
28. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ficha técnica de insulina. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, Consejo de Farmacéuticos; 2009. p.411.
29. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2001; 24:1984-7.
30. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Colegio de Farmacéuticos; 1998-2009.
31. del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2008; 32:3-16.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
33. Aragón A, Oliván B, Manzano P, et al. Las nuevas insulinas: revisión. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2004; 28:41-9.
34. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-83.
35. Ceruelo J, Miranda R, García A. Insulinas: clasificación y usos. *Boletín de Información Terapéutica-Sacylite* 2005; 1:1-6.
36. Ceruelo J, Miranda R, García A. Análisis comparativo entre insulinas humanas y análogos. *Boletín de Información Terapéutica-Sacylite* 2005; 2:1-7.
37. Murillo MD, Fernández-Llimós F, Tuneu L, editores. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes. Granada: Espai Gràfic Anagráfic, S.L, 2004.

38. Ceruelo J, Miranda R, García A. Insulina inhalada. Hoja Informativa de Medicamentos-Sacylime 2007; 3.
39. European Medicines Agency (EMA). EMA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim). Press release. [acceso 30.05.2007]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500013467.pdf
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/18. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. Información para profesionales sanitarios [acceso 25.12.2010]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-18_rosiglitazona.pdf
41. Simo R, Rodríguez A, Caveda E. Different effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: pioglitazone versus rosiglitazone. *Curr Drug Saf* 2010; 5:234-44.
42. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:1189-95.
43. Ziyadeh N, McAfee AT, Koro C, et al. The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone and the risk of coronary heart disease: a retrospective cohort study using a US health insurance database. *Clin Ther* 2009; 31:2665-77.
44. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos., editores. Plan Estratégico para el desarrollo de la Atención Farmacéutica '10. Guía de Atención Farmacéutica al paciente diabético. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010.
45. Menéndez E, Lafita J, Artola S, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Documento de consenso. *Av Diabetol* 2010; 26:331-8.
46. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2, editores. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco: 2008.
47. Sociedad Española de Diabetes. Guías de práctica clínica: FMC - Protocolo DM2 en AP (2000) [acceso 12.08.2010]. Disponible en: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/file/00003582archivo.pdf>
48. Franch J, Goday A, Mata M. Proyecto COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2004; 20:77-112.
49. Franz MJ. Evidence-based medical nutrition therapy for diabetes. *Nutr Clin Pract* 2004; 19:137-44.
50. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
51. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
52. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29:340-4.
53. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-17.

54. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.
55. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-98.
56. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-72.
57. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1028-32.
58. Bloomgarden ZT. Exploring treatment strategies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2737-45.
59. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281:2005-12.
60. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 Suppl 3:S70-S76.
61. Van Gaal LF, De Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46 Suppl 1:M44-M50.
62. Raskin P, Klaff L, McGill J, et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26:2063-8.
63. Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin--diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:487-98.
64. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:909-17.
65. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:643-9.
66. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010; 33:1176-8.
67. Chiasson JL, Naditch L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:989-94.
68. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:173-5.
69. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, 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; 32:193-203.

70. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
71. Sibal L, Home PD. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. *Clin Med* 2009; 9:353-7.
72. CADIME - Escuela Andaluza de Salud Pública. Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento. *Boletín Terapéutico Andaluz Monografías* 1999; 15:29.
73. NICE. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. Technology appraisal 60. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
74. Armijo JA. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson S.A., 1997:177-202.
75. Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:940-1.
76. Strom BL, Tugwell P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990; 113:179-81.
77. Laporte JR, Tognoni G, editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat, 1983.
78. Strom BL, editores. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989.
79. Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social (BOE del 31.12.1997) [acceso 20.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1997/12/31/pdfs/A38517-38616.pdf>
80. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Misión. Estructura de la AEMPS. Constitución y desarrollo de la AEMPS [acceso 03.03.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/nosotros/home.htm>
81. Fundació Institut Catalá de Farmacologia. [acceso 04.05.2011]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/qui.html#Obj>
82. Instituto de Farmacoepidemiología (IFE). Universidad de Valladolid. Organización. Definición y objetivos [acceso 04.05.2011]. Disponible en: <http://www.ife.uva.es/>
83. Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) [acceso 23.02.2011]. Disponible en: <http://www.ceife.es/index.html>
84. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Proyecto BIFAP. Antecedentes [acceso 13.02.2011]. Disponible en: <http://www.bifap.org/antecedentes.php>
85. Carvajal A. Introducción a la Farmacoepidemiología: Concepto, Historia, Métodos y Fuentes de Datos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:11-24.
86. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. En: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone, 1989.
87. WHO Expert Committee, editores. The selection of essential drugs. Technical Report Series 615. Geneva: World Health Organization, 1977.

88. Martín LH. Estudios de utilización de medicamentos. En: Carvajal A, ed. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:37-48.
89. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1983:1-24.
90. World Health Organization, editores. The importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002.
91. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia (editorial). Med Clin 1988; 92:536-8.
92. WHO Expert Committee, editores. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Report Series nº 498. Geneva: World Health Organization, 1972.
93. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977:18-45.
94. Park BK and Coleman JW. The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a Symposium held in Liverpool on 6th April, 1988.
95. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, et al., editores. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo, 2010.
96. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE del 27.07.2006) [acceso 19.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
97. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE del 20.07.2002) [acceso 20.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/07/20/pdfs/A26876-26882.pdf>
98. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1983:147-70.
99. Matute P, Merello J, Lara R, editores. Curso de farmacovigilancia para profesionales sanitarios. Medical Dynamics, 2003.
100. Lindquist M, Edwards IR, Bate A, et al. From association to alert--a revised approach to international signal analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1999; 8 Suppl 1:S15-S25.
101. Sánchez A, García A, Carvajal A. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. En: Carvajal A, ed. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:61-74.
102. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. Nota descriptiva Nº 312 [acceso 07.06.2011]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
103. Instituto Nacional de Estadística (INE) and Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS). Encuesta Europea de Salud en España. Nota técnica. 30 de noviembre de 2010 [acceso 15.12.2010]. Disponible en: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Nota_tecnica_EES09.pdf
104. Benitez J, Puerto AM, Diaz JA. Differences in antidiabetic drug utilisation between three different health systems in the same national region. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42:151-4.

105. Calle-Pascual AL, Vicente A, Martín-Alvarez PJ, et al. Estimation of the prevalence of diabetes mellitus diagnosed, and incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 19:75-81.
106. Torrecilla MA, Ríos C, Fernández I. Prevalencia de diabetes tratada con fármacos en Andalucía. Evolución de la prescripción de antidiabéticos orales e insulina entre 1994 y 2000. *Rev Clin Esp* 2003; 203:426-9.
107. Arrieta FJ, Calvo MJ, Regal R, et al. Prescripción de antidiabéticos orales y uso racional de glibenclamida: Posibilidades de mejora. *Av Diabetol* 2004; 20:161-7.
108. Mino-Leon D, Figueras A, Amato D, et al. Treatment of type 2 diabetes in primary health care: a drug utilization study. *Ann Pharmacother* 2005; 39:441-5.
109. Arrieta FJ, Calvo MJ, Pérez A, et al. Prevalencia y consumo de medicación antidiabética en la Comunidad de Madrid (1996-2002). *Rev Clin Esp* 2006; 206:117-21.
110. Elizondo-López-de-Landache I, Bracerías-Izaguirre L. Evolución de datos de consumo de antidiabéticos orales correspondientes al grupo terapéutico A10B a través de receta médica oficial en la Comunidad Autónoma del País Vasco en el periodo 2000-octubre 2007. *Gac Med Bilbao* 2009; 106:41-3.
111. Blanes A, García JA. Estudios de utilización de medicamentos en España. Evaluación de la literatura (1977-1995). *Farm Hosp* 1997; 21:151-6.
112. García del Pozo J, Barcenilla Laguna A, García del Pozo D, et al. Evolución del consumo de antidiabéticos en España durante el periodo 1989-1998. *Pharm Care Esp* 2000; 2:348-56.
113. Alvarez F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte 2: Revisión de trabajos publicados en España. *Seguim Farmacoter* 2004; 2:209-16.
114. García del Pozo J. Estudio de utilización de antidiabéticos en España (1992-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud* 2009; 33:10-4.
115. Massi BM, Humburg E, Dressler A, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35:189-96.
116. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamida. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:467-73.
117. Shah S, Benroubi M, Borzi V, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract* 2009; 63:574-82.
118. Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp* 2005; 29:221-4.
119. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, editores. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías Técnicas nº 9. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.
120. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC. Structure and principles [acceso 12.02.2010]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

121. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD methodology [acceso 12.02.2010]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/
122. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index [acceso 16.03.2011]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
123. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1983:67-94.
124. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de población. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 1996 [acceso 03.02.2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe260&file=inebase&L=>
125. Instituto Nacional de Estadística (INE). Índice de Precios de Consumo [acceso 14.03.2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/ipc.htm>
126. Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) 2000-2008. Agencia Española del Medicamento.
127. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aceptación de los Criterios y Normas de utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia: SEFV/1/CT y SEFV/2/CT.
128. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (BOE del 04.11.2003) [acceso 25.12.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>
129. Orden SCO/78/2008, de 17 de enero, por la que se actualiza el Anexo I del Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (B.O.E. del 28.01.2008) [acceso 04.02.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/28/pdfs/A05090-05091.pdf>
130. Arnau JM, Vallano A. Estudios de Utilización de Medicamentos. Medicamentos y Salud 2000; 3:72-7.
131. Alvarez F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte 1: Concepto y Metodología. Seguim Farmacoter 2004; 2:129-36.
132. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. List of DDDs combined products [acceso 20.05.2011]. Disponible en: http://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/
133. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD alterations, cumulative lists [acceso 20.05.2011]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative_ddd_alterations/
134. Lázaro Bengoa E. Manual de usuario FEDRA ® 2.0 (Alta de notificaciones).
135. Carvajal A, Montero D. MedDRA: una terminología para la armonización en materia de medicamentos. ICB digital 2002; 10:1-4.
136. International Conference on Harmonisation (ICH). MedDRA ® Term Selection: Points to consider. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users [acceso 03.04.2011]. Disponible en: http://www.meddransso.com/files_acrobat/ptc/9491-1310_TermSelPTC_R4.0_sep2010.pdf

137. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 15/2002: Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [acceso 23.06.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2002/home.htm>
138. Madurga M, Lázaro F, Martín-Serrano G, et al. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A et al., eds. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo, 2010:31-46.
139. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para la utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/1/CT).
140. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas para la correcta interpretación y utilización de los datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/2/CT).
141. Karch F, Lasagna L. Evaluating adverse drug reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1976; 59:204.
142. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21:247-54.
143. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.
144. SPSS Inc. Understanding Data Mining. SPSS Clementine ® 12.0 User's Guide. Chicago, IL: SPSS Inc, 2007:33-45.
145. Chang M. Data mining and Signal Detection. En: Gail M, Krickeberg K, Samet J et al., eds. *Modern Issues and Methods in Biostatistics. Statistics for Biology and Health*. New York: Springer, 2011:205-32.
146. SPSS Inc. Graph Nodes. SPSS Clementine ® 12.0 Source, Process, and Output Nodes. Chicago, IL: SPSS Inc, 2007:173-273.
147. SPSS Inc. Clustering Models. SPSS Clementine ® 12.0 Modeling Nodes. Chicago, IL: SPSS Inc, 2007:254-83.
148. SPSS Inc. Kohonen Algorithms. SPSS Clementine ® 12.0 Algorithms Guide. Chicago, IL: SPSS Inc, 2007:67-71.
149. Kohonen T. Self-organizing neural projections. *Neural Netw* 2006; 19:723-33.
150. Almenoff J, Tønning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2005; 28:981-1007.
151. Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Reglat A, et al. Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting. *Stat Med* 2009; 28:1774-92.
152. Figueiras A, editores. Nueva era en la seguridad del medicamento. Un reto para la Salud Pública. Santiago de Compostela: Taktika Comunicación, 2009.
153. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:315-21.

154. Roux E, Thiessard F, Fourrier A, et al. Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2005; 9:518-27.
155. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22:127-40.
156. Bate A. Bayesian confidence propagation neural network. *Drug Saf* 2007; 30:623-5.
157. Bate A, Lindquist M, Orre R, et al. Data-mining analyses of pharmacovigilance signals in relation to relevant comparison drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:483-90.
158. Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. *Stat Methods Med Res* 2011.
159. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:427-36.
160. Lindquist M, Stahl M, Bate A, et al. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23:533-42.
161. Nóren GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events. *Stat Med* 2006; 25:3740-57.
162. Rodríguez JL. Data mining en la base de datos de la OMS. Knowledge detection. Centros de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia [acceso 08.09.2011]. Disponible en: <http://evirtual.uaslp.mx/FCQ/farmaciahospitalaria/Paginas/modulo5.aspx>
163. Gould AL. Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:559-74.
164. Nóren N, editores. *A Monte Carlo Method for Bayesian Dependency Derivation*. Gothenburg: Chalmers University of Technology, 2002.
165. Müller P, Parmigiani G, Robert C, et al. Optimal sample size for multiple testing: the case of gene expression microarrays. *J Am Stat Assoc* 2004; 99:990-1001.
166. McLachlan GJ, Bean RW, Jones LB. A simple implementation of a normal mixture approach to differential gene expression in multiclass microarrays. *Bioinformatics* 2006; 22:1608-15.
167. Díaz Paradela M, Díaz Mantis R, Bravo Díaz L, et al. Estudios de Utilización de Medicamentos: revisión. *Pharm Care Esp* 2000; 2:3-7.
168. Instituto Nacional de Estadística (INE). Actualización de rentas de alquiler por anualidades completas. Índice de precios de Consumo [acceso 20.06.2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/daco42/daco421/lau.htm>
169. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2006 [acceso 03.02.2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>
170. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC et al., eds. *Farmacia Hospitalaria - Tomo I*. España: Doyma, 2002:541-74.
171. Martínez-González MA, de Irala Estévez J. Procedimientos descriptivos. En: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin Fajardo J, eds. *Bioestadística amigable*. Madrid: Díaz de Santos, 2006:14-78.

172. Peña N. Boxplot [acceso 14.06.2011]. Disponible en: http://www.cesma.usb.ve/~npena/estadistica_1/BOXPLOT-ayudaenlinea4.htm
173. Lezama Osain C. Indicadores de Gestión y Aplicaciones de Herramientas Calidad [acceso 17.06.2011]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos55/indicadores-gestion/indicadores-gestion3.shtml>
174. Felipe Sexto L. Introducción y aplicación del Principio de Pareto [acceso 18.06.2011]. Disponible en: <http://luisfelipesexto.blogia.com/2007/091601-introduccion-y-aplicacion-del-principio-de-pareto.php>
175. García Ruiz AJ, García Ruiz I, Aranda Lara P, et al. Estudio sobre los enfermos hipertensos en tratamiento en España durante el periodo 1990-1993. Rev Esp Salud Pública 1997; 71:9-17.
176. Blázquez Pérez A, Mateos Campos R. Utilización de antituberculosos en Atención Primaria. Aten Primaria 1999; 23:222-6.
177. Comité de Indicadores de Calidad de la Prescripción del Servicio de Salud. Servicio de Salud GdIB, editores. Indicadores de calidad de la prescripción. Contrato de gestión 2009. www.intelagencia.es, 2009.
178. Servicio Extremeño de Salud. Área de Salud de Badajoz. Guía de Indicadores de calidad de prescripción. Contrato de gestión 2010 [acceso 13.06.2011]. Disponible en: http://www.areasaludbadajoz.com/datos/farmacia/GUIA_PRESCRIPCION_CONTRATOS_GESTION_2010.pdf
179. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco Instituto Catalán de Salud Aragón y Navarra CMENM. CEVIME: Evaluación de nuevos medicamentos en Atención Primaria [acceso 22.07.2011]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/nuevos_medicamentos.html
180. Ceruelo J, Miranda R, Díaz A, et al. Especialidades farmacéuticas de liberación modificadas y estereoisómeros. Boletín de Información Terapéutica-Sacylite 2004; 4:1-6.
181. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco Instituto Catalán de Salud Aragón y Navarra CMENM. CADIME: Fichas de Novedad Terapéutica [acceso 21.06.2011]. Disponible en: http://www.easp.es/web/cadime/cadime_fnt.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303
182. Vilaseca-Canals J, Espinas Buquet J, editores. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. Barcelona: semFYC, 2007.
183. Abasolo-Osinaga E, Abecia Inchaurregui LC, Bañares Onrait MT, et al. Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000). Rev Esp Quimioterap 2005; 18:300-7.
184. Machado-Alba JE, González-Santos DM. Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana. Rev Salud Pública 2009; 11:734-44.
185. Osteba. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Diseño del estudio. Guía de Evaluación Económica en el Sector Sanitario. Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria, 1999:34-52.
186. Abecia Inchaurregui LC. Estudio farmacoepidemiológico y farmacoeconómico de la hipertensión arterial. Gac Med Bilbao 2008; 105:5-21.

187. Instituto Nacional de Estadística (INE). Contabilidad Regional de España. Base 2000. Enfoque institucional. Cuentas de Renta de los Hogares [acceso 18.06.2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft35%2Fp010&file=inebase&L=0>
188. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Indicadores de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a través de receta. Inf Ter Sis Nac Salud 2000-2008 [acceso 15.08.2011]. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
189. International Diabetes Federation, editores. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2003.
190. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Health Expenditure and Financing. Total health current expenditure 2000-2008. [acceso 12.02.2012]. Disponible en: http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT
191. Oliva J, Lobo F, Molina B, et al. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. Diabetes Care 2004; 27:2616-21.
192. Consejo General de Colegios Farmacéuticos and Grupo Mensor Servicios de Salud. La realidad económica de la Farmacia en España. [acceso 20.06.2011]. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000016.nsf/voDocumentos/661211E31D24FC5FC125781F0034826B/\\$File/MENSOR_Enero2011.pdf?OpenElement](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000016.nsf/voDocumentos/661211E31D24FC5FC125781F0034826B/$File/MENSOR_Enero2011.pdf?OpenElement)
193. Subdirección General de Análisis Económico y Fondo de Cohesión. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estadística de Gasto Sanitario Público (EGSP). Series históricas y Serie 2002-2009 [acceso 02.07.2011]. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/gastoSanitario2005/home.htm>
194. SPSS Inc. Multiple Response Analysis. PASW © Statistics Base 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2009:244-50.
195. Instituto de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Política Social. Notificación de reacciones adversas a medicamentos por cada 1.000 habitantes. Base de datos de Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud (INCLASNS-BD). [acceso 12.12.2011]. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/inclasSNS_DB.htm
196. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, Gandía L, eds. El ensayo clínico en España. Madrid: Eurocolor S.A., 2001:161-90.
197. SPSS Inc. Explore. PASW © Statistics Base 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2009:17-21.
198. SPSS Inc. One-Way ANOVA. PASW © Statistics Base 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2009:51-6.
199. SPSS Inc. Nonparametric Tests. PASW © Statistics Base 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2009:165-243.
200. Gutiérrez-Sánchez R. Análisis de Correspondencias [acceso 02.07.2011]. Disponible en: http://www.ugr.es/~ramongs/sociologia/tema8_correspondencias.pdf
201. Meulman JJ, Heiser WJ, SPSS Inc. Correspondence Analysis. PASW © Categories 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2009:46-54.
202. Meulman JJ, Heiser WJ, SPSS Inc. Multiple Correspondence Analysis. PASW © Categories 18. Chicago, IL: SPSS Inc, 2010:55-66.
203. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 2006; 29:385-96.

204. van der Heijden PG, van Puijenbroek EP, van BS, et al. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med* 2002; 21:2027-44.
205. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrullo M, et al. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Saf* 2007; 30:1073-82.
206. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32:19-31.
207. Álvarez A. La medida del riesgo asociado al uso de medicamentos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:25-35.
208. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid: Colegio de Farmacéuticos; 2009.
209. Servei Català de Salut.Regió Sanitària Girona. Monografía. Retirada de diferents presentacions farmacèutiques d'insulina: un abordatge pràctic. *Butlletí d'Informació Farmacoterapèutica* 2004; 43:1-7.
210. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2005/03. Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplast®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®). [acceso 20.03.2005]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/NI_2005-03_insulinas.pdf
211. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (B.O.E. del 05.10.2007) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
212. CADIME - Escuela Andaluza de Salud Pública. Nuevas insulinas. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2006; 22:17-9.
213. García J, Rodríguez A, and de Abajo FJ. Uso de insulina y antidiabéticos orales en España, 1992-2006 [acceso 20.07.2009]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos.pdf>
214. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre cese de comercialización de insulinas. [acceso 13.08.2008]. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/5069/es/alerta_insulina.pdf
215. Anónimo. Insulinas: cambio de concentración. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2000; 24:82.
216. Gámez M. Farmacovigilancia. Cambio de concentración de insulina: problemática en pediatría. *Offarm* 2001; 20:177-8.
217. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2008/09. Nueva información de seguridad sobre Exubera (Insulina inhalada). [acceso 20.07.2008]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-09_exubera.pdf
218. European Medicines Agency (EMA). Exubera®: EPAR-Product Information [acceso 20.04.2009]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000588/WC500054704.pdf

219. Bailey CJ, Barnett AH. Why is Exubera being withdrawn? *BMJ* 2007; 335:1156.
220. European Medicines Agency (EMA). Exubera®: EPAR-Scientific Discussion [acceso 20.04.2009]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000588/WC500054634.pdf
221. Diario Médico. Día Mundial de la Diabetes. Edición Especial [acceso 14.11.2011]. Disponible en: <http://www.euphoriaws.com/proyectos/ue/diariomedico/diamundialdiabetes/>
222. Jódar-Masanés R, Perayre-Badia M. Biosimilares. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2008; 20:43-8.
223. Orden SCO/3524/2003, de 12 de diciembre, por la que se modifica la Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (B.O.E. del 18.12.2003) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/12/18/pdfs/A45077-45078.pdf>
224. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011 (B.O.E. del 20.08.2011) [acceso 06.10.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>
225. Real Decreto 1035/1999, de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos de la sanidad (B.O.E. del 29.06.1999) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/06/29/pdfs/A24521-24523.pdf>
226. Orden SCO/1344/2004, de 5 de mayo, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (B.O.E. del 17.05.2004) [acceso 04.03.2009]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/05/17/pdfs/A18840-18848.pdf>
227. Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (B.O.E. del 25.10.2003) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/10/25/pdfs/A38168-38205.pdf>
228. Orden de 27 de diciembre de 2001 por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por Orden de 13 de julio de 2000 (B.O.E. del 29.12.2001) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2001/12/29/pdfs/A50279-50291.pdf>
229. Orden de 13 de julio de 2000 por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (B.O.E. del 25.07.2000) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2000/07/25/pdfs/A26538-26549.pdf>
230. Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (B.O.E. del 18.12.2002) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/12/18/pdfs/A44383-44387.pdf>
231. Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamentos, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico (B.O.E. del 31.12.2004) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/12/31/pdfs/A42819-42905.pdf>

232. Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia (B.O.E. del 22.11.2006) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/11/22/pdfs/A40884-40890.pdf>
233. Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (B.O.E. del 30.12.2006) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/12/30/pdfs/A46744-46886.pdf>
234. Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia (B.O.E. del 29.12.2007) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/12/29/pdfs/A53846-53890.pdf>
235. Anónimo. Update on insulin analogues. Drug Ther Bull 2004; 42:77-80.
236. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE del 01.11.2007) [acceso 21.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/01/pdfs/A44631-44640.pdf>
237. CADIME, EASP. Insulina glulisina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2007; 1-2.
238. CADIME, EASP. Insulina glargina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2006; 1-2.
239. CADIME, EASP. Insulina detemir (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2006; 1-2.
240. Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos: revisión 1999. Repaglinida. Inf Ter Sis Nac Salud 2000; 24:18-9.
241. CADIME, EASP. Repaglinida (DCI). Ficha de novedad terapéutica 1999; 1-2.
242. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2003/07. Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo [acceso 05.06.2008]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2003/NI_2003-07_repaglinida-gemfibrozilo.htm
243. Miranda R, García-Ortiz A, Calabozo B. Abordaje terapéutico y control glucémico en Diabetes Mellitus tipo 2. Boletín de Información Terapéutica-Sacylite 2010; 1-8.
244. Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos: revisión 2001 (2ª parte). Nateglinida. Inf Ter Sis Nac Salud 2002; 26:54-5.
245. CADIME, EASP. Nateglinida (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2002; 1-2.
246. Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos. Rosiglitazona. Inf Ter Sis Nac Salud 2001; 25:112-3.
247. CADIME, EASP. Rosiglitazona (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2001; 1-2.
248. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2007/05. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres [acceso 20.07.2008]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-05_rosiglitazona.pdf
249. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2007/08. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre los datos recientemente

- publicados [acceso 20.07.2008]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-08_rosiglitazona.pdf
250. Ministerio de Sanidad P.Sel. Rosiglitazona: riesgo cardiaco (ref.:2007/08, mayo). *Inf Ter Sis Nac Salud* 2007; 31:101-2.
251. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2007/13. Pioglitazona y rosiglitazona: Conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa [acceso 09.10.2008]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-13_glitazonas.pdf
252. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2008/02. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: Nuevas contraindicaciones y restricciones de uso [acceso 20.07.2008]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-02_rosiglitazona.pdf
253. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/08. Información sobre la evaluación beneficio-riesgo de rosiglitazona [acceso 15.09.2010]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-08_rosiglitazona.pdf
254. Ministerio de Sanidad P.Sel. Rosiglitazona: información sobre la relación beneficio-riesgo (ref.: 2010/08, julio). *Inf Ter Sis Nac Salud* 2010; 34:131.
255. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/12. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización [acceso 25.12.2010]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-12_rosiglitazona.pdf
256. Ministerio de Sanidad P.Sel. Rosiglitazona: suspensión de comercialización (ref: 2010/12 y 18, septiembre y diciembre). *Inf Ter Sis Nac Salud* 2011; 35:67.
257. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/05. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización. Información para los pacientes sobre la seguridad de medicamentos [acceso 25.12.2010]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2010/docs/NIP_2010-05_rosiglitazona.pdf
258. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/06. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. Información para los pacientes sobre seguridad de medicamentos [acceso 25.12.2010]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2010/docs/NIP_2010-06_rosiglitazona.pdf
259. CADIME, EASP. Pioglitazona (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2002; 1-2.
260. Díaz A, García A, Encinas C, et al. Novedades terapéuticas 2002-2003. *Boletín de Información Terapéutica-Sacylite* 2003; 1-8.
261. Cuesta MT, Martínez M. Nuevos principios activos. Pioglitazona. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2002; 26:108-9.

262. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010; 304:411-8.
263. CADIME, EASP. Rosiglitazona (DCI) / Metformina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2005; 1-2.
264. CADIME, EASP. Glimpirida (DCI) / Rosiglitazona (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2008; 1-2.
265. CADIME, EASP. Pioglitazona (DCI) / Metformina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2009; 1-2.
266. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH (FV) 10/2011. Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga [acceso 25.10.2011]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_10-2011.pdf
267. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH (FV) 13/2011. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga [acceso 25.10.2011]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf
268. CADIME, EASP. Sitagliptina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2008; 1-2.
269. CADIME, EASP. Vildagliptina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2008; 1-2.
270. Miranda R, Guillén MC, García A, et al. Novedades terapéuticas 2008-2009. *Boletín de Información Terapéutica-Sacylite* 2009; 1-8.
271. CADIME, EASP. Sitagliptina (DCI) / Metformina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2009; 1-2.
272. CADIME, EASP. Vildagliptina (DCI) / Metformina (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2009; 1-2.
273. CADIME, EASP. Exenatida (DCI). Ficha de novedad terapéutica 2009; 1-2.
274. CADIME, EASP. Evaluación de nuevos medicamentos en España. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2007; 23:1-6.
275. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, editores. *Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Geneva: World Health Organization, 1985.
276. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
277. González López-Valcárcel B and Barber Pérez P. Beneficios, costes y riesgos de la descentralización sanitaria en España [acceso 03.10.2011]. Disponible en: <http://www.uch.cat/index.php?md=documents&id=1928&lg=esp>
278. Real Decreto 840/2002, de 2 de agosto, por el que se modifica y desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE del 03.08.2002) [acceso 20.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/08/03/pdfs/A28856-28864.pdf>
279. International Diabetes Federation, editores. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006.

280. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:352-5.
281. Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, et al. Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002; 25:1933-9.
282. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289:2254-64.
283. Simó-Miñana J. Utilización de medicamentos en España y Europa. *Aten Primaria* 2011.
284. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia* 2006; 49:2024-9.
285. Wright A, Bates DW. Distribution of Problems, Medications and Lab Results in Electronic Health Records: The Pareto Principle at Work. *Appl Clin Inform* 2010; 1:32-7.
286. Arnés H, Esteve E, Fraguas L, et al. ¿Cuál es el ritmo de la penetración de las innovaciones en España? *Farmaindustria* 2005; 6:30-41.
287. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia* 2007; 50:1783-90.
288. Werner H, Weinstein D, Yehezkel E, et al. Controversies in the use of insulin analogues. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11:199-209.
289. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, editores. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: RCOG Press, 2004.
290. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology Appraisal no. 53 [acceso 13.12.2011]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA53/guidance/pdf/English>
291. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycaemic control. *Diabetes Care* 2012; 35:446-54.
292. Patel H, Srishanmuganathan J, Car J, et al. Trends in the prescription and cost of diabetic medications and monitoring equipment in England 1991-2004. *J Public Health (Oxf)* 2007; 29:48-52.
293. Danish Medicines Agency. Medicine sales in Denmark, 2000-2008 [acceso 01.04.2010]. Disponible en: <http://www.medstat.dk/>
294. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, et al., editores. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: SchARR, University of Sheffield. 2001.
295. Fornos JA, Fernández M, García P, et al. Análisis de la utilización de medicamentos por pacientes diabéticos en la provincia de Pontevedra. *Av Diabetol* 2010; 26:47-52.
296. Cano Blanquer D, San Martín Ciges MD. Utilización de antidiabéticos en un área de salud urbana y otra rural de la provincia de Valencia. *FAP* 2005; 3:105-17.
297. Pugh MJ, Anderson J, Pogach LM, et al. Differential adoption of pharmacotherapy recommendations for type 2 diabetes by generalists and specialists. *Med Care Res Rev* 2003; 60:178-200.

298. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55:88-93.
299. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
300. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas [acceso 15.11.2011]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
301. Sender Palacios MJ, Vernet VM, Larrosa SP, et al. Características sociodemográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2002; 29:474-80.
302. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE). Serie histórica 1993-2006: Diabetes [acceso 12.12.2011]. Disponible en: http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/Informe.aspx?IdNodo=5095&ReportPath=%2fENSE-SH%2fNACIONAL%2f%2fnIB050_DIABETES_01
303. Instituto de Información Sanitaria.Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud. Resumen nacional [acceso 12.12.2011]. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/iclasns_docs/Cifras_Nacionales_T.pdf
304. Duarte-Ramos F, Cabrita J. Using a pharmacoepidemiological approach to estimate diabetes type 2 prevalence in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:274.
305. Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:716-7.
306. de Pablos-Velasco PL, Martínez-Martin FJ, Molero R, et al. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005; 31:457-62.
307. Arteagoitia Axpe JM., onzález Carril F, Rodríguez Murua JL, et al. Diabetes Mellitus, clasificación y epidemiología. En: Arranz Lázaro M (Escuela Valenciana de estudios de Salud - EVES-), Sociedad Española de Epidemiología (SEE), eds. *Diabetes Mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención*. Madrid: EMISA, 2009:11-38.
308. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Health Status. Causes of mortality. Deaths per 100 000 population (standardised rates) Diabetes Mellitus [acceso 12.12.2011]. Disponible en: http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT
309. Ministerio de Sanidad y Consumo. La Salud de la Población Española en el contexto europeo del Sistema Nacional de Salud. Indicadores de Salud [acceso 12.12.2011]. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/tabla/Indicadores5.pdf>
310. Instituto de Información Sanitaria.Ministerio de Sanidad y Política Social. Encuesta Europea de Salud en España 2009. Principales resultados . Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Principales_Resultados_Informe.pdf
311. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, and Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de 'The Cochrane Library', 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
312. Vicens C, Sempere E, Arroyo P, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por Comunidades Autónomas. *Aten Primaria* 2010; 42:380-7.

313. Grupo de Expertos en URM.Servicio Andaluz de Salud. Novedades terapéuticas no recomendables [acceso 03.09.2011]. Disponible en: <http://www.dscadizlajanda.com/images/archivos/NTNR.pdf>
314. Salud.com. Un ensayo en diabéticos prueba que gliclazida reduce riesgos vasculares y renales [acceso 20.10.2011]. Disponible en: <http://www.salud.com/diabetes/un-ensayo-diabeticos-prueba-que-gliclazida-reduce-riesgos-vasculares-y-renales.asp>
315. George Institute for International Health. ADVANCE trial-Glucose lowering arm results [acceso 08.03.2010]. Disponible en: <http://www.advance-trial.com/static/html/healthcare/contents.asp?P=38>
316. Reimundez G and Real M. El estudio ADVANCE, el más amplio realizado hasta ahora en diabéticos Tipo 2, muestra que el control intensivo de la glucosa reduce en un 10% las complicaciones macro y microvasculares asociadas a esta patología. Nota de prensa. Disponible en: http://www.accesomedia.com/display_release.html?id=47178
317. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560-72.
318. Puigventós F, Ventayol P, Delgado O. Intercambio terapéutico. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC et al., eds. Farmacia Hospitalaria - Tomo I. España: Doyma, 2002:101-12.
319. The Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. Diabetes Care 2003; 26:977-80.
320. Carracedo-Martinez E, Pia-Morandeira A. Metformina también como primera elección en pacientes con peso normal. ¿Se ha incrementado su uso? Aten Primaria 2009; 41:324-8.
321. Garjón Parra FJ, Aller Blanco AI, Buisán Giral MJ, et al. Selección de indicadores de calidad de prescripción en atención primaria mediante un grupo de consenso. Aten Primaria 2006; 38:39-44.
322. González López-Valcárcel B, López Cabañas A, Cabeza Mora A, Díaz Berenguer JA, Ortún V, and Álamo Santana F. Estudios de Utilización de Medicamentos y registros de datos en Atención Primaria [acceso 30.05.2007]. Disponible en: <http://www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/809.pdf>
323. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de prescripción terapéutica. Información de medicamentos autorizados en España [acceso 05.02.2012]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Home.php>
324. Arnés H, Esteve E, Fraguas L, et al. Encuesta de la Organización Médica Colegial (OMC) sobre los factores que intervienen en la calidad de la prescripción médica en España. Farmaindustria 2005; 6:20-9.
325. Baos Vicente V. La calidad en la prescripción de medicamentos. Inf Ter Sis Nac Salud 1999; 23:45-54.
326. Pascual de la Pisa B, editores. Eficacia y seguridad de los nuevos antidiabéticos orales. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica. Sevilla: Technographic, S.L., 2009.
327. Wathen B, Dean T. An evaluation of the impact of NICE guidance on GP prescribing. Br J Gen Pract 2004; 54:103-7.
328. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, editores. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.

329. Donker GA, Fleming DM, Schellevis FG, et al. Differences in treatment regimes, consultation frequency and referral patterns of diabetes mellitus in general practice in five European countries. *Fam Pract* 2004; 21:364-9.
330. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26:917-32.
331. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, et al. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006; 20 Suppl 1:15-24.
332. Gilabert A. Gestión de la prestación farmacéutica: transición desde un análisis agregado al consumo individualizado [acceso 30.06.2011]. Disponible en: http://www.fundacionabbott.es/documentos/jornadasdebate/gestionriesgo_2010/ponencia%20anton%20gilabert.pdf
333. Instrucción del 13 de diciembre de 2002, de la Subsecretaría, por la que se coordinan los procedimientos administrativos relativos a autorización de comercialización y a financiación con fondos públicos de las especialidades farmacéuticas de uso humano (B.O.E. del 20.12.2002) [acceso 06.10.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/12/20/pdfs/A44818-44819.pdf>
334. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (B.O.E. del 07.11.2007) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
335. Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos. (B.O.E. del 12.02.2007) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/05/12/pdfs/A20609-20610.pdf>
336. Real Decreto-ley 6/1999, de 16 de abril de Medidas Urgentes de Liberalización e Incremento de la Competencia (B.O.E. del 17.04.1999) [acceso 06.10.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>
337. Real Decreto-ley 12/1999, de 31 de julio, de Medidas urgentes para la contención del gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud (B.O.E. del 16.08.1999) [acceso 06.10.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/08/16/pdfs/A30337-30338.pdf>
338. Real Decreto-ley 5/2000, de 23 de junio, de Medidas Urgentes de Contención del Gasto Farmacéutico Público de Racionalización del Uso de Medicamentos (B.O.E. del 24.06.2000) [acceso 06.10.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2000/06/24/pdfs/A22438-22440.pdf>
339. Resolución de 3 de octubre de 2001, de la Subsecretaría, por la que se convierten a euros las cuantías pecuniarias de los márgenes de las oficinas de farmacia y de los almacenes farmacéuticos, así como los precios de referencia aplicables a los conjuntos homogéneos de las presentaciones de especialidades farmacéuticas (B.O.E. del 19.10.2001) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2001/10/19/pdfs/A38565-38566.pdf>
340. Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo, por el que se establecen los márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano (BOE del 30.05.2008) [acceso 21.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/05/30/pdfs/A25138-25140.pdf>
341. CORRECCIÓN de errores de la Orden de 13 de julio de 2000 por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (B.O.E. del 08.08.2000) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2000/08/08/pdfs/A28369-28369.pdf>

342. Orden SCO/211/2002, de 24 de enero, por la que se corrigen errores en la de 27 de diciembre de 2001, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por Orden de 13 de julio de 2000 (B.O.E. del 07.02.2002) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/02/07/pdfs/A04819-04820.pdf>
343. Corrección de errores de la Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (B.O.E. del 26.11.2003) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/26/pdfs/A41949-41950.pdf>
344. Corrección de errores de la Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (B.O.E. del 12.02.2007) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/12/pdfs/A06082-06082.pdf>
345. Corrección de errores de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia (B.O.E. del 25.01.2008) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/25/pdfs/A04760-04763.pdf>
346. Resolución de 13 de febrero de 2008, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se publica la relación de laboratorios farmacéuticos y presentaciones de medicamentos que se acogen a la reducción gradual de su precio de venta de laboratorio conforme a lo establecido en la disposición transitoria segunda de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia (B.O.E. del 18.02.2008) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/02/18/pdfs/A09002-09003.pdf>
347. Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia determinados por Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, y por Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre (B.O.E. del 31.12.2008) [acceso 10.06.2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/12/31/pdfs/A52747-52844.pdf>
348. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del SNS (BOE del 29.05.2003) [acceso 19.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf>
349. Farmaindustria. Memoria anual 2002 [acceso 23.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_002815.pdf
350. Farmaindustria. Memoria anual 2001 [acceso 23.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_002812.pdf
351. Ley 18/2001, de 12 de diciembre, General de Estabilidad Presupuestaria (BOE del 13.12.2001) [acceso 19.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2001/12/13/pdfs/A46819-46825.pdf>
352. Ley Orgánica 5/2001, de 13 de diciembre, complementaria a la Ley General de Estabilidad Presupuestaria (BOE del 14.12.2001) [acceso 19.11.2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2001/12/14/pdfs/A47149-47153.pdf>
353. Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos (B.O.E. del 20.07.2000) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2000/07/20/pdfs/A25832-25838.pdf>

354. Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (B.O.E. del 13.11.2004) [acceso 10.06.2008]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/11/13/pdfs/A37514-37517.pdf>
355. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA). Organización Institucional [acceso 21.10.2011]. Disponible en: <http://www.ingesa.msc.es/organizacion/quienes/home.htm>
356. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Traspaso de funciones y servicios a las CCAA en materia de ejecución de productos farmacéuticos [acceso 12.11.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/laAEMPS/traspaso.htm>
357. Choi BK, Pak AW. A method for comparing and combining cost-of-illness studies: an example from cardiovascular disease. *Chronic Dis Can* 2002; 23:47-57.
358. Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, et al. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16:511-20.
359. Koster I, von FL, Ihle P, et al. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. *Diabetologia* 2006; 49:1498-504.
360. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. Trends in outpatient prescription drug costs in diabetic patients in Germany, 1994-2004. *Diabetes Care* 2007; 30:848-53.
361. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:S5-12.
362. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Increased utilization of primary care 5 years before diagnosis of type 2 diabetes: a matched cohort study. *Diabetes Care* 2005; 28:47-52.
363. Farmaindustria. Memoria anual 2003 [acceso 23.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_002817.pdf
364. Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud 2000-2005. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2005.
365. Ministerio de Sanidad y Consumo. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud 2006-2008. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2008.
366. Andersson PO, Wikby A, Stenstrom U, et al. Pen injection and change in metabolic control and quality of life in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36:169-72.
367. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, et al. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25:2836-48.
368. Pawaskar MD, Camacho FT, Anderson RT, et al. Health care costs and medication adherence associated with initiation of insulin pen therapy in Medicaid-enrolled patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2007; 29:1294-305.
369. Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, et al. [Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH insulin in Germany)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134:1207-13.
370. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, et al. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997; 278:1663-9.

371. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, et al. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010; 33:1169-72.
372. Ministerio de Sanidad y Consumo. Noticias y temas de interés. Breve análisis del gasto farmacéutico en 2007. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2008; 32:64.
373. Farmaindustria. Analisis de los determinantes de la evolución del gasto farmacéutico en el ámbito autonómico [acceso 13.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1082.pdf
374. Cerezo J, Tormo MJ, Navarro C, et al., editores. Diabetes y obesidad en la población adulta de la Región de Murcia. Murcia: Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, 2005.
375. Farmaindustria. Memoria anual 2000 [acceso 23.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_002809.pdf
376. Farmaindustria. Memoria anual 2008 [acceso 23.10.2011]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_097155.pdf
377. Arrieta FJ, Villamor M, Calvo MJ, et al. Evolución del consumo de antidiabéticos orales e insulinas en la Comunidad de Madrid y el Área 4 de Madrid. *Av Diabetol* 2002; 18:69-74.
378. European Comission-Eurostat. Purchasing power standard per inhabitant [acceso 09.12.2011]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database
379. European Comission-Eurostat. Health care expenditure by provider. Dispensing chemists [acceso 09.12.2011]. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database
380. Larrañaga Padilla I, Arriola Larrarte L, Escolar Pujolar A, et al. Desigualdades en la salud de las personas con diabetes: efecto de la posición socioeconómica, del género y de la etnia. En: Arranz Lázaro M (Escuela Valenciana de estudios de Salud -EVES-), Sociedad Española de Epidemiología (SEE), eds. Diabetes Mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención. Madrid: EMISA, 2009:61-86.
381. Larranaga I, Arteagoitia JM, Rodriguez JL, et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med* 2005; 22:1047-53.
382. Simó-Miñana J. El gasto sanitario en España, 2002-2008: ¿empieza el rescate presupuestario de la atención primaria? *Aten Primaria* 2012; 44:20-9.
383. Arnés H, Esteve E, Fraguas L, et al. Los precios de las innovaciones farmacéuticas: posición de España en el contexto europeo. *Farmaindustria* 2005; 6:20-9.
384. Chen K, Chang EY, Summers KH, et al. Comparison of costs and utilization between users of insulin lispro versus users of regular insulin in a managed care setting. *J Manag Care Pharm* 2005; 11:376-82.
385. Reviriego J, Gomis R, Maranes JP, et al. Cost of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1026-32.
386. Díaz-Mondejar R, CAVIME. Sitagliptina. Evaluación de novedades terapéuticas de la Comunitat Valenciana 2009; 34:1-5.
387. Ministerio de Sanidad PSEL. Liraglutida. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2010; 34:129-30.

388. CAVIME, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Vildagliptina. Evaluación de novedades terapéuticas de la Comunitat Valenciana 2009; 42:1-7.
389. Caamaño F, Figueiras A, Lado E, et al. Variables explicativas del gasto evitable generado por la no prescripción de la especialidad equivalente de menor precio. *Gac Sanit* 2001; 15:513-8.
390. Evolución del gasto sanitario en España y en los principales países de la UE [acceso 10.01.2012]. Disponible en: www.evolutiopharma.com
391. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA* 1998; 280:1757-63.
392. Glumer C, Yuyun M, Griffin S, et al. What determines the cost-effectiveness of diabetes screening? *Diabetologia* 2006; 49:1536-44.
393. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD005060.
394. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005060.
395. Tunis SL, Willis WD, Foos V. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in patients with type 2 diabetes on oral anti-diabetes drugs: cost-effectiveness in France, Germany, Italy, and Spain. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:163-75.
396. Scherbaum WA, Ohmann C, Abholz HH, et al. Effect of the frequency of self-monitoring blood glucose in patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs-a multi-centre, randomized controlled trial. *PLoS One* 2008; 3:e3087.
397. Storimans MJ, Talsma H, Klungel OH, et al. Dispensing glucose test materials in Dutch community pharmacies. *Pharm World Sci* 2004; 26:52-5.
398. Neeser K, Weber C. Cost impact of self-measurement of blood glucose on complications of type 2 diabetes: the Spanish perspective. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11:509-16.
399. Brown JB, Nichols GA, Glauber HS, et al. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the first 8 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1999; 22:1116-24.
400. Wolf AM, Siadaty M, Yaeger B, et al. Effects of lifestyle intervention on health care costs: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN). *J Am Diet Assoc* 2007; 107:1365-73.
401. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2004. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S15-S35.
402. Crivera C, Suh DC, Huang ES, et al. The incremental costs of recommended therapy versus real world therapy in type 2 diabetes patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2301-11.
403. Nolan JJ, O'Halloran D, McKenna TJ, et al. The cost of treating type 2 diabetes (CODEIRE). *Ir Med J* 2006; 99:307-10.
404. Ministerio de Economía y Hacienda. Actualización del programa de estabilidad. España, 2009-2013 [acceso 01.02.2012]. Disponible en: http://www.lamoncloa.gob.es/NR/rdonlyres/442B5A20-C495-4E65-9B37-85B7885F7984/133277/030210Programa_estabilidad_espana_20092013.pdf
405. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Calidad del SNS. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [acceso 15.08.2010]. Disponible en:

- <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/pncalidad/notaPrensa20060323TextoIntegro.pdf>
406. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [acceso 06.07.2011]. Disponible en: <http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/pncalidad/PlanCalidad2010.pdf>
 407. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000?*. *Diabetes Metab* 2003; 29:497-504.
 408. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J* 2008; 42:409-19.
 409. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Reporting Trends. The WHO Programme . Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558>
 410. Gil ME, Zorrilla TB, Ortiz MH, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gac Sanit* 2010; 24:233-40.
 411. Gaudoneix-Taieb M, Beauverie P, Poisson N. Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas? *Adicciones* 2001; 13:229-34.
 412. Tibbs TL, Haire-Joshu D. Avoiding High-Risk Behaviors: Smoking Prevention and Cessation in Diabetes Care. *Diabetes spectr* 2002; 15:164-9.
 413. Gonzalez-Rubio F, Calderon-Larranaga A, Poblador-Plou B, et al. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:1287-94.
 414. World Health Organization. Women's health. Fact sheet nº 334. November 2009 [acceso 20.01.2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/index.html>
 415. Pahor M, Manto A, Pedone C, et al. Age and severe adverse drug reactions caused by nifedipine and verapamil. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell' Anziano (GIFA). *J Clin Epidemiol* 1996; 49:921-8.
 416. Pahor M, Guralnik JM, Gambassi G, et al. The impact of age on risk of adverse drug reactions to digoxin. For The Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell' Anziano. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1305-14.
 417. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256-63.
 418. Fowler PD, Faragher EB. Drug and non-drug factors influencing adverse reaction to pyrazoles. *J Int Med Res* 1977; 5 Suppl 2:108-20.
 419. Matute P, Merello J, Lara R. La Farmacovigilancia en la práctica habitual (II). En: Matute P, ed. Curso de farmacovigilancia para profesionales sanitarios. *Medical Dynamics*, 2003:115-66.
 420. Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED), et al. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol* 2005; 21:1-49.
 421. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S13-S61.

422. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24:743-9.
423. Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes Care* 2011; 34:369-74.
424. Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2009.
425. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 2005; 11:55-64.
426. Rybicka M, Krysiak R, Okopien B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect - two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynol Pol* 2011; 62:276-84.
427. Ceruelo-Bermejo J, Miranda-Hidalgo R, García-Ortiz A, et al. Insulina detemir. *Hoja Informativa de Medicamentos-Sacylme* 2005; 1:1-2.
428. European Medicines Agency (EMA). Levemir®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf
429. Torlone E, Di CG, Mannino D, et al. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 2009; 46:163-72.
430. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:929-38.
431. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Alarcos (Ciudad Real). Alerta sobre seguridad de metformina: riesgo grave de acidosis láctica [acceso 20.06.2007]. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/VI_05_RiesgoGraveAcidosisLactica.pdf
432. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dianben 850mg®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=55211&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
433. Redondo Capafons S, Garriga Riosca MR, Pla Poblador R. Seguimiento de la utilización de metformina en la población de riesgo. *Farm Hosp* 2005; 29:364-6.
434. El-Hennawy AS, Jacob S, Mahmood AK. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by diarrhea. *Am J Ther* 2007; 14:403-5.
435. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. A10BB. Sulfonilureas y productos relacionados. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, Consejo de Farmacéuticos; 2008. p.407.
436. Shvidel L, Arcavi L, Sigler E. Symptomatic anemia induced by rosiglitazone. *Eur J Intern Med* 2007; 18:348.
437. European Medicines Agency (EMA). Avandia®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000268/WC500029108.pdf
438. Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, et al. Anaemia in diabetes: Is there a rationale to TREAT? *Diabetologia* 2006; 49:1151-7.

439. Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, et al. The Alteration of Aspart Insulin Pharmacodynamics When Mixed With Detemir Insulin. *Diabetes Care* 2012.
440. European Medicines Agency (EMA). Lantus®: EPAR-Product information [acceso 03.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf
441. European Medicines Agency (EMA). Novorapid®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf
442. European Medicines Agency (EMA). Humalog®: EPAR-Product information [acceso 10.10.2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf
443. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:477-82.
444. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009; 23:376-9.
445. Schier JG, Hoffman RS, Nelson LS. Metformin-induced acidosis due to a warfarin adverse drug event. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1145.
446. Gomes T, Juurlink DN, Lipscombe LL, et al. Clinical and demographic characteristics of patients receiving different oral hypoglycemic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:756-60.
447. Fornos JA, Patricia García G, Fernández M, et al. Evaluación del conocimiento, el cumplimiento y la satisfacción del tratamiento en pacientes diabéticos en la oficina de farmacia. *Av Diabetol* 2008; 24:399-406.
448. Instituto Nacional de Estadística (INE). Mujeres y hombres en España 2008-2010 [acceso 03.10.2011]. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INEPublicacion_C&cid=1259924822888&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&titema=Sociedad
449. Dilla T, Costi M, Boye KS, et al. El impacto de la obesidad en el manejo y evolución de la diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 2008; 208:437-43.
450. UBM Medica. Vademecum de medicamentos, sustancias, principios activos, dopaje, interacciones, equivalencias internacionales y laboratorios farmacéuticos de España [acceso 14.12.2011]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
451. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Acetensil®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58116&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
452. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Daonil®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=48545&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
453. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Glucobay®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59420&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

454. European Medicines Agency (EMA). Exelon®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf
455. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sintrom®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58994&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
456. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Zocor®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58846&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
457. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tavanic®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62065&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
458. European Medicines Agency (EMA). Aprovel®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000141/WC500025752.pdf
459. European Medicines Agency (EMA). Novonorm®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000187/WC500029905.pdf
460. European Medicines Agency (EMA). Actos®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf
461. European Medicines Agency (EMA). Novomix®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf
462. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Amaryl®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61409&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
463. Khutsoane D, Sharma SK, Alm Mustafa M, et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:212-22.
464. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Humulina 30:70®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en:
465. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24:635-42.
466. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Humulina NPH®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56318&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
467. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2613-9.

468. Kongsuphol P, Cassidy D, Romeiras F, et al. Metformin treatment of diabetes mellitus increases the risk for pancreatitis in patients bearing the CFTR-mutation S573C. *Cell Physiol Biochem* 2010; 25:389-96.
469. Wong LL, Wong TC. Metformin induced anorexia and weight loss. *Hawaii Med J* 2003; 62:104-5.
470. Toy P and Masharani U. Can Metformin Induce Anorexia in Certain Elderly Patients? Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/703210>
471. Jabary NS, Martin D, Munoz MF, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología* 2006; 26:64-73.
472. Visher UM, Perrenoud L, Genet C, et al. The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet Med* 2010; 27:918-24.
473. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diastabol®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61616&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
474. Salgueiro ME, Gil MA, Jimeno FJ, et al. La Farmacovigilancia y los profesionales sanitarios. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A et al., eds. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo, 2010:93-120.
475. GlaxoSmithKline (GSK). GlaxoSmithKline responds to JAMA article on the ICES Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients with Diabetes. Press release archive [acceso 10.10.2010]. Disponible en: http://www.gsk.com/media/pressreleases/2007/2007_12_11_GSK1159.htm
476. European Medicines Agency (EMA). Avaglim®: EPAR-Product information [acceso 10.10.2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000675/WC500028521.pdf
477. European Medicines Agency (EMA). Januvia®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf
478. European Medicines Agency (EMA). Janumet®: EPAR-Product information [acceso 10.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf
479. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dilutol®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60448&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
480. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aldactone®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54900&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
481. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Augmentine®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56685&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
482. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diován®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en:

- <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64473&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
483. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metotrexato Wyeth®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57415&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
484. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Lopid®. Ficha técnica [acceso 24.02.2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58832&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
485. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Astudal®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59162&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
486. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Masdil®. Ficha técnica [acceso 24.12.2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59911&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
487. Fisher AA, Bassett ML. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1883-6.
488. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, et al. Acute pancreatitis associated with irbesartan therapy. *Pancreas* 2005; 31:294-5.
489. Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodriguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33:2580-5.
490. Hammentgen R, Lutz G, Kohler U, et al. [Maculopapular exanthema during diltiazem therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113:1283-5.
491. Cholez C, Trechot P, Schmutz JL, et al. Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. *Allergy* 2003; 58:1207-9.
492. American Diabetes Association. Treatment and care. Living with Diabetes [acceso 02.02.2012]. Disponible en: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/>
493. European Medicines Agency (EMA). HMG-CoA reductase inhibitors - Risk of new onset diabetes. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). Monthly report. [acceso 15.01.2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf
494. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172:144-52.
495. National Institutes of Health (NIH). Menopause: MedlinePlus Medical Encyclopedia [acceso 22.03.2012]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000894.htm>

ANEXOS

ANEXO 1. Datos de oferta de Antidiabéticos en España, 2000-2008.

ANEXO 2. Valores de utilización de Antidiabéticos en España, 2000-2008: Uso de Antidiabéticos

ANEXO 3. Valores de utilización de Antidiabéticos en España, 2000-2008: Coste de Antidiabéticos

ANEXO 4. Valores de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008: Análisis Cuantitativo

ANEXO 5. Valores de sospechas de reacciones adversas a Antidiabéticos en España, 2000-2008: Principios activos antidiabéticos sospechosos de reacción adversa

ANEXO 6. Valores de sospechas de reacciones adversas a Antidiabéticos en España, 2000-2008: Análisis Cualitativo

ANEXO 7. Valores de sospechas de reacciones adversas a Antidiabéticos en España, 2000-2008: Análisis de Correspondencias Múltiples

ANEXO 8. Minería de datos: Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs

ANEXO 9. Minería de datos: Detección de señales de seguridad en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

ANEXO 10. Casos especiales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

ANEXO 11. Códigos de Clasificación ATC utilizados en el estudio (ref. ATC/DDD index 2011)

ANEXO 12. Índice temático de fármacos antidiabéticos

ANEXO 1. DATOS DE OFERTA DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008.

Datos adaptados de los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas, 2000-2009 (30).

Anexo 1. 1. Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antidiabéticos presentes en la oferta. Subgrupos farmacológicos de antidiabéticos.

Subgrupo farmacológico		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Insulinas y análogos	principios activos	7	8	8	10	11	11	10	12	11	11
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	49	47	49	48	51	40	23	25	26	26
	presentaciones	72	74	66	56	53	43	25	27	27	27
Agentes hipoglucemiantes orales	principios activos	14	14	15	16	16	16	16	17	19	23
	genéricos	0	0	1	1	1	1	3	18	23	26
	especialidades	22	22	24	26	27	26	28	44	52	61
	presentaciones	54	58	63	70	70	69	78	166	166	166
TOTAL	principios activos	21	22	23	26	27	27	26	29	30	34
	genéricos	0	0	1	1	1	1	3	18	23	26
	especialidades	71	69	73	74	78	66	51	69	78	87
	presentaciones	126	132	129	126	123	112	103	193	193	193

Anexo 1. 2. Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antidiabéticos presentes en la oferta. Subgrupos químicos de Insulinas.

Subgrupo químico		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
A10AB	principios activos	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	9	9	10	13	12	11	6	7	8	8
	presentaciones	14	14	14	15	13	13	7	7	9	9
A10AC	principios activos	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	9	9	10	10	11	9	6	6	5	5
	presentaciones	12	14	13	11	11	9	6	6	5	5
A10AD	principios activos	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	29	27	27	23	24	17	7	7	7	7
	presentaciones	44	42	37	28	24	17	7	7	7	7
A10AE	principios activos	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	2	2	2	2	4	3	4	4	6	6
	presentaciones	2	4	2	2	5	4	5	5	6	6

(continuación Anexo 1. 2)

Subgrupo químico		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
A10AF	principios activos	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	genéricos	0	.	.
	especialidades	1	.	.
	presentaciones	2	.	.

Anexo 1. 3. Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antidiabéticos presentes en la oferta. Subgrupos químicos de AHOs.

Subgrupo químico		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
A10BA	principios activos	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	genéricos	0	0	1	1	1	1	2	2	7	9
	especialidades	2	2	3	3	3	2	3	3	8	10
	presentaciones	3	3	4	4	4	2	3	3	9	11
A10BB	principios activos	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7
	genéricos	0	0	0	0	0	0	1	16	16	17
	especialidades	13	13	12	12	13	12	13	28	28	29
	presentaciones	28	32	30	30	31	30	36	123	109	94
A10BD	principios activos	0	0	0	0	0	1	1	2	3	5
	genéricos	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	2	3	6
	presentaciones	2	4	5	6	10
A10BF	principios activos	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	presentaciones	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
A10BG	principios activos	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2
	genéricos	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	.	.	1	2	2	2	2	2	3	3
	presentaciones	.	.	3	7	7	7	7	7	11	11
A10BH	principios activos	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	genéricos	0	0
	especialidades	1	4
	presentaciones	3	11
A10BX	principios activos	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	3	3	4	5	5	5	5	5	5	5
	presentaciones	7	7	10	13	12	12	12	12	12	13

Anexo 1. 4. Número de presentaciones de fármacos antidiabéticos en la oferta según el sistema de administración. Subgrupos químicos de Insulinas.

Subgrupo químico	sistema de administración	año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
rápida	vial	3	3	3	4	4	4	3	3	4	4
	jeringa	1	1	2	3	1	1
	cartucho	6	6	5	4	3	3	1	.	.	.
	pluma	4	4	4	4	5	5	3	4	5	5
intermedia	vial	5	6	4	4	4	3	2	2	2	2
	jeringa	1	1	2	2	2	1
	cartucho	4	4	4	2	1
	pluma	2	3	3	3	4	5	4	4	3	3
bifásica	vial	9	6	6	5	5	5	2	2	2	2
	jeringa	5	5	5	5	6	5
	cartucho	20	20	15	11	6	1
	pluma	10	11	11	7	7	6	5	5	5	5
prolongada	vial	2	4	2	2	3	2	1	1	1	1
	cartucho	1	1	2	2	1	1
	pluma	1	1	2	2	4	4
inhalada	polvo para inhalación	2	.	.
Total	vial	19	19	15	15	16	14	8	8	9	9
	jeringa	7	7	9	10	9	7
	cartucho	30	30	24	17	11	5	3	2	1	1
	pluma	16	18	18	14	17	17	14	15	17	17
	polvo para inhalación	2	.	.

Anexo 1. 5. Número de presentaciones de fármacos antidiabéticos en la oferta según el sistema de administración. Subgrupos químicos de AHOs.

Subgrupo químico	sistema de administración	año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Biguanidas	comprimidos	1	1	1	1
	comprimidos con cubierta pelicular	.	.	1	1	2	2	3	3	9	11
	grageas	2	2	1	1	1
	grageas retard	.	.	1	1	1
Sulfonilureas	comprimidos	28	32	30	30	30	28	34	121	107	90
	comprimidos de liberación modificada/controlada	1	2	2	2	2	4
Combinaciones de AHOS	comprimidos con cubierta pelicular	2	4	5	6	10

(continuación Anexo 1. 5)

Subgrupo químico	sistema de administración	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Inhibidores de alfa-glucosidasa	comprimidos	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Tiazolidindionas	comprimidos	.	.	.	4	4	4	4	4	8	8
	comprimidos con cubierta pelicular	.	.	3	3	3	3	3	3	3	3
Inhibidores de DPP-4	comprimidos	2
	comprimidos con cubierta pelicular	3	9
Otros agentes hipoglucemiantes	comprimidos	3	3	6	9	6	6	6	6	6	6
	comprimidos con cubierta pelicular	3	3	3	3	3	3
	plumas precargadas	2
	sobres	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2
Total	comprimidos	48	52	53	60	56	54	60	147	137	122
	comprimidos con cubierta pelicular	.	.	4	4	8	10	13	14	24	36
	comprimidos de liberación modificada/controlada	1	2	2	2	2	4
	grageas	2	2	1	1	1
	grageas retard	.	.	1	1	1
	plumas precargadas	2
	sobres	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2

Anexo 1. 6. Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antidiabéticos presentes en la oferta. Principios activos de Insulinas.

Principio activo		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
A10AB	insulina regular, normal o soluble (humana)	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	6	6	7	6	6	5	3	3	3	3
		presentaciones	9	9	9	7	6	5	3	3	3	3
	insulina lispro	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
		presentaciones	5	5	5	4	4	5	3	2	2	2
	insulina aspart	genéricos	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	.	.	4	3	3	1	1	1	1
		presentaciones	.	.	.	4	3	3	1	1	1	1
	insulina glulisina	genéricos	0	0	0
		especialidades	1	2	2
		presentaciones	1	3	3

(continuación Anexo 1. 6)

Principio activo			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
A10AC	insulina isofánica (humana)	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	6	6	7	7	8	7	5	5	4	4	
		presentaciones	9	9	10	8	8	7	5	5	4	4	
	insulina lispro protamina	genéricos	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	insulina zinc 70% (humana)	genéricos	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	2	2	2	2	2	1	
		presentaciones	2	4	2	2	2	1	
	insulina zinc porcina y bovina	genéricos	0
		especialidades	1
		presentaciones	1
A10AD	insulina regular + insulina isofánica (humana)	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	29	25	25	19	20	13	4	4	4	4	
		presentaciones	44	40	35	24	20	13	4	4	4	4	
	insulina lispro + insulina lispro protamina	genéricos	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		presentaciones	.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	insulina aspart + insulina aspart protamina	genéricos	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	.	.	2	2	2	1	1	1	1	1
		presentaciones	.	.	.	2	2	2	1	1	1	1	1
A10AE	insulina prolongada zinc 90% (humana)	genéricos	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	2	2	2	2	2	1	
		presentaciones	2	4	2	2	2	1	
	insulina glargina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	2	2	3	3	4	4	
		presentaciones	3	3	4	4	4	4	
	insulina detemir	genéricos	0	0	0	0	0
		especialidades	1	1	2	2	
		presentaciones	1	1	2	2	
A10AF	insulina humana por inhalación	genéricos	0	.	.	
		especialidades	1	.	.	
		presentaciones	2	.	.	

Anexo 1. 7. Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antidiabéticos presentes en la oferta. Principios activos de AHOs.

Principio activo			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
A10BA	buformina	genéricos	0	0	0	0	0	
		especialidades	1	1	1	1	1	
		presentaciones	2	2	2	2	2	
	metformina	genéricos	0	0	1	1	1	1	2	2	7	9	
		especialidades	1	1	2	2	2	2	3	3	8	10	
		presentaciones	1	1	2	2	2	2	3	3	9	11	
A10BB	clorpropamida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		presentaciones	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	glibenclamida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		especialidades	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
		presentaciones	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	gliclazida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		especialidades	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	4
		presentaciones	2	2	2	2	3	4	4	4	4	4	6
	glimepirida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	1	16	16	15
		especialidades	2	2	2	2	2	2	3	18	18	17	
		presentaciones	8	12	12	12	12	12	18	105	91	74	
	glipizida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2
	gliquidona	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	glisentida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	tolbutamida	genéricos	0	0
		especialidades	1	1
		presentaciones	2	2

(continuación Anexo 1. 7)

Principio activo		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
A10BD	rosiglitazona+metformina	genéricos	0	0	0	0	0
		especialidades	1	1	1	1	1
		presentaciones	2	4	3	3	3
	glimepirida+rosiglitazona	genéricos	0	0	0
		especialidades	1	1	1
		presentaciones	2	2	2
	pioglitazona + metformina	genéricos	0	0
		especialidades	1	2
		presentaciones	1	2
	vildagliptina+metformina	genéricos	0
		especialidades	1
		presentaciones	2
	sitagliptina+metformina	genéricos	0
		especialidades	1
		presentaciones	1
A10BF	Acarbosa	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		presentaciones	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Miglitol	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		presentaciones	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
A10BG	Rosiglitazona	genéricos	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	.	1	1	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	.	.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Pioglitazona	genéricos	.	.	.	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	.	.	1	1	1	1	1	2	2
		presentaciones	.	.	.	4	4	4	4	4	8	8
A10BH	Sitagliptina	genéricos	0	0	
		especialidades	1	3	
		presentaciones	3	9	
	Vildagliptina	genéricos	0
		especialidades	1
		presentaciones	2

(continuación Anexo 1. 7)

Principio activo		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
A10BX	goma guar	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
		presentaciones	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2
	repaglinida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
		presentaciones	3	3	3	6	6	6	6	6	6	6
	nateglinida	genéricos	.	.	0	0	0	0	0	0	0	0
		especialidades	.	.	1	1	1	1	1	1	1	1
		presentaciones	.	.	3	3	3	3	3	3	3	3
	exenatida	genéricos	0
		especialidades	1
		presentaciones	2

Anexo 1. 8. Nombre comercial de especialidades farmacéuticas y número de presentaciones presentes en la oferta según el principio activo antidiabético.

Principio activo	Especialidad farmacéutica	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09
A10AB												
insulina humana	actrapid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	actrapid innolet				1	1	1	1	1	1	1	1
	actrapid novolet	1	1	1	1	1	1	1				
	actrapid penfill	2	2	2	2	2	1					
	humaplust regular	1	1	1	1	1	1	1				
	humulina regular	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1
	humulina regular pen	1	1	1	1							
insulina lis-pro	humalog	3	3	3	3	2	2	3	2	1	1	1
	humalog humaject	1	1	1	1	1	1	1				
	humalog pen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
insulina aspart	novorapid					1	1	1				
	novorapid flexpen					1	1	1	1	1	1	1
	novorapid novolet					1						
	novorapid penfill					1	1	1				
insulina glulisina	apidra									1	2	2
	apidra optiset										1	1

(continuación Anexo 1. 8)

Principio activo	Especialidad farmacéutica	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	
A10AC													
insulina isofánica humana	humaplust NPH	1	1	1	1	1	1	1					
	humulina NPH	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	
	humulina NPH pen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	insulatard NPH (=insulatard)*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	insulatard NPH flexpen (=insulatard flexpen)*						1	1	1	1	1	1	
	insulatard NPH innolet (=insulatard innolet)*				1	1	1	1	1	1			
	insulatard NPH novolet (=insulatard novolet)*	1	1	1	1	1	1	1					
	insulatard NPH penfill	2	2	2	2	2	1						
insulina lispro protamina	humalog NPL pen			1	1	1	1	1	1	1	1	1	
insulina zinc humana	humulina lenta	1	1	2	1	1	1						
	monotard	1	1	2	1	1	1	1					
insulina zinc porcina y bovina	lente mc	1	1										
A10AD													
insulina regular+insulina isofánica	humaplust 10:90	1	1										
	humaplust 20:80	1	1	1	1	1	1						
	humaplust 30:70	1	1	1	1	1	1	1					
	humaplust 40:60	1	1	1	1								
	humaplust 50:50	1	1	1	1								
	humulina 10:90	3	3	3	2	1	1	1					
	humulina 10:90 pen	1	1	1	1								
	humulina 20:80	3	3	3	2	1	1	1					
	humulina 20:80 pen	1	1	1	1	1	1						
	humulina 30:70	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	
	humulina 30:70 pen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	humulina 40:60	3	3	3	2								
	humulina 40:60 pen	1	1	1	1								
	humulina 50:50	3	3	3	2	1	1	1					
	humulina 50:50 pen	1	1	1	1								
	mixtard 10 novolet	1	1	1	1	1	1	1					
	mixtard 10 penfill	2	2	2	2	2	1						
	mixtard 10 vial		1										
	mixtard 20 novolet	1	1	1	1	1	1	1					
	mixtard 20 penfill	2	2	2	2	2	1						
	mixtard 20 vial		1										
	mixtard 30								1	1	1	1	1
	mixtard 30 innolet							1	1	1	1	1	1
	mixtard 30 novolet	1	1	1	1	1	1	1					
	mixtard 30 penfill	2	2	2	2	2	1						
	mixtard 30/70	1	1	1	1	1	1						
mixtard 40 novolet	1	1	1	1	1	1	1						

(continuación Anexo 1. 8)

Principio activo	Especialidad farmacéutica	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09
insulina regular+insulina isofánica	mixtard 40 penfill	2	2	2	2	2	1					
	mixtard 40 vial		1									
	mixtard 50 novolet	1	1	1	1	1	1	1				
	mixtard 50 penfill	2	2	2	2	2	1					
insulina lispro+insulina lispro protamina	humalog mix 25 pen			1	1	1	1	1	1	1	1	1
	humalog mix 50 pen			1	1	1	1	1	1	1	1	1
insulina aspart+insulina aspart protamina	novomix 30 flexpen (= novomix flexpen)					1	1	1	1	1	1	1
	novomix 30 penfill					1	1	1				
A10AE												
insulina zinc humana	humulina ultralenta	1	1	2	1	1	1					
	ultratard	1	1	2	1	1	1	1				
insulina glargina	lantus						2	2	2	2	1	1
	lantus optiset						1	1	1	1	1	1
	lantus opticlik								1	1	1	1
	lantus solostar										1	1
insulina detemir	levemir flexpen (=levemir)								1	1	1	1
	levemir innolet										1	1
A10AF												
insulina inhalada	exubera										2	
A10BA												
buformina	silubin retard	2	2	2	2	2	2					
metformina	dianben	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	metformina géminis (=metformina sandoz)				1	1	1	1	1	1	1	1
	metformina kern pharma								1	1	1	1
	metformina bexal										1	1
	metformina cinfa										2	2
	metformina ragalab										1	
	metformina temperbex										1	1
	metformina ur										1	
	metformina aldo-unión											1
	metformina pensa											1
	metformina stada											1
metformina winthrop											1	
A10BB												
clorpropamida	diabinese	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
glibenclamida	daonil	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	euglucon	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	glucolon	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	norglicem 5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
gliclazida	diamicron	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	uni diamicron						1	2	2	2	2	2
	gliclazida merck											1

(continuación Anexo 1. 8)

Principio activo	Especialidad farmacéutica	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09
gliclazida	gliclazida teva											1
glimepirida	amaryl	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	4
	roname		2	6	6	6	6	6	6	6	4	4
	glimepirida acost									4	4	4
	glimepirida alter									8	6	4
	glimepirida angenerico									6	6	4
	glimepirida bexal								6	6	6	4
	glimepirida cinfa									6	6	4
	glimepirida combino pharm (=combix)									4	4	4
	glimepirida kern pharma									9	9	6
	glimepirida mabo									10	10	8
	glimepirida merck									6	4	4
	glimepirida normon									4	4	4
	glimepirida pensa									6	4	4
	glimepirida pharmagenus									8		
	glimepirida ratiopharm									4	2	
	glimepirida sandoz									4	4	4
	glimepirida stada									4	4	4
	glimepirida teva										6	4
glimepirida winthrop									4	4	4	
glipizida	glibenese	2	2	2	2	2	2					
	minodiab	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
gliquidona	glurenor	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
glisentida	staticum	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
tolbutamida	rastinon	2	2	2								
A10BD												
rosiglitazona+ metformina	avandamet							2	4	3	3	3
glimepirida + rosiglitazona	avaglim									2	2	2
pioglitazona + metformina	competact										1	1
	glubrava											1
vildagliptina + metformina	eucreas											2
sitagliptina + metformina	janumet											1
A10BF												
acarbosea	glucobay	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	glumida	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
miglitol	diastabol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	plumarol		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
A10BG												
rosiglitazona	avandia				3	3	3	3	3	3	3	3
pioglitazona	actos					4	4	4	4	4	4	4

(continuación Anexo 1. 8)

Principio activo	Especialidad farmacéutica	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09
	glustin										4	4
A10BH												
sitagliptina	januvia										3	3
	tesavel											3
	xelevia											3
vildagliptina	galvus											2
A10BX												
goma guar	fibra guar	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	plantaguar		2	2	2	2	1	1	1	1	1	
repaglinida	novonorm		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	prandin					3	3	3	3	3	3	3
nateglinida	starlix				3	3	3	3	3	3	3	3
exenatida	byetta											2

*se produce un cambio de nomenclatura en 2005, todas las especialidades 'Insulatard NPH' pasan a denominarse 'Insulatard'.

Anexo 1. 9. Errores detectados en la oferta de Insulinas

* En el Comunicado de cese de comercialización de insulinas de enero de 2006 (214) y según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (Colección 2005) (30) vigente en el momento de emisión de dicho comunicado:

- bajo el C.N.775957.7 se codifica Insulatard Novolet 100UI/ml, 5 plumas precargadas, cuando son JERINGAS PRECARGADAS
- bajo el C.N.776468.7 se codifica Mixtard 10 Novolet 100UI/ml, 5 plumas precargadas, cuando son JERINGAS PRECARGADAS
- bajo el C.N.776526.4 se codifica Mixtard 20 Novolet 100UI/ml, 5 plumas precargadas, cuando son JERINGAS PRECARGADAS
- bajo el C.N.776609.4 se codifica Mixtard 40 Novolet 100UI/ml, 5 plumas precargadas, cuando son JERINGAS PRECARGADAS
- bajo el C.N.776872.2 se codifica Mixtard 50 Novolet 100UI/ml, 5 plumas precargadas, cuando son JERINGAS PRECARGADAS

* En los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas (30), se han detectado dos excepciones en las que se ha producido el cambio de sistema de administración en jeringa 'INNOLET®' a sistema de administración en plumas precargadas 'INNOLET®' sin cambiar el C.N.:

Año 2003: C.N. 935254 ACTRAPID INNOLET 100UI/ml 5 jeringas precargadas de 3ml; 40,51€

Año 2004: C.N. 935254 ACTRAPID INNOLET 100UI/ml 5 jeringas precargadas de 3ml; 40,51€

Año 2005: C.N. 777268.2 MIXTARD 30 INNOLET 100UI/ml 5 jeringas precargadas de 3ml; 40,07€

Año 2006: C.N. 777268.2 MIXTARD 30 INNOLET 100UI/ml 5 plumas precargadas de 3ml; 38,84€

Anexo 1. 10. Errores detectados en la oferta de AHOs

En los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas correspondientes al año 2003 y 2004 (30) se han detectado cambios en presentaciones aunque permanecen identificadas bajo el mismo Código Nacional:

Metformina

Año 2003: C.N. 689877 DIANBEN 850 mg 50 comprimidos; 2,78€

Año 2004: C.N. 689877 DIANBEN 850 mg 50 comprimidos con cubierta pelicular; 2,78€

Nateglida

Año 2003: C.N. 749630 STARLIX 60 mg 84 comprimidos; 38,60€

Año 2004: C.N. 749630 STARLIX 60 mg 84 comprimidos con cubierta pelicular; 38,60€

Año 2003: C.N. 749648 STARLIX 120 mg 84 comprimidos; 39,41€

Año 2004: C.N. 749648 STARLIX 120 mg 84 comprimidos con cubierta pelicular; 39,41€

Año 2003: C.N. 752477 STARLIX 180 mg 84 comprimidos; 39,84€

Año 2004: C.N. 752477 STARLIX 180 mg 84 comprimidos con cubierta pelicular; 39,84€

ANEXO 2. VALORES DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: USO DE ANTIDIABÉTICOS

Anexo 2. 1. Número de envases de Antidiabéticos dispensados (miles de envases): Insulinas.

Comunidad Autónoma	año									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
Andalucía	1529,9	901,0	860,2	868,4	1214,5	1230,7	1260,8	1322,5	1372,7	-10,3
Cataluña	1063,5	719,2	708,7	739,3	884,4	871,3	906,3	972,3	1040,3	-2,2
Comunidad Valenciana	798,1	455,0	428,1	442,4	650,3	668,4	705,9	742,7	796,0	-0,3
Madrid	734,3	449,9	431,9	447,7	622,7	635,4	652,7	695,5	739,7	0,7
Galicia	301,8	193,7	188,7	195,0	265,6	277,7	285,4	302,4	326,0	8,0
Castilla-León	368,5	199,9	184,7	191,4	273,8	276,9	282,0	293,0	308,6	-16,3
Canarias	422,2	227,6	208,2	215,6	337,8	349,7	363,5	381,3	412,2	-2,4
Castilla-La Mancha	335,3	200,2	194,6	204,1	287,1	295,8	306,8	327,9	348,5	3,9
País Vasco	177,1	139,2	138,1	139,2	178,5	183,1	190,7	207,5	223,2	26,1
Murcia	196,7	119,6	112,0	115,4	170,2	177,1	186,4	202,3	216,4	10,0
Aragón	191,0	116,0	111,0	114,1	163,6	167,1	172,1	185,2	197,3	3,3
Extremadura	235,1	122,9	115,9	117,4	175,8	179,3	181,2	186,9	190,8	-18,8
Asturias	175,1	84,2	76,9	83,2	134,4	137,6	140,3	147,9	155,9	-11,0
Baleares	115,6	84,4	83,0	82,6	101,4	102,4	106,6	116,1	123,9	7,2
Cantabria	60,9	46,8	45,4	46,7	59,4	61,4	64,0	69,1	73,4	20,4
Navarra	72,9	39,3	39,1	41,3	60,5	62,2	64,1	68,0	72,8	-0,2
La Rioja	34,6	19,3	18,5	19,5	28,3	29,5	31,1	33,7	37,0	7,0
Ceuta	17,4	8,5	7,2	7,0	11,4	11,5	11,8	11,9	12,1	-30,7
Melilla	13,7	6,5	5,4	5,5	10,4	11,1	11,5	12,1	13,4	-2,7
TOTAL	6844,0	4133,2	3957,7	4076,0	5630,1	5728,3	5923,1	6278,1	6660,3	-2,7

Anexo 2. 2. Número de envases de Antidiabéticos dispensados (miles de envases): Agentes hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas (AHOs).

Comunidad Autónoma	año									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
Andalucía	2057,0	2299,7	2567,4	2804,2	3242,8	3501,0	3959,0	4345,8	4796,6	133,2
Cataluña	1720,5	1949,8	2195,9	2482,5	2787,9	3044,5	3337,2	3630,7	4006,2	132,8
Comunidad Valenciana	1287,1	1424,9	1578,7	1749,9	1998,9	2194,2	2402,4	2628,0	2960,2	130,0
Madrid	1015,0	1155,0	1327,0	1495,1	1726,4	1947,8	2164,3	2398,2	2685,6	164,6
Galicia	597,9	670,0	732,3	746,1	903,3	1001,9	1112,5	1220,2	1378,8	130,6
Castilla-León	587,9	664,7	731,9	792,4	902,0	995,0	1085,1	1188,0	1320,9	124,7

(continuación Anexo 2. 2)

CCAA	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
Canarias	530,0	585,7	639,0	702,2	803,0	888,7	977,4	1070,0	1195,8	125,6
Castilla-La Mancha	501,1	561,6	624,4	682,4	788,7	879,6	978,6	1082,8	1221,0	143,7
País Vasco	515,2	577,5	645,0	702,6	774,9	865,1	938,4	1020,6	1120,2	117,4
Murcia	431,1	470,6	511,1	559,3	648,1	713,6	778,7	858,5	929,1	115,5
Aragón	324,6	364,6	396,9	429,8	494,0	538,9	586,1	639,6	696,9	114,7
Extremadura	329,6	357,0	390,0	424,7	482,2	526,9	571,2	613,6	667,8	102,6
Asturias	193,7	217,7	242,7	257,8	308,5	346,9	390,1	445,3	509,6	163,1
Baleares	196,3	225,6	251,8	276,8	315,6	345,3	372,8	405,5	444,2	126,3
Cantabria	123,4	140,5	157,2	176,8	205,8	233,2	257,9	284,2	311,5	152,5
Navarra	102,0	110,6	122,5	133,4	156,7	180,9	205,1	225,5	252,6	147,7
La Rioja	70,9	78,6	85,4	93,0	104,0	114,3	124,7	133,5	147,7	108,5
Ceuta	13,1	16,2	18,9	20,2	24,7	27,3	29,9	32,2	36,2	176,7
Melilla	13,6	14,3	16,1	17,6	20,3	22,6	24,7	28,3	32,7	139,5
TOTAL	10610,2	11884,5	13234,4	14547,0	16687,5	18367,7	20296,1	22250,5	24713,6	132,9

Anexo 2. 3. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Subgrupos farmacológicos

ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
A10A	10,65	9,66	9,80	9,86	13,06	13,18	13,50	14,17	14,75	38,50
A10B	28,16	30,82	33,26	35,14	38,61	40,13	42,17	43,9	45,68	62,22
Total	38,82	40,48	43,06	45,00	51,67	53,31	55,67	58,08	60,43	55,67
A10B/A10A	2,64	3,19	3,39	3,56	2,96	3,04	3,12	3,10	3,10	3,12*

*valor medio del periodo

Anexo 2. 4. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Subgrupos químicos

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
A10AB	0,92	0,87	0,9	0,95	1,35	1,55	1,77	2,02	2,27	146,74
A10AC	6,48	5,52	5,35	5,25	5,76	5,03	4,18	3,44	2,78	-57,10
A10AD	3,22	3,26	3,54	3,65	5,37	5,25	5,11	5,08	4,96	54,04
A10AE	0,03	<0,01	.	0,01	0,59	1,35	2,45	3,62	4,74	
A10AF	0,01	<0,01	
A10BA	3,34	4,48	5,94	7,45	9,46	11,25	13,35	15,65	18,23	445,81
A10BB	20,97	22,12	22,94	23,33	23,07	22,35	21,96	21,17	19,85	-5,34
A10BD	0,03	0,34	0,59	0,84	1,07	
A10BF	3,38	3,44	3,27	3,09	2,86	2,54	2,19	1,83	1,49	-55,92

(continuación Anexo 2. 4)

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
A10BG	.	.	0,03	0,1	0,72	0,87	0,95	1	0,94	
A10BH	<0,01	0,47	
A10BX	0,47	0,79	1,08	1,18	2,48	2,78	3,12	3,42	3,64	674,47

Anexo 2. 5. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Principios activos de Insulinas.

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	0,78	0,67	0,66	0,67	0,71	0,55	0,5	0,46	0,41	-47,44
insulina lispro	0,14	0,21	0,24	0,28	0,34	0,4	0,46	0,54	0,58	314,29
insulina aspart	0,30	0,60	0,80	1,00	1,11	
insulina glulisina	0,02	0,17	
insulina isofánica (humana)	6,26	5,5	5,35	5,25	5,61	5	4,15	3,37	2,67	-57,35
insulina lispro protamina	0,02	0	0	0	0,1	0	0,03	0,07	0,11	450,00
insulina zinc 70% (humana)	0,18	0,02	0	.	0,05	0,02	0,01	0	0	
insulina zinc porcina y bovina	0,02	0	
insulina regular + insulina isofánica (humana)	3,14	3,26	3,54	3,65	3,37	2,7	1,67	1,39	1,25	-60,19
insulina lispro + insulina lispro protamina	0,08	0	0	0	0,97	0,93	1,03	1,1	1,14	1325,0
insulina aspart + insulina aspart protamina	1,03	1,61	2,4	2,59	2,57	
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,03	0	.	0	0,01	0,01	0	0	0	
insulina glargina	.	.	.	0,01	0,57	1,23	1,85	2,54	3,27	
insulina detemir	0,11	0,6	1,08	1,47	
insulina humana por inhalación	0,01	0	

Anexo 2. 6. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Principios activos de AHOs

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
metformina	3,1	4,27	5,75	7,29	9,39	11,25	13,35	15,65	18,23	488,06
buformina	0,25	0,21	0,18	0,16	0,07	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
glibenclamida	9,84	9,38	8,94	8,42	7,95	7,48	7,03	6,43	5,74	-41,67
clorpropamida	0,18	0,16	0,14	0,12	0,1	0,08	0,07	0,06	0,05	-72,22
tolbutamida	0,05	0,04	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	.	.	.	

(continuación Anexo 2. 6)

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
glipizida	1,64	1,52	1,4	1,31	1,18	1,05	0,95	0,86	0,76	-53,66
gliquidona	0,17	0,16	0,15	0,15	0,14	0,12	0,12	0,11	0,11	-35,29
gliclazida	3,11	3,26	3,41	3,54	3,51	3,38	3,36	3,31	3,21	3,22
glimepirida	5,69	7,34	8,67	9,59	10,03	10,11	10,32	10,31	9,91	74,17
glisentida	0,29	0,25	0,22	0,19	0,16	0,14	0,11	0,09	0,08	-72,41
metformina + rosiglitazona	0,03	0,34	0,59	0,73	0,68	
rosiglitazona + glimepirida	0,11	0,27	
pioglitazona + metformina	0,07	
metformina + sitagliptina	<0,01	
metformina + vildagliptina	0,05	
acarbosa	2,8	2,55	2,43	2,34	2,21	2,01	1,77	1,49	1,22	-56,43
miglitol	0,58	0,89	0,84	0,74	0,64	0,52	0,43	0,34	0,27	-53,45
rosiglitazona	0,38	0,43	0,44	0,42	0,35	
pioglitazona	.	.	0,03	0,1	0,34	0,44	0,51	0,58	0,60	
sitagliptina	<0,01	0,46	
vildagliptina	0,01	
goma guar	0,19	0,17	0,15	0,04	0,11	0,1	0,09	0,08	0,07	-63,16
repaglinida	0,28	0,62	0,88	1,06	2,3	2,64	2,99	3,31	3,55	1167,86
nateglinida	.	.	0,05	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	
exenatida	<0,01	

Anexo 2. 7. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) según la forma de administración. Insulinas.

Forma de administración	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
viales	2,40	0,30	0,06	0,09	1,07	0,77	0,61	0,48	0,40	-83,21
cartuchos	0,55	0,44	0,27	0,25	0,08	<0,01	0,09	0,23	0,16	-71,54
jeringas precargadas	5,53	6,58	7,08	7,28	4,18	0,03	0,01	<0,01	<0,01	-99,99
plumas precargadas	2,17	2,35	2,38	2,24	7,73	12,38	12,80	13,45	14,19	554,88
inhaladores	0,01	<0,01	.
Total	10,65	9,66	9,80	9,86	13,06	13,18	13,50	14,17	14,75	38,44

Anexo 2. 8. Utilización de Antidiabéticos medida en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) según la forma de administración. AHOs.

Forma de administración	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
comprimidos	27,72	30,44	32,93	34,94	38,42	40,03	42,08	43,83	45,61	64,53
grageas	0,25	0,21	0,18	0,16	0,07	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-99,99
sobres	0,19	0,17	0,15	0,04	0,11	0,10	0,09	0,08	0,07	-64,08
plumas precargadas	<0,01	.
Total	28,16	30,82	33,26	35,14	38,61	40,13	42,17	43,90	45,68	62,21

Anexo 2. 9. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización). Subgrupos farmacológicos.

ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10A	27,4	23,9	22,8	21,9	25,3	24,7	24,3	24,4	24,4
A10B	72,6	76,1	77,2	78,1	74,7	75,3	75,7	75,6	75,6

Anexo 2. 10. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización). Subgrupos químicos de Insulinas.

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10AB	8,6	9,1	9,2	9,6	10,3	11,7	13,1	14,2	15,4
A10AC	60,8	57,1	54,7	53,2	44,1	38,2	31	24,3	18,8
A10AD	30,2	33,8	36,1	37,1	41,1	39,8	37,8	35,9	33,6
A10AE	0,3	0	0	0,1	4,5	10,3	18,1	25,6	32,2
A10AF	0,1	0

Anexo 2. 11. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización). Subgrupos químicos de AHOs.

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10BA	11,9	14,5	17,9	21,2	24,5	28,0	31,7	35,6	39,9
A10BB	74,5	71,8	69,0	66,4	59,7	55,7	52,1	48,2	43,5
A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	1,4	1,9	2,3
A10BF	12,0	11,1	9,8	8,8	7,4	6,3	5,2	4,2	3,3
A10BG	0,0	0,0	0,1	0,3	1,9	2,2	2,3	2,3	2,1
A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
A10BX	1,7	2,6	3,3	3,4	6,4	6,9	7,4	7,8	8,0

**Anexo 2. 12. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización).
Principios activos de Insulinas.**

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	7,3	6,9	6,7	6,8	5,4	4,2	3,7	3,2	2,8
insulina lispro	1,3	2,2	2,5	2,8	2,6	3,0	3,4	3,8	3,9
insulina aspart	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3	4,6	5,9	7,0	7,5
insulina glulisina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,2
insulina isofánica (humana)	58,8	56,9	54,7	53,2	42,9	38,0	30,7	23,8	18,1
insulina lispro protamina	0,2	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,2	0,5	0,7
insulina zinc 70% (humana)	1,7	0,2	0,0	0,0	0,4	0,2	0,0	0,0	0,0
insulina zinc porcina y bovina	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
insulina regular + insulina isofánica (humana)	29,4	33,8	36,1	37,1	25,8	20,5	12,4	9,8	8,5
insulina lispro + insulina lispro protamina	0,8	0,0	0,0	0,0	7,4	7,1	7,6	7,8	7,8
insulina aspart + insulina aspart protamina	0,0	0,0	0,0	0,0	7,9	12,2	17,8	18,3	17,4
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
insulina glargina	0,0	0,0	0,0	0,1	4,4	9,3	13,7	17,9	22,2
insulina detemir	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	4,4	7,6	10,0
insulina humana por inhalación	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0

**Anexo 2. 13. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización).
Principios activos de AHOs**

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
metformina	11,0	13,8	17,3	20,7	24,3	28,0	31,7	35,6	39,9
buformina	0,9	0,7	0,6	0,4	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
glibenclamida	34,9	30,4	26,9	24,0	20,6	18,6	16,7	14,6	12,6
clorpropamida	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
tolbutamida	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
glipizida	5,8	4,9	4,2	3,7	3,1	2,6	2,2	2,0	1,7
gliquidona	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
gliclazida	11,1	10,6	10,3	10,1	9,1	8,4	8,0	7,5	7,0
glimepirida	20,2	23,8	26,1	27,3	26,0	25,2	24,5	23,5	21,7
glisentida	1,0	0,8	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
metformina + rosiglitazona	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	1,4	1,7	1,5
rosiglitazona + glimepirida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6
pioglitazona + metformina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
metformina + sitagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
metformina + vildagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
acarbosea	10,0	8,3	7,3	6,7	5,7	5,0	4,2	3,4	2,7

(continuación Anexo 2. 13)

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
miglitol	2,1	2,9	2,5	2,1	1,7	1,3	1,0	0,8	0,6
rosiglitazona	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,1	1,0	1,0	0,8
pioglitazona	0,0	0,0	0,1	0,3	0,9	1,1	1,2	1,3	1,3
sitagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
vildagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
goma guar	0,7	0,6	0,4	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
repaglinida	1,0	2,0	2,7	3,0	6,0	6,6	7,1	7,5	7,8
nateglinida	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0
exenatida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Anexo 2. 14. Utilización de Antidiabéticos (DHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	44,00	45,41	48,08	49,55	56,97	57,16	59,66	61,52	63,14
Aragón	39,07	41,55	44,02	46,02	52,88	54,49	56,80	59,01	60,69
Asturias	29,78	30,58	33,27	35,25	42,54	45,07	48,10	51,78	55,85
Baleares	34,20	36,26	37,70	38,64	43,52	44,39	45,47	46,80	47,56
Canarias	48,11	48,33	50,08	52,59	63,08	65,83	69,02	71,47	75,19
Cantabria	33,14	35,30	37,28	39,55	45,12	48,03	50,64	53,19	55,25
Castilla-Mancha	44,00	46,08	49,02	51,42	58,81	61,13	63,78	66,68	69,52
Castilla-León	33,40	35,67	38,57	41,00	47,32	49,59	51,88	54,67	57,64
Cataluña	38,69	40,41	42,65	44,70	49,53	50,42	52,22	54,63	57,05
Ceuta	29,46	29,33	30,37	31,44	45,60	47,85	50,11	51,35	54,43
C. Valenciana	46,50	48,57	51,56	54,01	62,33	64,03	66,24	68,28	70,84
Extremadura	47,38	48,95	53,30	56,42	65,83	68,82	71,35	73,73	75,91
Galicia	32,08	35,11	38,20	39,88	46,40	49,16	52,34	54,97	58,74
Madrid	28,27	28,72	30,50	31,81	36,96	38,54	40,67	43,02	44,95
Melilla	35,48	34,46	37,49	41,36	53,83	62,64	65,01	66,60	69,36
Murcia	56,84	59,49	62,10	64,10	73,12	75,22	77,30	81,07	81,94
Navarra	28,34	29,10	31,75	33,55	39,12	41,41	43,76	46,09	48,07
País Vasco	32,38	35,01	38,53	40,88	45,72	49,15	51,61	54,61	57,66
La Rioja	36,83	37,59	38,99	40,43	44,80	46,12	47,85	49,90	52,30

Anexo 2. 15. Utilización de Antidiabéticos (DHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupo farmacológico Insulinas

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	13,20	11,98	12,15	12,04	15,97	15,92	16,12	16,75	17,12
Aragón	9,98	9,36	9,50	9,64	13,04	13,28	13,67	14,53	15,17
Asturias	9,09	7,44	7,58	8,15	12,29	12,76	13,15	13,96	14,68
Baleares	9,53	9,11	9,10	8,74	10,79	10,82	11,05	11,64	11,92
Canarias	13,91	12,02	11,82	11,87	17,58	17,98	18,54	19,18	20,27
Cantabria	8,99	8,63	8,69	8,81	10,90	11,20	11,56	12,35	12,92
Castilla-Mancha	12,19	11,17	11,43	11,73	15,53	15,79	16,15	16,91	17,42
Castilla-León	8,46	7,55	7,73	7,98	10,84	11,05	11,30	11,78	12,30
Cataluña	11,24	10,51	10,62	10,72	12,88	12,73	13,02	13,82	14,49
Ceuta	12,17	10,72	10,31	10,24	15,24	15,40	15,71	15,72	15,88
C. Valenciana	11,86	10,57	10,64	10,60	14,61	14,63	15,09	15,59	16,24
Extremadura	12,54	10,93	11,37	11,49	16,43	16,74	16,98	17,47	17,75
Galicia	7,41	6,95	7,21	7,41	9,72	10,21	10,52	11,14	11,99
Madrid	8,97	7,97	8,03	8,04	10,58	10,64	10,92	11,54	11,94
Melilla	11,92	9,28	8,67	8,79	15,67	17,44	17,77	18,02	19,20
Murcia	11,12	9,74	9,67	9,64	13,32	13,51	13,91	14,87	15,54
Navarra	7,55	6,68	7,12	7,38	10,02	10,33	10,63	11,27	11,86
País Vasco	6,60	6,44	6,68	6,70	8,55	8,86	9,19	9,94	10,63
La Rioja	7,84	6,84	7,04	7,25	9,85	10,00	10,41	11,20	11,99

Anexo 2. 16. Utilización de Antidiabéticos (DHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupo farmacológico AHOs

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	30,81	33,43	35,93	37,51	41,00	41,25	43,54	44,77	46,02
Aragón	29,08	32,19	34,52	36,38	39,84	41,21	43,13	44,48	45,52
Asturias	20,69	23,14	25,69	27,10	30,25	32,32	34,96	37,82	41,17
Baleares	24,68	27,15	28,60	29,90	32,72	33,57	34,43	35,16	35,64
Canarias	34,20	36,32	38,26	40,72	45,50	47,84	50,48	52,29	54,92
Cantabria	24,15	26,67	28,60	30,74	34,21	36,83	39,08	40,84	42,33
Castilla-Mancha	31,81	34,90	37,59	39,69	43,27	45,34	47,62	49,78	52,10
Castilla-León	24,95	28,12	30,84	33,02	36,48	38,54	40,58	42,90	45,34
Cataluña	27,45	29,90	32,03	33,98	36,65	37,69	39,20	40,81	42,56
Ceuta	17,30	18,61	20,06	21,20	30,36	32,44	34,40	35,64	38,55
C. Valenciana	34,64	38,01	40,92	43,41	47,71	49,40	51,15	52,69	54,60
Extremadura	34,84	38,02	41,93	44,93	49,41	52,08	54,38	56,26	58,16
Galicia	24,68	28,16	30,98	32,47	36,68	38,95	41,82	43,83	46,76

(continuación Anexo 2. 16)

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Madrid	19,30	20,75	22,47	23,77	26,38	27,90	29,74	31,48	33,01
Melilla	23,56	25,18	28,82	32,57	38,16	45,20	47,25	48,59	50,16
Murcia	45,72	49,75	52,42	54,47	59,81	61,71	63,39	66,20	66,41
Navarra	20,79	22,42	24,63	26,17	29,10	31,08	33,13	34,82	36,21
País Vasco	25,78	28,58	31,85	34,18	37,17	40,29	42,42	44,67	47,03
La Rioja	28,99	30,75	31,95	33,18	34,95	36,12	37,44	38,70	40,32

Anexo 2. 17. Utilización de Antidiabéticos (DHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos químicos

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	A10A	A10AB	,78	,72	,77	,80	1,19	1,47	1,79	2,12	2,43
		A10AC	7,78	6,68	6,51	6,35	7,02	6,14	5,10	4,24	3,42
		A10AD	4,60	4,58	4,87	4,89	7,28	7,00	6,57	6,29	5,87
		A10AE	,04	,00	.	,00	,48	1,31	2,66	4,09	5,39
		A10AF	,01	,00
	A10B	A10BA	3,17	4,46	6,27	8,04	10,69	12,62	15,49	18,24	21,13
		A10BB	23,61	24,52	25,05	24,96	24,11	22,50	22,03	20,67	18,98
		A10BD	,02	,28	,45	,62	,81
		A10BF	3,48	3,51	3,31	3,08	2,78	2,37	2,00	1,61	1,27
		A10BG	.	.	,02	,09	,62	,71	,75	,79	,75
		A10BH	,00	,27
	A10BX	,54	,94	1,27	1,35	2,78	2,76	2,82	2,85	2,80	
	Aragón	A10A	A10AB	,95	,92	,92	,94	1,36	1,50	1,68	1,94
A10AC			6,69	5,75	5,51	5,39	5,79	4,91	3,91	3,03	2,35
A10AD			2,32	2,69	3,07	3,30	5,23	5,39	5,49	5,52	5,42
A10AE			,02	,00	.	,01	,66	1,47	2,58	4,04	5,21
A10AF			,00	,00
A10B		A10BA	3,65	4,73	5,96	7,36	9,18	10,76	12,54	14,65	16,87
		A10BB	21,26	22,71	23,58	23,88	23,13	21,94	21,30	19,97	18,26
		A10BD	,03	,38	,72	1,11	1,49
		A10BF	3,71	3,86	3,69	3,56	3,33	3,00	2,61	2,16	1,73
		A10BG	.	.	,04	,11	1,00	1,33	1,50	1,53	1,40
		A10BH	,00	,56
A10BX		,47	,89	1,25	1,47	3,18	3,81	4,47	5,06	5,20	
Asturias		A10A	A10AB	,50	,40	,35	,38	,75	,93	1,14	1,39
	A10AC		5,92	4,50	4,40	4,50	5,90	5,20	4,48	3,82	3,19
	A10AD		2,61	2,54	2,83	3,28	5,17	5,36	5,30	5,58	5,77

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Asturias	A10A	A10AE	,06	,01	.	,01	,47	1,27	2,24	3,17	4,05
		A10AF	,00	,00
	A10B	A10BA	1,52	2,26	3,29	3,78	5,77	7,51	9,69	12,97	16,54
		A10BB	15,98	17,39	18,81	19,59	19,76	19,87	20,21	19,90	19,49
		A10BD	,01	,07	,16	,29	,46
		A10BF	3,06	3,30	3,29	3,32	3,31	3,08	2,77	2,29	1,81
		A10BG	.	.	,03	,08	,35	,48	,57	,57	,52
		A10BH	,00	,35
A10BX	,13	,20	,28	,33	1,05	1,30	1,57	1,81	2,01		
Balears	A10A	A10AB	1,11	1,07	1,13	1,09	1,51	1,65	1,76	1,99	2,15
		A10AC	7,27	6,92	6,72	6,39	6,45	5,69	4,78	3,93	3,21
		A10AD	1,13	1,12	1,26	1,25	2,21	2,21	2,30	2,46	2,51
		A10AE	,02	,00	.	,01	,62	1,27	2,21	3,24	4,05
		A10AF	,01	,00
	A10B	A10BA	4,05	5,12	6,25	7,37	9,05	10,36	11,59	13,03	14,68
		A10BB	18,21	19,39	19,74	19,92	20,10	19,29	18,72	17,95	16,69
		A10BD	,01	,23	,46	,57	,60
		A10BF	2,20	2,27	2,17	2,07	1,99	1,78	1,55	1,31	1,03
		A10BG	.	.	,01	,06	,47	,55	,55	,61	,57
A10BH	,00	,30		
A10BX	,23	,37	,43	,49	1,11	1,37	1,55	1,70	1,76		
Canarias	A10A	A10AB	1,43	1,21	1,14	1,16	1,82	2,04	2,23	2,48	2,90
		A10AC	7,94	6,28	5,82	5,62	6,50	5,59	4,56	3,54	2,65
		A10AD	4,52	4,52	4,87	5,08	8,46	8,55	8,55	8,65	8,72
		A10AE	,02	,00	.	,01	,80	1,80	3,19	4,51	5,99
		A10AF	,00	,00
	A10B	A10BA	5,17	6,01	7,10	8,50	10,50	12,49	14,95	17,41	20,20
		A10BB	24,27	24,93	25,51	26,44	26,90	26,84	26,97	26,24	25,33
		A10BD	,02	,41	,62	,87	1,12
		A10BF	3,94	4,00	3,78	3,66	3,47	3,13	2,67	2,19	1,75
		A10BG	.	.	,03	,10	,70	,79	,82	,83	,74
A10BH	,00	,70		
A10BX	,82	1,38	1,84	2,02	3,93	4,19	4,45	4,75	5,08		
Cantabria	A10A	A10AB	,58	,61	,64	,67	,88	1,06	1,18	1,30	1,41
		A10AC	6,14	5,65	5,59	5,45	5,32	4,53	3,60	3,07	2,64
		A10AD	2,26	2,37	2,46	2,68	4,13	4,28	4,38	4,70	5,00
		A10AE	,02	,00	.	,01	,58	1,33	2,39	3,27	3,87
		A10AF	,00	,00
	A10B	A10BA	3,05	4,21	5,54	7,16	8,98	11,04	13,19	15,54	17,94

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Cantabria	A10B	A10BB	17,92	19,09	19,58	19,98	19,62	18,94	18,54	17,52	16,35	
		A10BD	,05	,72	1,05	1,32	1,56	
		A10BF	2,66	2,72	2,62	2,71	2,70	2,51	2,17	1,85	1,51	
		A10BG	.	.	,02	,07	,85	1,09	1,25	1,40	1,31	
		A10BH	,00	,36	
		A10BX	,51	,65	,83	,82	2,02	2,52	2,88	3,21	3,30	
Castilla-Mancha	A10A	A10AB	,82	,64	,63	,68	1,18	1,38	1,58	1,79	2,04	
		A10AC	6,97	5,92	5,75	5,67	6,30	5,51	4,51	3,65	2,84	
		A10AD	4,36	4,61	5,05	5,37	7,58	7,72	7,67	7,85	7,90	
		A10AE	,04	,00	.	,00	,49	1,18	2,40	3,60	4,64	
		A10AF	,01	,00	
Castilla-Mancha	A10B	A10BA	2,90	3,99	5,48	6,86	9,03	10,89	13,04	15,21	17,79	
		A10BB	24,73	26,09	26,96	27,41	26,33	25,66	24,93	24,25	22,67	
		A10BD	,02	,22	,42	,67	1,11	
		A10BF	3,81	3,95	3,87	3,77	3,50	3,24	2,88	2,51	2,13	
		A10BG	.	.	,04	,12	,65	,66	,83	,91	,92	
		A10BH	,00	,60	
		A10BX	,38	,87	1,25	1,54	3,75	4,66	5,52	6,22	6,87	
Castilla-León	A10A	A10AB	,61	,58	,58	,61	,89	1,02	1,17	1,33	1,52	
		A10AC	5,40	4,45	4,42	4,51	5,33	4,80	4,09	3,38	2,75	
		A10AD	2,40	2,52	2,74	2,87	4,15	4,09	3,84	3,82	3,83	
		A10AE	,05	,01	.	,00	,47	1,15	2,20	3,24	4,20	
		A10AF	,00	,00	
	A10B	A10BA	2,20	3,12	4,18	5,35	6,89	8,67	10,63	12,96	15,79	
		A10BB	18,71	20,42	21,75	22,60	22,62	22,26	22,14	22,07	21,31	
		A10BD	,03	,36	,64	,90	1,09	
		A10BF	3,63	3,88	3,95	3,98	3,91	3,67	3,30	2,87	2,40	
		A10BG	.	.	,05	,12	,76	,96	1,00	1,03	,98	
		A10BH	,00	,47	
	Cataluña	A10A	A10AB	1,42	1,42	1,49	1,55	1,94	2,06	2,24	2,49	2,68
			A10AC	7,14	6,46	6,34	6,29	6,52	5,84	5,18	4,47	3,83
A10AD			2,65	2,63	2,79	2,87	3,82	3,60	3,55	3,63	3,64	
A10AE			,04	,01	.	,01	,59	1,24	2,05	3,23	4,34	
A10AF			,01	,00	
A10B		A10BA	4,62	6,11	7,89	9,92	11,84	13,58	15,42	17,53	19,85	
		A10BB	19,90	20,67	21,01	21,12	20,67	19,70	19,18	18,59	17,69	
		A10BD	,03	,32	,52	,67	,75	
A10BF	2,52	2,45	2,20	1,94	1,65	1,36	1,13	,91	,73			

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Cataluña.	A10B	A10BG	.	.	,03	,08	,76	,93	1,01	1,07	1,01
		A10BH	,00	,32
		A10BX	,42	,67	,90	,92	1,69	1,79	1,94	2,04	2,19
Ceuta	A10A	A10AB	1,78	1,48	1,51	1,79	2,30	2,67	2,87	3,05	3,37
		A10AC	5,65	4,23	3,41	3,22	3,32	2,74	2,20	1,58	1,19
		A10AD	4,74	5,00	5,39	5,23	9,36	9,62	9,71	9,45	8,44
		A10AE	,26	,37	,93	1,62	2,89
		A10AF	,02	.
	A10B	A10BA	1,94	3,25	4,35	5,01	5,78	7,05	8,36	10,11	12,44
		A10BB	13,36	11,05	9,67	9,22	9,23	9,04	8,56	7,45	6,91
		A10BD	,04	,36	,47	,60	,99
		A10BF	,64	,50	,36	,36	,44	,56	,48	,42	,34
		A10BG	.	.	,21	,47	3,49	2,88	3,14	3,26	2,98
		A10BH	,59
		A10BX	1,36	3,80	5,47	6,14	11,38	12,55	13,39	13,80	14,31
	C. Valenciana	A10A	A10AB	,71	,69	,71	,76	1,20	1,41	1,64	1,87
A10AC			8,27	6,94	6,69	6,42	7,02	5,96	4,74	3,66	2,79
A10AD			2,86	2,93	3,24	3,41	5,74	5,71	5,84	5,83	5,72
A10AE			,03	,00	.	,01	,65	1,55	2,86	4,21	5,58
A10AF			,01	,00
A10B		A10BA	3,08	4,26	5,80	7,65	9,56	11,29	13,30	15,65	18,47
		A10BB	26,02	27,65	28,75	29,41	29,27	28,40	27,46	25,97	23,79
		A10BD	,04	,49	,85	1,25	1,75
		A10BF	4,83	4,87	4,59	4,31	4,01	3,55	3,06	2,56	2,06
		A10BG	.	.	,05	,16	,97	1,22	1,32	1,44	1,38
		A10BH	,00	,89
		A10BX	,71	1,22	1,72	1,88	3,86	4,45	5,16	5,82	6,26
Extremadura		A10A	A10AB	,71	,60	,61	,65	1,11	1,39	1,65	1,93
	A10AC		7,86	6,33	6,11	5,91	6,74	5,61	4,56	3,53	2,53
	A10AD		3,93	3,99	4,65	4,92	7,84	7,78	7,49	7,31	7,09
	A10AE		,03	,00	.	,01	,74	1,95	3,29	4,70	5,92
	A10AF		,01	,00
	A10B	A10BA	2,53	3,67	5,40	7,62	9,91	12,15	14,55	16,91	19,53
		A10BB	26,29	27,77	29,83	30,94	30,86	30,82	30,35	29,53	27,87
		A10BD	,02	,16	,29	,69	1,46
		A10BF	5,27	5,29	5,00	4,59	4,22	3,75	3,26	2,76	2,31
		A10BG	.	.	,03	,08	,58	,71	,76	,81	,77
		A10BH	,00	,68
		A10BX	,75	1,29	1,68	1,70	3,82	4,49	5,17	5,56	5,54

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Galicia	A10A	A10AB	,54	,56	,60	,65	,92	1,15	1,31	1,54	1,79
		A10AC	4,07	3,63	3,70	3,77	4,15	3,74	3,09	2,58	2,17
		A10AD	2,79	2,75	2,92	2,98	4,12	3,97	3,80	3,76	3,74
		A10AE	,01	,00	.	,01	,53	1,35	2,31	3,25	4,28
		A10AF	,01	,00
	A10B	A10BA	1,41	2,27	3,35	3,45	6,25	8,13	10,15	12,41	15,41
		A10BB	18,97	21,22	22,90	24,24	24,52	24,72	25,11	24,76	24,13
		A10BD	,03	,30	,72	1,08	1,37
		A10BF	3,92	4,15	4,07	4,06	3,89	3,60	3,28	2,84	2,43
		A10BG	.	.	,03	,07	,58	,57	,80	,84	,85
		A10BH	,00	,57
	A10BX	,38	,52	,65	,64	1,41	1,63	1,76	1,90	2,01	
	Madrid	A10A	A10AB	,96	,87	,86	,92	1,35	1,51	1,68	1,90
A10AC			4,89	3,93	3,71	3,58	4,00	3,52	2,92	2,50	2,05
A10AD			3,09	3,17	3,46	3,54	4,62	4,50	4,39	4,39	4,22
A10AE			,03	,00	.	,01	,61	1,12	1,94	2,75	3,56
A10AF			,00	,00
A10B		A10BA	3,03	4,00	5,26	6,61	8,17	9,76	11,57	13,55	15,72
		A10BB	13,80	14,16	14,50	14,54	14,53	14,14	13,90	13,45	12,56
		A10BD	,02	,23	,40	,57	,64
		A10BF	2,16	2,11	1,96	1,76	1,58	1,38	1,19	,99	,78
		A10BG	.	.	,03	,06	,48	,57	,61	,64	,57
		A10BH	,00	,27
A10BX		,32	,49	,71	,80	1,61	1,82	2,07	2,28	2,46	
Melilla		A10A	A10AB	,34	,32	,32	,39	,60	,98	1,21	1,49
	A10AC		10,05	7,87	7,31	7,35	11,74	12,24	11,05	8,42	6,51
	A10AD		1,52	1,08	1,04	1,04	3,11	3,64	4,13	4,70	4,71
	A10AE		,00	,00	.	.	,21	,58	1,38	3,40	5,84
	A10AF		,00	.
	A10B	A10BA	,39	,69	1,47	2,64	4,02	5,43	7,26	9,85	13,37
		A10BB	21,40	22,86	25,91	28,61	31,47	36,67	37,00	36,18	34,45
		A10BD	,03	,05	,13	,21
		A10BF	1,31	1,18	1,08	,89	,87	,98	,78	,64	,41
		A10BG	.	.	.	,01	,26	,29	,32	,30	,18
		A10BH	,08
	A10BX	,46	,46	,36	,42	1,54	1,79	1,83	1,48	1,46	
	Murcia	A10A	A10AB	1,28	1,25	1,28	1,38	1,79	2,14	2,56	2,93
A10AC			5,87	4,66	4,35	4,13	4,59	3,89	2,90	2,21	1,61
A10AD			3,93	3,83	4,05	4,12	6,30	5,82	5,22	5,07	4,64

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Murcia	A10A	A10AE	,04	,00	.	,00	,64	1,67	3,23	4,66	5,97
		A10AF	,01	,00
	A10B	A10BA	5,37	6,44	7,82	9,56	11,39	13,13	15,02	17,34	19,37
		A10BB	34,12	36,79	37,94	38,16	38,20	36,86	35,22	34,16	30,68
		A10BD	,05	,66	1,30	2,03	2,61
		A10BF	5,65	5,64	5,31	4,96	4,74	4,22	3,57	3,07	2,44
		A10BG	.	.	,06	,26	1,74	2,23	2,44	2,53	2,41
		A10BH	,00	,98
A10BX	,57	,87	1,29	1,53	3,68	4,61	5,83	7,07	7,91		
Navarra	A10A	A10AB	,52	,53	,55	,64	1,16	1,32	1,45	1,64	1,77
		A10AC	3,62	2,95	3,00	3,07	3,79	3,25	2,36	1,74	1,28
		A10AD	3,39	3,20	3,57	3,66	4,45	4,25	4,12	4,15	4,02
		A10AE	,01	,00	.	,01	,62	1,51	2,71	3,73	4,78
		A10AF	,00	,00
	A10B	A10BA	1,19	1,82	2,74	3,69	5,37	7,25	9,29	11,31	13,55
		A10BB	15,40	16,42	17,70	18,31	18,61	18,32	18,11	17,77	16,59
		A10BD	,01	,30	,55	,69	,83
		A10BF	3,92	3,79	3,72	3,61	3,39	2,97	2,47	2,01	1,55
		A10BG	.	.	,00	,02	,33	,48	,55	,57	,55
		A10BH	,00	,28
		A10BX	,28	,39	,47	,54	1,38	1,76	2,16	2,47	2,87
País Vasco	A10A	A10AB	1,04	1,10	1,15	1,17	1,47	1,63	1,78	2,01	2,22
		A10AC	3,66	3,24	3,15	3,05	2,92	2,30	1,74	1,35	,99
		A10AD	1,87	2,09	2,38	2,46	3,43	3,33	3,16	3,13	3,00
		A10AE	,03	,00	.	,01	,73	1,60	2,51	3,45	4,42
		A10AF	,01	,00
	A10B	A10BA	4,89	5,95	7,28	8,64	9,85	11,54	13,15	15,20	17,74
		A10BB	18,27	19,49	21,12	21,89	21,77	21,94	21,87	21,73	20,96
		A10BD	,05	,68	1,12	1,28	1,30
		A10BF	2,33	2,57	2,55	2,47	2,30	2,10	1,80	1,53	1,27
		A10BG	.	.	,03	,08	,92	1,19	1,22	1,18	1,08
		A10BH	,00	,48
		A10BX	,29	,58	,87	1,09	2,28	2,84	3,26	3,73	4,20
La Rioja	A10A	A10AB	,55	,62	,65	,69	,90	1,21	1,48	1,69	1,91
		A10AC	4,70	3,72	3,49	3,39	3,80	3,47	2,71	2,15	1,61
		A10AD	2,53	2,49	2,89	3,17	4,60	3,87	3,55	3,28	2,98
		A10AE	,06	,01	.	,00	,55	1,45	2,68	4,08	5,48
		A10AF	,00	,00
	A10B	A10BA	2,34	3,53	4,82	6,17	7,58	9,26	10,99	12,65	14,81

(continuación Anexo 2. 17)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
La Rioja	A10B	A10BB	21,43	21,63	21,84	21,92	21,34	20,74	20,11	19,61	18,35
		A10BD	,01	,27	,42	,60	,92
		A10BF	4,66	4,60	4,31	4,20	3,87	3,35	2,91	2,46	2,01
		A10BG	.	.	,02	,06	,51	,66	,74	,74	,64
		A10BH	,00	,52
		A10BX	,56	1,00	,96	,83	1,63	1,84	2,27	2,64	3,07

Anexo 2. 18. Utilización atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos farmacológicos

Comunidad Autónoma	ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	A10A	30,0	26,4	25,3	24,3	28,0	27,8	27,0	27,2	27,1
	A10B	70,0	73,6	74,7	75,7	72,0	72,2	73,0	72,8	72,9
Aragón	A10A	25,6	22,5	21,6	21,0	24,7	24,4	24,1	24,6	25,0
	A10B	74,4	77,5	78,4	79,0	75,3	75,6	75,9	75,4	75,0
Asturias	A10A	30,5	24,3	22,8	23,1	28,9	28,3	27,3	27,0	26,3
	A10B	69,5	75,7	77,2	76,9	71,1	71,7	72,7	73,0	73,7
Balears	A10A	27,9	25,1	24,1	22,6	24,8	24,4	24,3	24,9	25,1
	A10B	72,1	74,9	75,9	77,4	75,2	75,6	75,7	75,1	74,9
Canarias	A10A	28,9	24,9	23,6	22,6	27,9	27,3	26,9	26,8	27,0
	A10B	71,1	75,1	76,4	77,4	72,1	72,7	73,1	73,2	73,0
Cantabria	A10A	27,1	24,4	23,3	22,3	24,2	23,3	22,8	23,2	23,4
	A10B	72,9	75,6	76,7	77,7	75,8	76,7	77,2	76,8	76,6
Castilla-Mancha	A10A	27,7	24,3	23,3	22,8	26,4	25,8	25,3	25,4	25,1
	A10B	72,3	75,7	76,7	77,2	73,6	74,2	74,7	74,6	74,9
Castilla-León	A10A	25,3	21,2	20,0	19,5	22,9	22,3	21,8	21,5	21,3
	A10B	74,7	78,8	80,0	80,5	77,1	77,7	78,2	78,5	78,7
Cataluña	A10A	29,1	26,0	24,9	24,0	26,0	25,2	24,9	25,3	25,4
	A10B	70,9	74,0	75,1	76,0	74,0	74,8	75,1	74,7	74,6
Ceuta	A10A	41,3	36,5	34,0	32,6	33,4	32,2	31,4	30,6	29,2
	A10B	58,7	63,5	66,0	67,4	66,6	67,8	68,6	69,4	70,8
C. Valenciana	A10A	25,5	21,8	20,6	19,6	23,4	22,9	22,8	22,8	22,9
	A10B	74,5	78,2	79,4	80,4	76,6	77,1	77,2	77,2	77,1
Extremadura	A10A	26,5	22,3	21,3	20,4	24,9	24,3	23,8	23,7	23,4
	A10B	73,5	77,7	78,7	79,6	75,1	75,7	76,2	76,3	76,6
Galicia	A10A	23,1	19,8	18,9	18,6	21,0	20,8	20,1	20,3	20,4
	A10B	76,9	80,2	81,1	81,4	79,0	79,2	79,9	79,7	79,6

(continuación Anexo 2. 18)

Comunidad Autónoma	ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Madrid	A10A	31,7	27,7	26,3	25,3	28,6	27,6	26,9	26,8	26,6
	A10B	68,3	72,3	73,7	74,7	71,4	72,4	73,1	73,2	73,4
Melilla	A10A	33,6	26,9	23,1	21,2	29,1	27,8	27,3	27,0	27,7
	A10B	66,4	73,1	76,9	78,8	70,9	72,2	72,7	73,0	72,3
Murcia	A10A	19,6	16,4	15,6	15,0	18,2	18,0	18,0	18,3	19,0
	A10B	80,4	83,6	84,4	85,0	81,8	82,0	82,0	81,7	81,0
Navarra	A10A	26,6	23,0	22,4	22,0	25,6	24,9	24,3	24,4	24,7
	A10B	73,4	77,0	77,6	78,0	74,4	75,1	75,7	75,6	75,3
País Vasco	A10A	20,4	18,4	17,3	16,4	18,7	18,0	17,8	18,2	18,4
	A10B	79,6	81,6	82,7	83,6	81,3	82,0	82,2	81,8	81,6
La Rioja	A10A	21,3	18,2	18,1	17,9	22,0	21,7	21,8	22,5	22,9
	A10B	78,7	81,8	81,9	82,1	78,0	78,3	78,2	77,5	77,1

Anexo 2. 19. Utilización atribuible de Antidibabéticos (porcentajes de utilización) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos químicos

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Andalucía	A10A	A10AB	5,9	6,0	6,3	6,6	7,5	9,3	11,1	12,7	14,2	
		A10AC	59,0	55,8	53,6	52,8	43,9	38,5	31,6	25,3	20,0	
		A10AD	34,8	38,2	40,1	40,6	45,6	44,0	40,7	37,6	34,3	
		A10AE	0,3	0,0	0,0	0,0	3,0	8,2	16,5	24,4	31,5	
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	
	A10B	A10BA	10,3	13,3	17,5	21,4	26,1	30,6	35,6	40,7	45,9	
		A10BB	76,7	73,3	69,7	66,5	58,8	54,6	50,6	46,2	41,2	
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,7	1,0	1,4	1,8	
		A10BF	11,3	10,5	9,2	8,2	6,8	5,8	4,6	3,6	2,8	
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	1,5	1,7	1,7	1,8	1,6	
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	
	Aragón	A10A	A10BX	1,8	2,8	3,5	3,6	6,8	6,7	6,5	6,4	6,1
			A10AB	9,6	9,9	9,7	9,8	10,5	11,3	12,3	13,3	14,3
A10AC			67,0	61,4	58,0	55,9	44,4	37,0	28,6	20,9	15,5	
A10AD			23,3	28,7	32,3	34,2	40,1	40,6	40,2	38,0	35,8	
A10AE			0,2	0,0	0,0	0,1	5,1	11,1	18,9	27,8	34,4	
A10AF		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
A10B		A10BA	12,6	14,7	17,3	20,2	23,0	26,1	29,1	32,9	37,1	
	A10BB	73,1	70,6	68,3	65,6	58,1	53,2	49,4	44,9	40,1		
	A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,7	2,5	3,3		
	A10BF	12,8	12,0	10,7	9,8	8,3	7,3	6,1	4,9	3,8		

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Aragón	A10B	A10BG	0,0	0,0	0,1	0,3	2,5	3,2	3,5	3,4	3,1
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2
		A10BX	1,6	2,8	3,6	4,0	8,0	9,2	10,4	11,4	11,4
Asturias	A10A	A10AB	5,5	5,3	4,6	4,6	6,1	7,3	8,6	9,9	11,3
		A10AC	65,1	60,5	58,1	55,1	48,0	40,8	34,0	27,4	21,7
		A10AD	28,7	34,1	37,3	40,2	42,1	42,0	40,3	40,0	39,3
		A10AE	0,6	0,1	0,0	0,1	3,8	9,9	17,0	22,7	27,6
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	7,3	9,8	12,8	13,9	19,1	23,2	27,7	34,3	40,2
		A10BB	77,2	75,2	73,2	72,3	65,3	61,5	57,8	52,6	47,3
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,8	1,1
		A10BF	14,8	14,2	12,8	12,2	10,9	9,5	7,9	6,0	4,4
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,3	1,2	1,5	1,6	1,5	1,3
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
		A10BX	0,6	0,8	1,1	1,2	3,5	4,0	4,5	4,8	4,9
		Balears	A10A	A10AB	11,6	11,8	12,4	12,4	14,0	15,3	15,9
A10AC	76,3			75,9	73,8	73,2	59,7	52,6	43,2	33,8	26,9
A10AD	11,9			12,3	13,8	14,3	20,5	20,4	20,8	21,1	21,0
A10AE	0,2			0,0	0,0	0,1	5,8	11,7	20,0	27,9	34,0
A10AF	0,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
A10B	A10BA		16,4	18,8	21,9	24,6	27,6	30,9	33,7	37,1	41,2
	A10BB		73,8	71,4	69,0	66,6	61,4	57,5	54,4	51,0	46,8
	A10BD		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	1,3	1,6	1,7
	A10BF		8,9	8,4	7,6	6,9	6,1	5,3	4,5	3,7	2,9
	A10BG		0,0	0,0	0,0	0,2	1,4	1,6	1,6	1,7	1,6
	A10BH		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9
	A10BX		0,9	1,4	1,5	1,6	3,4	4,1	4,5	4,8	4,9
	Canarias		A10A	A10AB	10,3	10,1	9,6	9,8	10,4	11,3	12,0
A10AC		57,1		52,3	49,2	47,3	37,0	31,1	24,6	18,4	13,1
A10AD		32,5		37,6	41,2	42,8	48,1	47,6	46,1	45,1	43,0
A10AE		0,1		0,0	0,0	0,1	4,5	10,0	17,2	23,5	29,6
A10AF		0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A10B		A10BA	15,1	16,6	18,6	20,9	23,1	26,1	29,6	33,3	36,8
		A10BB	71,0	68,7	66,7	64,9	59,1	56,1	53,4	50,2	46,1
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,2	1,7	2,0
		A10BF	11,5	11,0	9,9	9,0	7,6	6,5	5,3	4,2	3,2
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	1,5	1,7	1,6	1,6	1,3
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3
		A10BX	2,4	3,8	4,8	5,0	8,6	8,8	8,8	9,1	9,3

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Cantabria	A10A	A10AB	6,4	7,0	7,4	7,6	8,1	9,5	10,2	10,5	10,9
		A10AC	68,3	65,5	64,3	61,8	48,8	40,5	31,2	24,8	20,4
		A10AD	25,1	27,4	28,3	30,4	37,9	38,2	37,9	38,1	38,7
		A10AE	0,2	0,0	0,0	0,1	5,3	11,8	20,7	26,5	30,0
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	12,6	15,8	19,4	23,3	26,3	30,0	33,7	38,0	42,4
		A10BB	74,2	71,6	68,5	65,0	57,3	51,4	47,4	42,9	38,6
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	2,0	2,7	3,2	3,7
		A10BF	11,0	10,2	9,2	8,8	7,9	6,8	5,5	4,5	3,6
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	2,5	3,0	3,2	3,4	3,1
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
		A10BX	2,1	2,4	2,9	2,7	5,9	6,8	7,4	7,9	7,8
	Castilla-Mancha	A10A	A10AB	6,7	5,7	5,5	5,8	7,6	8,7	9,8	10,6
A10AC			57,2	53,0	50,3	48,3	40,5	34,9	27,9	21,6	16,3
A10AD			35,8	41,3	44,2	45,8	48,8	48,9	47,5	46,5	45,3
A10AE			0,3	0,0	0,0	0,0	3,1	7,5	14,9	21,3	26,7
A10AF			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A10B		A10BA	9,1	11,4	14,6	17,3	20,9	24,0	27,4	30,6	34,1
		A10BB	77,7	74,8	71,7	69,1	60,8	56,6	52,4	48,7	43,5
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,9	1,4	2,1
		A10BF	12,0	11,3	10,3	9,5	8,1	7,2	6,1	5,0	4,1
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,3	1,5	1,5	1,7	1,8	1,8
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2
		A10BX	1,2	2,5	3,3	3,9	8,7	10,3	11,6	12,5	13,2
Castilla-León		A10A	A10AB	7,2	7,6	7,4	7,6	8,2	9,2	10,4	11,3
	A10AC		63,8	58,9	57,2	56,4	49,2	43,4	36,2	28,7	22,3
	A10AD		28,4	33,4	35,4	35,9	38,3	37,0	34,0	32,5	31,1
	A10AE		0,6	0,1	0,0	0,0	4,4	10,4	19,4	27,5	34,2
	A10AF		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	8,8	11,1	13,6	16,2	18,9	22,5	26,2	30,2	34,8
		A10BB	75,0	72,6	70,5	68,4	62,0	57,8	54,6	51,5	47,0
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,6	2,1	2,4
		A10BF	14,5	13,8	12,8	12,1	10,7	9,5	8,1	6,7	5,3
		A10BG	0,0	0,0	0,2	0,4	2,1	2,5	2,5	2,4	2,2
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
		A10BX	1,6	2,5	3,0	2,9	6,2	6,8	7,1	7,2	7,3
	Cataluña	A10A	A10AB	12,6	13,5	14,0	14,5	15,1	16,2	17,2	18,0
A10AC			63,5	61,5	59,7	58,7	50,7	45,9	39,8	32,4	26,4
A10AD			23,6	25,0	26,3	26,8	29,7	28,3	27,3	26,2	25,1

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Cataluña	A10A	A10AE	0,4	0,0	0,0	0,1	4,6	9,7	15,7	23,3	29,9
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	16,8	20,4	24,6	29,2	32,3	36,0	39,3	42,9	46,6
		A10BB	72,5	69,2	65,6	62,1	56,4	52,3	48,9	45,5	41,6
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,3	1,6	1,8
		A10BF	9,2	8,2	6,9	5,7	4,5	3,6	2,9	2,2	1,7
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	2,1	2,5	2,6	2,6	2,4
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		A10BX	1,5	2,2	2,8	2,7	4,6	4,7	4,9	5,0	5,1
Ceuta	A10A	A10AB	14,6	13,8	14,7	17,5	15,1	17,3	18,3	19,4	21,2
		A10AC	46,4	39,5	33,0	31,5	21,8	17,8	14,0	10,1	7,5
		A10AD	39,0	46,7	52,3	51,1	61,4	62,5	61,8	60,1	53,1
		A10AE	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	2,4	5,9	10,3	18,2
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
	A10B	A10BA	11,2	17,4	21,7	23,6	19,0	21,7	24,3	28,4	32,3
		A10BB	77,3	59,4	48,2	43,5	30,4	27,9	24,9	20,9	17,9
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	1,4	1,7	2,6
		A10BF	3,7	2,7	1,8	1,7	1,4	1,7	1,4	1,2	0,9
		A10BG	0,0	0,0	1,0	2,2	11,5	8,9	9,1	9,2	7,7
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5
		A10BX	7,9	20,4	27,3	29,0	37,5	38,7	38,9	38,7	37,1
		C. Valenciana	A10A	A10AB	6,0	6,5	6,7	7,2	8,2	9,6	10,9
A10AC	69,7			65,7	62,9	60,6	48,0	40,7	31,4	23,5	17,2
A10AD	24,1			27,7	30,4	32,2	39,3	39,0	38,7	37,4	35,2
A10AE	0,2			0,0	0,0	0,1	4,5	10,6	19,0	27,0	34,4
A10AF	0,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
A10B	A10BA		8,9	11,2	14,2	17,6	20,0	22,9	26,0	29,7	33,8
	A10BB		75,1	72,8	70,3	67,7	61,3	57,5	53,7	49,3	43,6
	A10BD		0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,0	1,7	2,4	3,2
	A10BF		13,9	12,8	11,2	9,9	8,4	7,2	6,0	4,9	3,8
	A10BG		0,0	0,0	0,1	0,4	2,0	2,5	2,6	2,7	2,5
	A10BH		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6
	A10BX		2,1	3,2	4,2	4,3	8,1	9,0	10,1	11,1	11,5
Extremadura	A10A		A10AB	5,7	5,5	5,4	5,7	6,8	8,3	9,7	11,0
		A10AC	62,7	57,9	53,7	51,4	41,0	33,5	26,8	20,2	14,3
		A10AD	31,4	36,5	40,9	42,8	47,7	46,5	44,1	41,8	39,9
		A10AE	0,3	0,0	0,0	0,1	4,5	11,7	19,4	26,9	33,4
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
	A10B	A10BA	7,3	9,7	12,9	17,0	20,1	23,3	26,8	30,1	33,6

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Extremadura	A10B	A10BB	75,5	73,0	71,1	68,9	62,5	59,2	55,8	52,5	47,9	
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	1,2	2,5	
		A10BF	15,1	13,9	11,9	10,2	8,5	7,2	6,0	4,9	4,0	
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	1,2	1,4	1,4	1,4	1,3	
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	
		A10BX	2,1	3,4	4,0	3,8	7,7	8,6	9,5	9,9	9,5	
Galicia	A10A	A10AB	7,3	8,0	8,3	8,7	9,4	11,3	12,5	13,8	14,9	
		A10AC	54,9	52,3	51,2	50,9	42,7	36,6	29,4	23,2	18,1	
		A10AD	37,7	39,6	40,5	40,3	42,4	38,9	36,2	33,7	31,2	
		A10AE	0,1	0,0	0,0	0,1	5,5	13,2	22,0	29,2	35,7	
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	
	A10B	A10BA	5,7	8,1	10,8	10,6	17,0	20,9	24,3	28,3	33,0	
		A10BB	76,9	75,3	73,9	74,7	66,8	63,5	60,1	56,5	51,6	
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	1,7	2,5	2,9	
		A10BF	15,9	14,7	13,1	12,5	10,6	9,2	7,8	6,5	5,2	
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	1,6	1,5	1,9	1,9	1,8	
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	
		A10BX	1,5	1,9	2,1	2,0	3,8	4,2	4,2	4,3	4,3	
	Madrid	A10A	A10AB	10,7	10,9	10,8	11,4	12,8	14,1	15,3	16,5	17,7
			A10AC	54,6	49,3	46,2	44,5	37,8	33,0	26,7	21,6	17,2
A10AD			34,4	39,8	43,1	44,0	43,7	42,3	40,2	38,0	35,4	
A10AE			0,3	0,0	0,0	0,1	5,7	10,5	17,8	23,8	29,8	
A10AF			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
A10B		A10BA	15,7	19,3	23,4	27,8	31,0	35,0	38,9	43,1	47,6	
		A10BB	71,5	68,2	64,6	61,2	55,1	50,7	46,7	42,7	38,0	
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	1,3	1,8	1,9	
		A10BF	11,2	10,2	8,7	7,4	6,0	4,9	4,0	3,1	2,4	
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,3	1,8	2,1	2,1	2,0	1,7	
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	
		A10BX	1,6	2,3	3,2	3,4	6,1	6,5	7,0	7,2	7,4	
Melilla		A10A	A10AB	2,9	3,5	3,6	4,5	3,9	5,6	6,8	8,3	11,2
			A10AC	84,3	84,8	84,4	83,7	74,9	70,2	62,2	46,8	33,9
	A10AD		12,8	11,7	12,0	11,8	19,9	20,9	23,2	26,1	24,6	
	A10AE		0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	3,3	7,8	18,9	30,4	
	A10AF		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	A10B	A10BA	1,7	2,7	5,1	8,1	10,5	12,0	15,4	20,3	26,7	
		A10BB	90,8	90,8	89,9	87,8	82,5	81,1	78,3	74,5	68,7	
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,4	
		A10BF	5,6	4,7	3,7	2,7	2,3	2,2	1,7	1,3	0,8	

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Melilla	A10B	A10BG	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,6	0,7	0,6	0,4
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
		A10BX	1,9	1,8	1,2	1,3	4,0	4,0	3,9	3,0	2,9
Murcia	A10A	A10AB	11,5	12,8	13,2	14,3	13,4	15,8	18,4	19,7	21,3
		A10AC	52,7	47,8	44,9	42,8	34,5	28,8	20,8	14,9	10,4
		A10AD	35,4	39,3	41,8	42,8	47,3	43,1	37,5	34,1	29,9
		A10AE	0,4	0,0	0,0	0,0	4,8	12,3	23,3	31,3	38,4
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	11,8	12,9	14,9	17,6	19,0	21,3	23,7	26,2	29,2
		A10BB	74,6	74,0	72,4	70,1	63,9	59,7	55,6	51,6	46,2
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	2,0	3,1	3,9
		A10BF	12,4	11,3	10,1	9,1	7,9	6,8	5,6	4,6	3,7
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,5	2,9	3,6	3,9	3,8	3,6
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5
		A10BX	1,2	1,8	2,5	2,8	6,2	7,5	9,2	10,7	11,9
		Navarra	A10A	A10AB	6,9	7,9	7,8	8,7	11,6	12,8	13,6
A10AC	48,0			44,1	42,2	41,6	37,8	31,5	22,2	15,5	10,8
A10AD	45,0			47,9	50,1	49,5	44,4	41,1	38,7	36,8	33,9
A10AE	0,1			0,0	0,0	0,1	6,2	14,6	25,5	33,1	40,3
A10AF	0,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A10B	A10BA		5,7	8,1	11,1	14,1	18,4	23,3	28,0	32,5	37,4
	A10BB		74,1	73,2	71,9	69,9	64,0	58,9	54,7	51,0	45,8
	A10BD		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,7	2,0	2,3
	A10BF		18,9	16,9	15,1	13,8	11,7	9,6	7,5	5,8	4,3
	A10BG		0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	1,5	1,7	1,6	1,5
	A10BH		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
	A10BX		1,3	1,7	1,9	2,1	4,8	5,7	6,5	7,1	7,9
	País Vasco		A10A	A10AB	15,8	17,1	17,2	17,5	17,2	18,4	19,4
A10AC		55,4		50,4	47,1	45,6	34,2	26,0	18,9	13,6	9,3
A10AD		28,3		32,4	35,7	36,7	40,1	37,6	34,4	31,4	28,2
A10AE		0,5		0,1	0,0	0,2	8,5	18,1	27,3	34,7	41,6
A10AF		0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
A10B		A10BA	19,0	20,8	22,9	25,3	26,5	28,6	31,0	34,0	37,7
		A10BB	70,9	68,2	66,3	64,1	58,6	54,4	51,5	48,7	44,6
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,7	2,7	2,9	2,8
		A10BF	9,0	9,0	8,0	7,2	6,2	5,2	4,3	3,4	2,7
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	2,5	3,0	2,9	2,7	2,3
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
		A10BX	1,1	2,0	2,7	3,2	6,1	7,1	7,7	8,4	8,9

(continuación Anexo 2. 19)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
La Rioja	A10A	A10AB	7,1	9,1	9,3	9,5	9,1	12,1	14,2	15,1	15,9
		A10AC	59,9	54,3	49,6	46,8	38,6	34,7	26,0	19,2	13,4
		A10AD	32,2	36,4	41,1	43,7	46,7	38,7	34,1	29,3	24,9
		A10AE	0,8	0,1	0,0	0,1	5,6	14,5	25,7	36,4	45,7
		A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	A10B	A10BA	8,1	11,5	15,1	18,6	21,7	25,6	29,4	32,7	36,7
		A10BB	73,9	70,3	68,4	66,1	61,1	57,4	53,7	50,7	45,5
		A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	1,1	1,5	2,3
		A10BF	16,1	14,9	13,5	12,7	11,1	9,3	7,8	6,4	5,0
		A10BG	0,0	0,0	0,1	0,2	1,5	1,8	2,0	1,9	1,6
		A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3
		A10BX	1,9	3,2	3,0	2,5	4,7	5,1	6,1	6,8	7,6

Anexo 2. 20. Estadísticos descriptivos –medidas de posición- de la utilización de Antidiabéticos (DHD) por las Comunidades Autónomas. Subgrupos farmacológicos

año	subgrupo farmacológico							
	A10A: Insulinas y análogos				A10B: Agentes hipoglucemiantes orales			
		Me	Q1	Q3		Me	Q1	Q3
2000	10,24	9,98	8,46	13,91	27,55	25,78	23,56	45,72
2001	9,15	9,28	7,44	12,02	30,11	28,58	25,18	49,75
2002	9,23	9,10	7,58	12,15	32,53	31,85	28,6	52,42
2003	9,33	8,81	7,98	12,04	34,49	33,18	29,9	54,47
2004	12,83	12,88	10,58	17,58	38,40	36,68	32,72	59,81
2005	13,12	12,76	10,64	17,98	40,51	38,95	33,57	61,71
2006	13,46	13,15	10,92	18,54	42,53	41,82	34,96	63,39
2007	14,09	13,96	11,54	19,18	44,3	43,83	37,82	66,2
2008	14,7	14,68	11,99	20,27	46,15	45,52	40,32	66,41

: Media aritmética, Me: Mediana, Q1: percentil 25, Q3: percentil 75

Anexo 2. 21. Estadísticos descriptivos –medidas de posición- de la utilización de Antidiabéticos (DHD) por las Comunidades Autónomas. Subgrupos químicos.

año	Est.	Subgrupo farmacológico											
		A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
2000		0,88	6,31	3,03	0,03	.	2,97	20,72	.	3,35	.	.	0,50
	Me	0,78	6,14	2,79	0,03	.	3,03	19,90	.	3,63	.	.	0,46
	Q1	0,55	4,89	2,32	0,02	.	1,94	17,92	.	2,33	.	.	0,32
	Q3	1,11	7,78	3,93	0,04	.	4,05	24,27	.	3,94	.	.	0,57
2001		0,82	5,27	3,06	0,00	.	3,99	21,80	.	3,40	.	.	0,91
	Me	0,69	5,65	2,75	0,00	.	4,00	21,22	.	3,79	.	.	0,69
	Q1	0,58	3,93	2,49	0,00	.	3,12	19,09	.	2,45	.	.	0,49
	Q3	1,10	6,46	3,99	0,00	.	5,12	24,93	.	4,15	.	.	1,00
2002		0,84	5,05	3,34	.	.	5,28	22,75	.	3,25	0,04	.	1,22
	Me	0,71	5,51	3,07	.	.	5,48	21,84	.	3,69	0,03	.	0,91
	Q1	0,60	3,70	2,74	.	.	4,18	19,58	.	2,20	0,02	.	0,65
	Q3	1,14	6,34	4,65	.	.	6,27	25,91	.	4,07	0,04	.	1,29
2003		0,89	4,95	3,48	0,01	.	6,60	23,32	.	3,12	0,11	.	1,34
	Me	0,76	5,39	3,30	0,01	.	7,16	22,60	.	3,56	0,08	.	0,97
	Q1	0,65	3,58	2,87	0,00	.	5,01	19,92	.	2,07	0,06	.	0,64
	Q3	1,16	6,29	4,89	0,01	.	8,04	27,41	.	4,06	0,12	.	1,54
2004		1,28	5,64	5,35	0,56	.	8,41	23,32	0,03	2,94	0,84	.	2,86
	Me	1,19	5,79	4,62	0,59	.	9,03	22,62	0,02	3,33	0,65	.	2,27
	Q1	0,90	4,00	4,12	0,48	.	6,25	19,76	0,02	1,99	0,48	.	1,54
	Q3	1,51	6,52	7,28	0,65	.	9,91	26,90	0,04	3,89	0,92	.	3,75
2005		1,50	5,00	5,30	1,32	.	10,15	23,09	0,34	2,66	0,96	.	3,31
	Me	1,41	4,91	4,50	1,33	.	10,76	21,94	0,30	3,00	0,71	.	2,62
	Q1	1,15	3,52	3,87	1,18	.	8,13	19,29	0,23	1,78	0,57	.	1,79
	Q3	1,65	5,69	7,00	1,55	.	12,15	26,84	0,41	3,55	1,19	.	4,45
2006		1,71	4,13	5,21	2,41	.	12,12	22,72	0,59	2,31	1,06	.	3,73
	Me	1,65	4,09	4,39	2,40	.	12,54	21,87	0,52	2,61	0,82	.	2,86
	Q1	1,31	2,90	3,80	2,20	.	10,15	18,72	0,42	1,55	0,61	.	1,94
	Q3	1,79	4,74	6,57	2,71	.	14,55	26,97	0,72	3,06	1,25	.	5,16
2007		1,94	3,31	5,24	3,59	0,01	14,34	21,99	0,84	1,95	1,11	0,00	4,08
	Me	1,90	3,38	4,70	3,45	0,01	14,65	20,67	0,69	2,16	0,84	0,00	3,07
	Q1	1,54	2,21	3,76	3,24	0,00	12,65	17,95	0,60	1,31	0,64	0,00	2,04
	Q3	2,12	3,82	6,29	4,09	0,01	16,91	25,97	1,11	2,56	1,40	0,00	5,56
2008		2,21	2,61	5,12	4,76	0,00	16,91	20,69	1,11	1,58	1,03	0,49	4,35
	Me	2,14	2,64	4,71	4,64	0,00	16,87	19,49	1,09	1,73	0,85	0,48	3,30
	Q1	1,79	1,61	3,74	4,05	0,00	14,81	16,69	0,75	1,03	0,57	0,30	2,19
	Q3	2,43	3,19	5,87	5,58	0,00	19,37	24,13	1,46	2,13	1,31	0,60	5,54

Est: parámetro estadístico, : Media aritmética, Me: Mediana, Q1: percentil 25, Q3: percentil 75

Anexo 2. 22. Prevalencia estimada de Diabetes Mellitus tratada farmacológicamente. Valores nacionales y autonómicos

CCAA	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	4,40	4,54	4,81	4,96	5,70	5,72	5,97	6,15	6,31
Aragón	3,91	4,15	4,40	4,60	5,29	5,45	5,68	5,90	6,07
Asturias	2,98	3,06	3,33	3,53	4,25	4,51	4,81	5,18	5,59
Baleares	3,42	3,63	3,77	3,86	4,35	4,44	4,55	4,68	4,76
Canarias	4,81	4,83	5,01	5,26	6,31	6,58	6,90	7,15	7,52
Cantabria	3,31	3,53	3,73	3,96	4,51	4,80	5,06	5,32	5,52
Castilla-Mancha	4,40	4,61	4,90	5,14	5,88	6,11	6,38	6,67	6,95
Castilla-León	3,34	3,57	3,86	4,10	4,73	4,96	5,19	5,47	5,76
Cataluña	3,87	4,04	4,27	4,47	4,95	5,04	5,22	5,46	5,71
Ceuta	2,95	2,93	3,04	3,14	4,56	4,78	5,01	5,14	5,44
Comunidad Valenciana	4,65	4,86	5,16	5,40	6,23	6,40	6,62	6,83	7,08
Extremadura	4,74	4,90	5,33	5,64	6,58	6,88	7,14	7,37	7,59
Galicia	3,21	3,51	3,82	3,99	4,64	4,92	5,23	5,50	5,87
Madrid	2,83	2,87	3,05	3,18	3,70	3,85	4,07	4,30	4,50
Melilla	3,55	3,45	3,75	4,14	5,38	6,26	6,50	6,66	6,94
Murcia	5,68	5,95	6,21	6,41	7,31	7,52	7,73	8,11	8,19
Navarra	2,83	2,91	3,17	3,36	3,91	4,14	4,38	4,61	4,81
País Vasco	3,24	3,50	3,85	4,09	4,57	4,92	5,16	5,46	5,77
La Rioja	3,68	3,76	3,90	4,04	4,48	4,61	4,79	4,99	5,23
Prevalencia España (%)	3,88	4,05	4,31	4,50	5,17	5,33	5,57	5,81	6,04

Anexo 2. 23. Estimación de la prevalencia enfermos-día (EPED) por 100.000 habitantes de Diabetes Mellitus tratada farmacológicamente. Valores nacionales

2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
3881,83	4048,29	4305,51	4499,77	5166,92	5330,96	5567,50	5807,71	6043,39

Anexo 2. 24. Valores para el cálculo de Indicadores de calidad de la prescripción de Antidiabéticos en España I: Número de envases de Antidiabéticos dispensados según el subgrupo farmacológico

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
INSULINAS	6844	4133	3958	4076	5630	5728	5923	6278	6660
AHOS	10610	11885	13234	14547	16687	18368	20296	22250	24714
TOTAL	17454	16018	17192	18623	22318	24096	26219	28529	31374

Anexo 2. 25. Valores para el cálculo de Indicadores de calidad de la prescripción de Antidiabéticos en España II: Número de envases de Antidiabéticos dispensados según el principio activo. Insulinas.

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	564	328	303	316	336	254	234	217	198
insulina lispro	112	118	124	142	161	188	221	257	280
insulina aspart	128	259	347	439	497
insulina glulisina	9	78
insulina isofánica (humana)	4229	2341	2118	2123	2398	2162	1808	1483	1195
insulina lispro protamina	7	0	0	0	43	2	14	33	49
insulina zinc 70% (humana)	266	27	0	.	30	15	4	0	0
insulina zinc porcina y bovina	33	0
insulina regular + insulina isofánica (humana)	1552	1313	1413	1490	1410	1158	721	603	554
insulina lispro + insulina lispro protamina	33	1	0	0	408	401	449	485	514
insulina aspart + insulina aspart protamina	432	693	1045	1140	1153
insulina prolongada zinc 90% (humana)	49	5	.	0	7	4	1	0	0
insulina glargina	.	.	.	4	277	544	818	1128	1480
insulina detemir	49	259	476	660
insulina humana por inhalación	8	2

Anexo 2. 26. Valores para el cálculo de Indicadores de calidad de la prescripción de Antidiabéticos en España II: Número de envases de Antidiabéticos dispensados según el principio activo. AHOs.

nº envases (miles)	año								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
metformina	2155	3015	4135	5349	6965	8521	10255	12150	14451
buformina	73	63	56	49	22	0	0	0	0
glibenclamida	2983	2890	2823	2709	2593	2495	2382	2208	2034
clorpropamida	134	119	105	93	79	66	57	48	41
tolbutamida	57	43	1	0	0	0	.	.	.
glipizida	502	472	443	422	386	348	320	294	267
gliquidona	86	82	79	78	72	67	65	63	61
gliclazida	1578	1675	1779	1889	2010	2149	2314	2432	2518
(gliclazida retard)*				(6)	(211)	(492)	(742)	(943)	(1116)
glimpirida	652	814	934	1026	1062	1075	1103	1116	1121
glisentida	79	70	63	55	47	40	34	29	24
metformina + rosiglitazona	7	104	254	366	360

(continuación Anexo 2. 26)

rosiglitazona + glimepirida	64	160
pioglitazona + metformina	43
metformina + sitagliptina	2
metformina + vildagliptina	27
acarbosea	1540	1416	1382	1375	1324	1231	1097	937	781
miglitol	429	635	599	526	456	376	307	248	200
rosiglitazona	184	207	213	204	171
pioglitazona	.	.	18	57	134	164	187	212	225
sitagliptina	0	182
vildagliptina	5
goma guar	111	97	84	30	68	60	54	47	43
repaglinida	232	494	705	846	1243	1439	1635	1816	1982
nateglinida	.	.	28	43	36	27	21	16	12
exenatida	1

*valores incluidos en la categoría gliclazida

ANEXO 3. VALORES DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: COSTE DE ANTIDIABÉTICOS.**Anexo 3. 1. Coste de Antidiabéticos en España, expresado en millones de euros corrientes y constantes**

ATC2	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
coste euros corrientes (millones)	216,92	230,52	251,34	268,29	383,78	422,57	476,62	523,01	585,41	169,87
coste euros constantes (millones)	276,30	285,88	299,71	311,80	432,08	458,62	503,85	530,49	585,41	111,87

Anexo 3. 2. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD). Subgrupos farmacológicos.

ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
A10A	10,08	9,52	9,56	9,51	14,82	15,91	18,09	19,76	21,35	111,8
A10B	8,61	9,53	10,07	10,49	12,58	12,58	12,78	12,4	13,4	55,6
Total	18,69	19,05	19,63	20,00	27,49	28,49	30,88	32,15	34,75	85,9
A10B/A10A	0,85	1,00	1,05	1,10	0,85	0,79	0,71	0,63	0,63	0,85*

*valor medio del periodo

Anexo 3. 3. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD). Subgrupos químicos.

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
A10AB	0,87	0,88	0,9	0,94	1,54	1,9	2,11	2,36	2,67	206,90
A10AC	6,00	5,43	5,25	5,09	5,55	4,74	4,26	3,5	2,81	-53,17
A10AD	3,18	3,21	3,40	3,46	6,29	6,15	6,37	6,24	6,06	90,57
A10AE	0,02	<0,01	.	0,02	1,45	3,12	5,35	7,58	9,8	
A10AF	0,07	0,02	
A10BA	0,54	0,71	0,91	1,12	1,38	1,56	1,75	1,94	2,16	300,00
A10BB	4,10	4,47	4,64	4,74	4,78	4,52	4,35	3,53	3,17	-22,68
A10BD	0,03	0,37	0,85	1,37	1,87	
A10BF	3,49	3,44	3,14	2,9	2,6	2,13	1,74	1,37	1,09	-68,77
A10BG	.	.	0,09	0,27	1,8	1,96	1,98	1,98	1,86	
A10BH	<0,01	0,93	
A10BX	0,48	0,91	1,28	1,46	1,99	2,03	2,12	2,2	2,31	381,25

Anexo 3. 4. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD). Principios activos de Insulinas.

Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	0,68	0,6	0,57	0,56	0,61	0,55	0,5	0,45	0,4	-41,18
insulina lispro	0,19	0,28	0,33	0,38	0,47	0,51	0,57	0,65	0,68	257,89
insulina aspart	0,46	0,84	1,04	1,24	1,36	
insulina glulisina	0,03	0,22	
insulina isofánica (humana)	5,82	5,41	5,25	5,09	5,35	4,71	4,21	3,4	2,67	-54,12
insulina lispro protamina	0,03	<0,01	<0,01	<0,01	0,16	0,01	0,04	0,1	0,14	366,67
insulina zinc 70% (humana)	0,13	0,01	<0,01	.	0,03	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	
insulina zinc porcina y bovina	0,01	<0,01	
insulina regular + insulina isofánica (humana)	3,04	3,2	3,4	3,46	3,13	2,46	1,7	1,44	1,28	-57,89
insulina lispro + insulina lispro protamina	0,14	<0,01	<0,01	<0,01	1,55	1,37	1,43	1,45	1,49	964,29
insulina aspart + insulina aspart protamina	1,61	2,32	3,25	3,35	3,29	
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,02	<0,01	.	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
insulina glargina	.	.	.	0,02	1,44	2,85	4,03	5,29	6,72	
insulina detemir	0,26	1,32	2,3	3,08	
insulina humana por inhalación	0,07	0,02	

Anexo 3. 5. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD). Principios activos de AHOs.

Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
metformina	0,51	0,69	0,89	1,1	1,37	1,56	1,75	1,94	2,16	323,53
buformina	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0	0	0	0	
glibenclamida	1,16	1,08	0,97	0,88	0,8	0,69	0,6	0,52	0,45	-61,21
clorpropamida	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-50,00
tolbutamida	0,01	0,01	0	0	0	0	.	.	.	
glipizida	0,25	0,22	0,2	0,18	0,16	0,13	0,11	0,1	0,07	-72,00
gliquidona	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-50,00
gliclazida	0,7	0,71	0,71	0,73	0,85	0,95	1,05	1,11	1,17	67,14
glimepirida	1,89	2,37	2,69	2,90	2,92	2,71	2,55	1,78	1,45	-23,28
glisentida	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	-66,67
metformina + rosiglitazona	0,03	0,37	0,85	1,18	1,13	
rosiglitazona + glimepirida	0,19	0,47	

(continuación Anexo 3. 5)

Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
pioglitazona + metformina	0,15	
metformina + sitagliptina	0,01	
metformina + vildagliptina	0,1	
acarbosea	2,88	2,54	2,33	2,2	2,02	1,7	1,4	1,12	0,9	-68,75
miglitol	0,61	0,9	0,81	0,7	0,58	0,44	0,33	0,25	0,2	-67,21
rosiglitazona	0,91	0,9	0,86	0,78	0,64	
pioglitazona	.	.	0,09	0,27	0,89	1,07	1,11	1,2	1,22	
sitagliptina	0	0,92	
vildagliptina	0,01	
goma guar	0,07	0,06	0,05	0,02	0,04	0,03	0,02	0,02	0,05	-28,57
repaglinida	0,41	0,85	1,15	1,32	1,85	1,94	2,04	2,14	2,22	441,46
nateglinida	.	.	0,09	0,12	0,1	0,07	0,05	0,04	0,03	
exenatida	0	

Anexo 3. 6. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD) según la forma de administración. Insulinas

Forma de administración	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
viales	1,79	0,25	0,07	0,11	1,11	0,67	0,51	0,39	0,32	-81,93
cartuchos	0,52	0,42	0,23	0,20	0,06	<0,01	0,20	0,48	0,32	-38,31
jeringas precargadas	5,32	6,18	6,57	6,69	3,80	0,03	0,01	<0,01	<0,01	-99,99
plumas precargadas	2,44	2,67	2,68	2,51	9,85	15,21	17,38	18,81	20,68	746,21
inhaladores	0,07	0,02	.
Total	10,08	9,52	9,56	9,51	14,82	15,91	18,09	19,76	21,35	111,84

Anexo 3. 7. Coste constante de Antidiabéticos en España por 1.000 habitantes y día (CHD) según la forma de administración. AHOs

Forma de administración	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	% 2000-2008
comprimidos	8,52	9,45	10,00	10,45	12,54	12,55	12,76	12,38	13,34	56,65
grageas	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-100,00
sobres	0,07	0,06	0,05	0,02	0,04	0,03	0,02	0,02	0,05	-22,36
plumas precargadas	<0,01	.
Total	8,61	9,53	10,07	10,49	12,58	12,58	12,78	12,40	13,40	55,56

Anexo 3. 8. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de coste). Subgrupos farmacológicos

ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10A	53,9	50,0	48,7	47,6	54,1	55,8	58,6	61,4	61,4
A10B	46,1	50,0	51,3	52,4	45,9	44,2	41,4	38,6	38,6

Anexo 3. 9. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de coste). Subgrupos químicos de Insulinas

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10AB	8,7	9,3	9,4	9,9	10,4	12,0	11,7	12,0	12,5
A10AC	59,5	57,0	55,0	53,6	37,4	29,8	23,5	17,7	13,2
A10AD	31,6	33,7	35,6	36,4	42,4	38,7	35,2	31,6	28,4
A10AE	0,2	0,0	0,0	0,2	9,8	19,6	29,6	38,4	45,9
A10AF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1

Anexo 3. 10. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de coste). Subgrupos químicos de AHOs

ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A10BA	6,3	7,5	9,0	10,7	11,0	12,4	13,7	15,6	16,2
A10BB	47,5	46,9	46,1	45,2	38,0	36,0	34,0	28,5	23,7
A10BD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	2,9	6,7	11,1	13,9
A10BF	40,6	36,1	31,2	27,6	20,7	17,0	13,6	11,1	8,2
A10BG	0,0	0,0	0,9	2,6	14,3	15,6	15,5	16,0	13,9
A10BH	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0
A10BX	5,6	9,5	12,8	13,9	15,8	16,2	16,6	17,7	17,2

Anexo 3. 11. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de coste). Principios activos de Insulinas

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	6,8	6,3	6,0	5,9	4,1	3,5	2,7	2,3	1,9
insulina lispro	1,9	3,0	3,5	4,0	3,2	3,2	3,2	3,3	3,2
insulina aspart	0,0	0,0	0,0	0,0	3,1	5,3	5,8	6,3	6,4
insulina glulisina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,0
insulina isofánica (humana)	57,8	56,9	55,0	53,6	36,1	29,6	23,3	17,2	12,5
insulina lispro protamina	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

(continuación Anexo 3. 11)

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
insulina zinc 70% (humana)	0,3	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,2	0,5	0,7
insulina zinc porcina y bovina	1,3	0,1	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
insulina regular + insulina isofánica (humana)	30,2	33,6	35,6	36,4	21,1	15,5	9,4	7,3	6,0
insulina lispro + insulina lispro protamina	1,4	0,0	0,0	0,0	10,5	8,6	7,9	7,4	7,0
insulina aspart + insulina aspart protamina	0,0	0,0	0,0	0,0	10,8	14,6	18,0	17,0	15,4
insulina prolongada zinc 90% (humana)	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
insulina glargina	0,0	0,0	0,0	0,2	9,7	17,9	22,3	26,8	31,5
insulina detemir	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	7,3	11,6	14,4
insulina humana por inhalación	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1

Anexo 3. 12. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de coste). Principios activos de AHOs

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
metformina	6,0	7,2	8,9	10,5	10,9	12,4	13,7	15,6	16,2
buformina	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
glibenclamida	13,5	11,3	9,7	8,4	6,3	5,5	4,7	4,2	3,4
clorpropamida	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
tolbutamida	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
glipizida	2,9	2,3	2,0	1,7	1,3	1,0	0,9	0,8	0,5
gliquidona	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
gliclazida	0,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
glimepirida	8,1	7,5	7,1	6,9	6,8	7,6	8,2	9,0	8,7
glisentida	22,0	24,9	26,7	27,6	23,2	21,5	19,9	14,3	10,8
metformina + rosiglitazona	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	2,9	6,7	9,5	8,4
rosiglitazona + glimepirida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	3,5
pioglitazona + metformina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1
metformina + sitagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
metformina + vildagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
acarbosea	33,5	26,7	23,1	21,0	16,1	13,5	11,0	9,0	6,7
miglitol	7,1	9,4	8,1	6,6	4,6	3,5	2,6	2,0	1,5
rosiglitazona	0,0	0,0	0,0	0,0	7,2	7,1	6,8	6,3	4,8
pioglitazona	0,0	0,0	0,9	2,6	7,1	8,5	8,7	9,7	9,1
sitagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,9
vildagliptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1

(continuación Anexo 3. 12)

ATC5	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
goma guar	0,8	0,6	0,5	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4
repaglinida	4,8	8,9	11,4	12,5	14,7	15,4	16,0	17,3	16,6
nateglinida	0,0	0,0	0,9	1,2	0,8	0,5	0,4	0,3	0,2
exenatida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Anexo 3. 13. Coste de de Antidiabéticos (CHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	21,60	21,87	22,38	22,41	30,20	30,27	32,77	34,13	36,14
Aragón	18,39	19,47	20,14	20,80	29,80	31,88	34,40	36,07	38,79
Asturias	14,94	14,69	15,31	16,18	22,87	24,27	26,80	27,97	30,42
Baleares	15,65	16,22	16,29	16,16	21,62	22,34	23,82	25,02	26,31
Canarias	23,56	23,64	24,12	24,88	36,53	38,10	40,51	41,05	44,85
Cantabria	15,38	15,71	15,99	16,61	23,41	25,93	28,88	30,69	32,71
Castilla-Mancha	21,14	21,80	22,65	23,45	31,61	32,73	36,02	37,63	41,08
Castilla-León	16,19	16,88	17,81	18,61	25,37	26,86	29,09	29,96	32,32
Cataluña	18,40	18,67	18,87	19,03	24,98	25,72	27,50	29,06	31,42
Ceuta	16,37	18,38	20,06	21,22	38,22	36,84	38,07	38,63	41,17
C. Valenciana	22,97	23,62	24,52	25,10	34,49	35,60	38,20	39,23	43,18
Extremadura	24,28	24,57	25,93	26,32	36,44	37,83	39,75	40,35	43,41
Galicia	15,45	16,31	17,04	17,61	23,60	25,09	28,02	28,93	32,17
Madrid	13,92	13,61	13,93	14,01	19,61	20,53	22,72	24,14	25,82
Melilla	18,32	16,57	16,34	17,10	28,11	30,21	31,40	32,27	35,47
Murcia	24,66	24,96	25,32	26,01	37,03	39,12	42,68	44,75	48,53
Navarra	14,66	14,70	15,49	16,02	21,32	23,23	25,68	26,58	28,60
País Vasco	13,31	14,25	15,30	15,90	22,53	25,20	27,23	28,23	30,54
La Rioja	17,71	17,61	17,68	17,87	23,43	24,33	26,38	27,76	30,90

Anexo 3. 14. Coste de de Antidiabéticos (CHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupo farmacológico Insulinas

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	12,49	11,80	11,86	11,58	17,71	18,53	21,33	23,20	24,66
Aragón	9,31	9,16	9,22	9,27	15,26	16,77	18,69	20,73	22,41
Asturias	8,48	7,50	7,61	8,08	13,37	14,65	17,00	18,67	20,34
Baleares	9,15	9,01	8,93	8,51	12,54	13,42	14,82	16,38	17,36
Canarias	12,93	11,91	11,76	11,74	20,99	22,61	25,07	26,68	29,21
Cantabria	8,71	8,42	8,35	8,35	12,46	13,83	16,09	17,61	18,71

(continuación Anexo 3. 14)

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Castilla-Mancha	11,48	10,90	11,03	11,20	17,13	18,32	21,21	23,03	24,49
Castilla-León	7,88	7,45	7,61	7,77	11,99	13,01	15,09	16,47	17,90
Cataluña	10,63	10,25	10,18	10,17	14,37	15,24	16,90	18,69	20,42
Ceuta	11,72	11,20	10,85	10,81	18,53	18,76	20,01	20,64	21,72
C. Valenciana	11,35	10,66	10,68	10,56	17,14	18,11	20,48	22,12	23,99
Extremadura	11,73	10,77	11,28	11,31	19,19	20,78	23,00	24,58	25,88
Galicia	6,98	6,75	6,91	7,01	10,97	12,49	14,47	15,91	17,72
Madrid	8,49	7,79	7,75	7,65	11,84	12,65	14,60	15,92	17,03
Melilla	11,51	9,45	8,75	8,78	17,72	18,79	20,47	23,15	26,94
Murcia	10,59	9,58	9,33	9,15	15,35	16,84	19,60	21,76	23,64
Navarra	6,99	6,63	7,06	7,31	11,25	12,80	14,92	16,44	17,98
País Vasco	6,45	6,34	6,51	6,48	10,56	12,08	13,40	14,87	16,41
La Rioja	7,55	7,00	7,25	7,40	11,60	12,58	14,58	16,58	18,70

Anexo 3. 15. Coste de de Antididabéticos (CHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupo farmacológico AHOs

Comunidad Autónoma	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	9,11	10,07	10,53	10,82	12,49	11,73	11,44	10,93	11,49
Aragón	9,08	10,30	10,92	11,53	14,53	15,11	15,70	15,34	16,38
Asturias	6,45	7,19	7,70	8,10	9,50	9,62	9,80	9,30	10,08
Baleares	6,50	7,21	7,37	7,66	9,08	8,92	9,01	8,65	8,95
Canarias	10,63	11,73	12,36	13,14	15,54	15,49	15,43	14,37	15,64
Cantabria	6,67	7,29	7,64	8,27	10,94	12,10	12,80	13,07	14,00
Castilla-Mancha	9,66	10,89	11,62	12,25	14,48	14,42	14,81	14,61	16,60
Castilla-León	8,32	9,42	10,20	10,84	13,38	13,85	14,00	13,49	14,42
Cataluña	7,77	8,41	8,69	8,86	10,61	10,48	10,59	10,36	11,00
Ceuta	4,65	7,18	9,21	10,41	19,69	18,07	18,06	17,99	19,44
C. Valenciana	11,63	12,96	13,84	14,54	17,35	17,48	17,73	17,11	19,19
Extremadura	12,55	13,80	14,64	15,01	17,25	17,04	16,75	15,77	17,53
Galicia	8,46	9,57	10,13	10,60	12,63	12,59	13,55	13,02	14,45
Madrid	5,42	5,82	6,18	6,36	7,76	7,88	8,12	8,23	8,78
Melilla	6,81	7,12	7,59	8,32	10,38	11,42	10,94	9,12	8,53
Murcia	14,07	15,38	15,99	16,86	21,68	22,28	23,08	22,99	24,89
Navarra	7,67	8,07	8,43	8,71	10,07	10,43	10,76	10,14	10,62
País Vasco	6,86	7,91	8,78	9,42	11,97	13,12	13,83	13,36	14,13
La Rioja	10,16	10,61	10,43	10,47	11,83	11,75	11,80	11,18	12,20

Anexo 3. 16. Coste de de Antidiabéticos (CHD) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos químicos

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	A10A	A10AB	0,73	0,73	0,79	0,81	1,36	1,80	2,15	2,49	2,87
		A10AC	7,20	6,56	6,38	6,15	6,67	5,63	5,16	4,31	3,46
		A10AD	4,53	4,50	4,69	4,61	8,49	8,09	8,21	7,74	7,18
		A10AE	0,03	<0,00	.	0,01	1,19	3,01	5,80	8,55	11,13
		A10AF	0,09	0,02
	A10B	A10BA	0,51	0,71	0,96	1,21	1,56	1,76	1,98	2,21	2,41
		A10BB	4,47	4,78	4,84	4,82	4,64	4,09	3,79	3,14	2,96
		A10BD	0,02	0,30	0,61	0,98	1,38
		A10BF	3,59	3,51	3,19	2,89	2,54	2,00	1,59	1,21	0,94
		A10BG	.	.	0,06	0,25	1,55	1,61	1,57	1,56	1,46
		A10BH	<0,00	0,55
		A10BX	0,54	1,07	1,48	1,65	2,18	1,99	1,90	1,83	1,79
	Aragón	A10A	A10AB	0,91	0,95	0,93	0,93	1,56	1,85	2,03	2,29
A10AC			6,10	5,61	5,37	5,22	5,59	4,72	4,02	3,09	2,38
A10AD			2,29	2,61	2,92	3,09	6,47	6,80	7,00	6,84	6,66
A10AE			0,01	<0,00	.	0,02	1,64	3,40	5,64	8,48	10,79
A10AF			0,04	0,01
A10B		A10BA	0,60	0,76	0,92	1,11	1,33	1,49	1,65	1,83	2,04
		A10BB	4,22	4,67	4,92	5,04	5,12	4,87	4,74	3,73	3,23
		A10BD	0,04	0,43	1,08	1,82	2,61
		A10BF	3,73	3,78	3,47	3,28	2,98	2,48	2,03	1,59	1,25
		A10BG	.	.	0,10	0,30	2,50	3,03	3,13	3,07	2,79
		A10BH	<0,00	1,12
		A10BX	0,54	1,09	1,51	1,81	2,56	2,81	3,07	3,31	3,34
Asturias		A10A	A10AB	0,49	0,46	0,41	0,43	0,84	1,11	1,35	1,62
	A10AC		5,40	4,47	4,39	4,44	5,68	4,80	4,47	3,83	3,22
	A10AD		2,56	2,57	2,81	3,20	5,72	5,84	6,30	6,59	6,82
	A10AE		0,04	<0,00	.	0,02	1,14	2,90	4,88	6,62	8,33
	A10AF		0,01	0,01
	A10B	A10BA	0,24	0,36	0,51	0,57	0,84	1,04	1,28	1,61	1,98
		A10BB	2,91	3,29	3,60	3,75	3,85	3,76	3,74	3,08	2,81
		A10BD	0,01	0,08	0,23	0,48	0,82
		A10BF	3,20	3,33	3,20	3,16	3,06	2,64	2,23	1,75	1,36
		A10BG	.	.	0,07	0,20	0,89	1,11	1,20	1,14	1,05
		A10BH	<0,00	0,69
		A10BX	0,10	0,21	0,33	0,42	0,86	1,00	1,12	1,24	1,38
	Baleares	A10A	A10AB	1,05	1,05	1,08	1,02	1,78	2,11	2,16	2,38
A10AC			6,94	6,85	6,62	6,25	6,41	5,63	4,93	4,07	3,32

(continuación Anexo 3. 16)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Baleares	A10A	A10AD	1,15	1,11	1,22	1,20	2,79	2,75	2,88	3,03	3,07
		A10AE	0,01	<0,00	.	0,03	1,55	2,93	4,85	6,80	8,37
		A10AF	0,09	0,03
	A10B	A10BA	0,67	0,82	0,95	1,11	1,31	1,43	1,51	1,60	1,73
		A10BB	3,26	3,63	3,73	3,82	3,87	3,53	3,36	2,74	2,44
		A10BD	0,01	0,24	0,66	0,97	1,08
		A10BF	2,28	2,28	2,08	1,94	1,79	1,48	1,22	0,97	0,76
		A10BG	.	.	0,03	0,16	1,14	1,19	1,13	1,19	1,13
		A10BH	<0,00	0,61
		A10BX	0,30	0,48	0,57	0,64	0,95	1,06	1,12	1,17	1,22
Canarias	A10A	A10AB	1,28	1,18	1,11	1,15	2,00	2,45	2,65	2,90	3,41
		A10AC	7,23	6,25	5,87	5,61	6,41	5,34	4,54	3,51	2,61
		A10AD	4,41	4,48	4,78	4,96	10,57	10,66	10,89	10,79	10,79
		A10AE	0,01	<0,00	.	0,03	2,00	4,16	6,99	9,44	12,38
		A10AF	0,04	0,02
	A10B	A10BA	0,79	0,92	1,07	1,26	1,53	1,75	2,01	2,20	2,48
		A10BB	4,89	5,27	5,50	5,82	6,04	5,86	5,78	4,45	3,90
		A10BD	0,02	0,43	0,82	1,38	1,91
		A10BF	4,10	4,02	3,64	3,44	3,17	2,64	2,12	1,65	1,30
		A10BG	.	.	0,08	0,27	1,74	1,79	1,70	1,64	1,45
		A10BH	<0,00	1,41
		A10BX	0,84	1,52	2,07	2,35	3,04	3,02	3,01	3,05	3,20
	Cantabria	A10A	A10AB	0,61	0,66	0,71	0,73	1,07	1,36	1,45	1,56
A10AC			5,83	5,47	5,34	5,13	5,06	4,25	3,72	3,18	2,73
A10AD			2,26	2,28	2,30	2,46	4,88	5,16	5,67	5,96	6,28
A10AE			0,01	<0,00	.	0,02	1,45	3,06	5,25	6,87	8,01
A10AF			0,04	0,02
A10B		A10BA	0,51	0,68	0,85	1,08	1,29	1,48	1,68	1,83	2,04
		A10BB	3,05	3,32	3,35	3,42	3,50	3,49	3,43	2,89	2,73
		A10BD	0,05	0,78	1,47	2,12	2,67
		A10BF	2,69	2,67	2,51	2,54	2,46	2,12	1,72	1,38	1,12
		A10BG	.	.	0,05	0,20	2,10	2,47	2,59	2,79	2,58
		A10BH	<0,00	0,72
		A10BX	0,43	0,62	0,88	1,03	1,55	1,77	1,91	2,06	2,13
Castilla-Mancha		A10A	A10AB	0,74	0,64	0,63	0,68	1,28	1,63	1,85	2,07
	A10AC		6,40	5,79	5,60	5,48	5,96	5,07	4,56	3,71	2,86
	A10AD		4,31	4,48	4,79	5,02	8,68	8,90	9,55	9,63	9,64
	A10AE		0,03	<0,00	.	0,01	1,20	2,72	5,26	7,55	9,60
	A10AF		0,07	0,01

(continuación Anexo 3. 16)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Castilla-Mancha	A10B	A10BA	0,48	0,64	0,85	1,04	1,32	1,51	1,71	1,88	2,12
		A10BB	4,80	5,22	5,39	5,49	5,34	5,10	4,82	3,95	3,56
		A10BD	0,02	0,22	0,58	1,11	1,99
		A10BF	3,92	3,95	3,71	3,53	3,19	2,73	2,28	1,88	1,57
		A10BG	.	.	0,11	0,31	1,63	1,50	1,71	1,80	1,81
		A10BH	<0,00	1,21
		A10BX	0,46	1,09	1,57	1,88	2,99	3,36	3,70	3,98	4,35
Castilla-León	A10A	A10AB	0,59	0,61	0,61	0,63	1,00	1,23	1,39	1,55	1,77
		A10AC	4,90	4,38	4,38	4,43	5,11	4,47	4,10	3,39	2,74
		A10AD	2,35	2,46	2,62	2,70	4,73	4,67	4,80	4,73	4,71
		A10AE	0,04	<0,00	.	0,01	1,15	2,64	4,80	6,78	8,68
		A10AF	0,03	0,01
	A10B	A10BA	0,36	0,50	0,65	0,81	1,00	1,19	1,38	1,58	1,84
		A10BB	3,81	4,28	4,57	4,77	5,02	5,05	5,02	4,22	3,88
		A10BD	0,03	0,38	0,93	1,46	1,89
		A10BF	3,73	3,87	3,77	3,72	3,55	3,08	2,60	2,14	1,76
		A10BG	.	.	0,13	0,33	1,90	2,18	2,08	2,03	1,93
		A10BH	<0,00	0,95
		A10BX	0,42	0,78	1,08	1,21	1,88	1,97	2,01	2,06	2,17
		Cataluña	A10A	A10AB	1,35	1,40	1,43	1,47	2,20	2,53	2,67
A10AC	6,64			6,29	6,10	6,00	6,32	5,68	5,42	4,62	3,94
A10AD	2,61			2,56	2,65	2,68	4,38	4,18	4,34	4,37	4,36
A10AE	0,03			<0,00	.	0,02	1,47	2,85	4,48	6,76	8,97
A10AF	0,05	0,02
A10B	A10BA		0,76	0,98	1,22	1,50	1,72	1,87	2,01	2,16	2,35
	A10BB		3,89	4,11	4,10	4,07	3,99	3,65	3,46	2,94	2,73
	A10BD		0,03	0,34	0,73	1,09	1,30
	A10BF		2,68	2,53	2,18	1,88	1,56	1,19	0,93	0,71	0,56
	A10BG		.	.	0,09	0,23	1,90	2,10	2,11	2,12	2,00
	A10BH		<0,00	0,65
	A10BX		0,44	0,79	1,11	1,19	1,41	1,34	1,35	1,35	1,42
	Ceuta		A10A	A10AB	1,71	1,53	1,58	1,96	2,69	3,35	3,50
A10AC		5,17		4,29	3,52	3,33	3,22	2,52	2,05	1,51	1,16
A10AD		4,84		5,38	5,75	5,52	11,96	12,03	12,42	11,90	10,53
A10AE		0,66	0,86	2,05	3,39	5,95
A10AF		0,14	.
A10B		A10BA	0,32	0,52	0,67	0,76	0,85	0,98	1,10	1,23	1,45
		A10BB	1,81	1,51	1,33	1,27	1,28	1,16	1,08	0,86	0,77
		A10BD	0,04	0,36	0,57	0,85	1,59

(continuación Anexo 3. 16)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Ceuta	A10B	A10BF	0,72	0,54	0,37	0,36	0,43	0,53	0,43	0,35	0,29
		A10BG	.	.	0,57	1,25	8,90	6,73	6,63	6,59	5,95
		A10BH	1,17
		A10BX	1,80	4,61	6,27	6,78	8,19	8,30	8,26	8,11	8,22
C. Valenciana	A10A	A10AB	0,68	0,70	0,72	0,77	1,38	1,73	1,98	2,20	2,53
		A10AC	7,76	7,01	6,76	6,43	6,99	5,74	4,81	3,72	2,83
		A10AD	2,89	2,95	3,20	3,33	7,14	7,07	7,42	7,24	7,07
		A10AE	0,02	<0,00	.	0,02	1,63	3,57	6,27	8,82	11,53
		A10AF	0,13	0,03
	A10B	A10BA	0,50	0,68	0,89	1,15	1,40	1,57	1,77	1,98	2,26
		A10BB	5,45	6,05	6,39	6,62	6,72	6,36	6,04	4,55	3,87
		A10BD	0,04	0,53	1,26	2,11	3,15
		A10BF	4,95	4,84	4,37	4,01	3,63	2,96	2,40	1,89	1,50
		A10BG	.	.	0,14	0,44	2,45	2,79	2,77	2,86	2,72
		A10BH	<0,00	1,77
	A10BX	0,73	1,39	2,04	2,32	3,12	3,26	3,49	3,71	3,91	
	Extremadura	A10A	A10AB	0,65	0,60	0,59	0,62	1,22	1,68	1,95	2,23
A10AC			7,12	6,23	6,16	5,93	6,71	5,37	4,58	3,52	2,51
A10AD			3,93	3,94	4,53	4,73	9,43	9,23	9,29	8,89	8,56
A10AE			0,02	<0,00	.	0,02	1,83	4,51	7,18	9,83	12,22
A10AF			0,12	0,03
A10B		A10BA	0,42	0,59	0,83	1,15	1,44	1,68	1,91	2,10	2,34
		A10BB	6,07	6,59	7,12	7,41	7,62	7,36	6,96	5,47	4,69
		A10BD	0,02	0,18	0,44	1,19	2,62
		A10BF	5,38	5,23	4,75	4,25	3,79	3,11	2,54	2,03	1,67
		A10BG	.	.	0,08	0,22	1,45	1,59	1,56	1,58	1,48
		A10BH	<0,00	1,36
A10BX		0,69	1,39	1,86	1,98	2,93	3,12	3,33	3,41	3,36	
Galicia		A10A	A10AB	0,52	0,55	0,59	0,63	1,07	1,47	1,61	1,84
	A10AC		3,74	3,53	3,56	3,58	3,92	3,44	3,15	2,63	2,20
	A10AD		2,72	2,67	2,77	2,78	4,63	4,46	4,66	4,57	4,52
	A10AE		0,01	<0,00	.	0,01	1,34	3,12	5,05	6,79	8,84
	A10AF		0,08	0,03
	A10B	A10BA	0,23	0,36	0,52	0,52	0,92	1,14	1,36	1,58	1,91
		A10BB	3,94	4,60	4,99	5,32	5,62	5,68	5,73	4,63	4,22
		A10BD	0,03	0,32	1,05	1,80	2,43
		A10BF	3,96	4,07	3,84	3,74	3,47	2,97	2,54	2,07	1,74
		A10BG	.	.	0,07	0,20	1,43	1,28	1,65	1,67	1,68

(continuación Anexo 3. 16)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Galicia	A10B	A10BH	<0,00	1,14	
		A10BX	0,33	0,54	0,72	0,82	1,16	1,21	1,23	1,26	1,32	
Madrid	A10A	A10AB	0,92	0,90	0,90	0,94	1,54	1,83	1,98	2,21	2,46	
		A10AC	4,50	3,81	3,58	3,40	3,71	3,20	2,92	2,50	2,04	
		A10AD	3,05	3,07	3,28	3,29	5,08	5,05	5,45	5,40	5,17	
		A10AE	0,02	<0,00	.	0,03	1,51	2,58	4,25	5,77	7,35	
		A10AF	0,04	0,01	
	A10B	A10BA	0,49	0,64	0,80	0,99	1,19	1,35	1,52	1,68	1,87	
		A10BB	2,29	2,41	2,44	2,47	2,53	2,41	2,35	2,08	1,92	
		A10BD	0,02	0,24	0,55	0,92	1,09	
		A10BF	2,28	2,16	1,93	1,70	1,48	1,20	0,97	0,77	0,60	
		A10BG	.	.	0,09	0,17	1,19	1,29	1,27	1,27	1,13	
		A10BH	<0,00	0,55	
		A10BX	0,36	0,61	0,91	1,03	1,35	1,39	1,45	1,53	1,63	
	Melilla	A10A	A10AB	0,34	0,34	0,35	0,43	0,67	1,13	1,37	1,71	2,48
			A10AC	9,60	8,04	7,41	7,38	12,31	11,71	10,84	8,33	6,46
A10AD			1,57	1,06	0,99	0,97	4,22	4,60	5,25	5,95	5,91	
A10AE			<0,00	<0,00	.	.	0,53	1,35	3,02	7,13	12,09	
A10AF			0,03	.	
A10B		A10BA	0,06	0,11	0,22	0,40	0,59	0,76	0,95	1,18	1,52	
		A10BB	5,02	5,38	5,95	6,56	7,25	7,92	7,47	5,67	4,88	
		A10BD	0,03	0,07	0,23	0,38	
		A10BF	1,41	1,25	1,12	0,92	0,86	0,90	0,66	0,50	0,32	
		A10BG	.	.	.	0,03	0,66	0,69	0,68	0,61	0,36	
		A10BH	0,16	
		A10BX	0,32	0,39	0,30	0,41	1,02	1,12	1,10	0,92	0,90	
Murcia		A10A	A10AB	1,24	1,23	1,22	1,31	1,97	2,62	3,05	3,43	3,90
			A10AC	5,39	4,55	4,22	3,96	4,37	3,57	2,89	2,23	1,64
	A10AD		3,93	3,80	3,89	3,87	7,44	6,81	6,60	6,32	5,75	
	A10AE		0,03	<0,00	.	0,01	1,57	3,85	7,06	9,74	12,32	
	A10AF		0,06	0,04	
	A10B	A10BA	0,83	0,99	1,17	1,41	1,66	1,84	2,01	2,21	2,40	
		A10BB	6,93	7,92	8,22	8,36	8,54	7,99	7,52	5,79	4,68	
		A10BD	0,05	0,71	1,92	3,41	4,58	
		A10BF	5,78	5,57	5,01	4,56	4,24	3,49	2,78	2,26	1,77	
		A10BG	.	.	0,16	0,70	4,33	4,99	5,05	4,99	4,71	
		A10BH	<0,00	1,97	
		A10BX	0,53	0,90	1,43	1,83	2,88	3,26	3,79	4,33	4,77	

(continuación Anexo 3. 16)

CCAA	ATC3	ATC4	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Navarra	A10A	A10AB	0,52	0,59	0,62	0,72	1,33	1,56	1,68	1,87	2,04
		A10AC	3,26	2,89	2,97	3,03	3,56	3,01	2,33	1,73	1,26
		A10AD	3,20	3,15	3,47	3,53	4,80	4,75	4,98	5,00	4,82
		A10AE	<0,00	<0,00	.	0,03	1,56	3,49	5,92	7,81	9,85
		A10AF	0,04	0,01
	A10B	A10BA	0,20	0,29	0,42	0,56	0,78	1,00	1,22	1,41	1,63
		A10BB	3,25	3,57	3,89	4,04	4,23	4,24	4,23	3,43	2,96
		A10BD	0,01	0,31	0,76	1,12	1,45
		A10BF	3,91	3,68	3,47	3,31	3,02	2,44	1,91	1,46	1,11
		A10BG	.	.	0,01	0,06	0,81	1,08	1,12	1,12	1,08
		A10BH	<0,00	0,57
		A10BX	0,32	0,53	0,63	0,75	1,21	1,36	1,50	1,60	1,82
	País Vasco	A10A	A10AB	1,03	1,11	1,15	1,16	1,77	2,12	2,23	2,43
A10AC			3,51	3,20	3,08	2,94	2,87	2,22	1,78	1,39	1,00
A10AD			1,88	2,03	2,28	2,34	4,11	4,05	3,92	3,78	3,60
A10AE			0,02	<0,00	.	0,03	1,81	3,69	5,48	7,22	9,12
A10AF			0,05	0,01
A10B		A10BA	0,80	0,95	1,13	1,31	1,44	1,60	1,74	1,90	2,14
		A10BB	3,32	3,70	4,10	4,29	4,39	4,41	4,35	3,57	3,21
		A10BD	0,06	0,77	1,76	2,19	2,32
		A10BF	2,39	2,55	2,44	2,31	2,09	1,76	1,42	1,14	0,93
		A10BG	.	.	0,07	0,23	2,23	2,59	2,45	2,28	2,07
		A10BH	<0,00	0,96
		A10BX	0,35	0,70	1,04	1,29	1,76	1,98	2,11	2,28	2,50
La Rioja		A10A	A10AB	0,59	0,69	0,75	0,76	1,11	1,55	1,83	2,04
	A10AC		4,32	3,71	3,50	3,39	3,72	3,31	2,72	2,16	1,61
	A10AD		2,60	2,60	3,00	3,24	5,41	4,38	4,19	3,84	3,47
	A10AE		0,04	<0,00	.	0,01	1,36	3,34	5,84	8,53	11,31
	A10AF		0,02	<0,00
	A10B	A10BA	0,39	0,57	0,75	0,93	1,10	1,27	1,44	1,57	1,76
		A10BB	4,50	4,58	4,59	4,60	4,68	4,61	4,52	3,82	3,35
		A10BD	0,01	0,29	0,57	0,92	1,54
		A10BF	4,72	4,49	4,05	3,86	3,47	2,76	2,25	1,80	1,44
		A10BG	.	.	0,07	0,17	1,29	1,50	1,55	1,47	1,27
		A10BH	0,01	1,04
		A10BX	0,54	0,98	0,97	0,91	1,27	1,32	1,48	1,59	1,79

Anexo 3. 17. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos farmacológicos

Comunidad Autónoma	ATC3	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	A10A	57,8	54	53	51,7	58,6	61,2	65,1	68	68,2
	A10B	42,2	46	47	48,3	41,4	38,8	34,9	32	31,8
Aragón	A10A	50,6	47,1	45,8	44,6	51,2	52,6	54,3	57,5	57,8
	A10B	49,4	52,9	54,2	55,4	48,8	47,4	45,7	42,5	42,2
Asturias	A10A	56,8	51,1	49,7	50	58,5	60,4	63,4	66,8	66,9
	A10B	43,2	48,9	50,3	50	41,5	39,6	36,6	33,2	33,1
Balears	A10A	58,5	55,6	54,8	52,6	58	60,1	62,2	65,4	66
	A10B	41,5	44,4	45,2	47,4	42	39,9	37,8	34,6	34
Canarias	A10A	54,9	50,4	48,8	47,2	57,5	59,3	61,9	65	65,1
	A10B	45,1	49,6	51,2	52,8	42,5	40,7	38,1	35	34,9
Cantabria	A10A	56,6	53,6	52,2	50,2	53,2	53,3	55,7	57,4	57,2
	A10B	43,4	46,4	47,8	49,8	46,8	46,7	44,3	42,6	42,8
Castilla-Mancha	A10A	54,3	50	48,7	47,7	54,2	56	58,9	61,2	59,6
	A10B	45,7	50	51,3	52,3	45,8	44	41,1	38,8	40,4
Castilla-León	A10A	48,6	44,2	42,7	41,7	47,3	48,5	51,9	55	55,4
	A10B	51,4	55,8	57,3	58,3	52,7	51,5	48,1	45	44,6
Cataluña	A10A	57,8	54,9	53,9	53,4	57,5	59,2	61,5	64,3	65
	A10B	42,2	45,1	46,1	46,6	42,5	40,8	38,5	35,7	35
Ceuta	A10A	71,6	60,9	54,1	50,9	48,5	50,9	52,6	53,4	52,8
	A10B	28,4	39,1	45,9	49,1	51,5	49,1	47,4	46,6	47,2
C. Valenciana	A10A	49,4	45,1	43,6	42,1	49,7	50,9	53,6	56,4	55,6
	A10B	50,6	54,9	56,4	57,9	50,3	49,1	46,4	43,6	44,4
Extremadura	A10A	48,3	43,8	43,5	43	52,7	54,9	57,9	60,9	59,6
	A10B	51,7	56,2	56,5	57	47,3	45,1	42,1	39,1	40,4
Galicia	A10A	45,2	41,4	40,5	39,8	46,5	49,8	51,6	55	55,1
	A10B	54,8	58,6	59,5	60,2	53,5	50,2	48,4	45	44,9
Madrid	A10A	61	57,3	55,7	54,6	60,4	61,6	64,3	65,9	66
	A10B	39	42,7	44,3	45,4	39,6	38,4	35,7	34,1	34
Melilla	A10A	62,8	57	53,5	51,4	63,1	62,2	65,2	71,7	76
	A10B	37,2	43	46,5	48,6	36,9	37,8	34,8	28,3	24
Murcia	A10A	42,9	38,4	36,8	35,2	41,4	43	45,9	48,6	48,7
	A10B	57,1	61,6	63,2	64,8	58,6	57	54,1	51,4	51,3
Navarra	A10A	47,7	45,1	45,6	45,6	52,8	55,1	58,1	61,9	62,9
	A10B	52,3	54,9	54,4	54,4	47,2	44,9	41,9	38,1	37,1
País Vasco	A10A	48,4	44,5	42,6	40,7	46,9	47,9	49,2	52,7	53,7
	A10B	51,6	55,5	57,4	59,3	53,1	52,1	50,8	47,3	46,3
La Rioja	A10A	42,6	39,8	41	41,4	49,5	51,7	55,3	59,7	60,5
	A10B	57,4	60,2	59	58,6	50,5	48,3	44,7	40,3	39,5

Anexo 3. 18. Coste atribuible de Antidiabéticos (porcentajes de utilización) por Comunidades Autónomas, 2000-2008. Subgrupos químicos

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	A10A	A10AB	5,8	6,2	6,6	7,0	7,7	9,7	10,1	10,8	11,6
		A10AC	57,7	55,6	53,8	53,1	37,7	30,4	24,2	18,6	14,0
		A10AD	36,3	38,2	39,5	39,8	48,0	43,6	38,5	33,4	29,1
		A10AE	,2	,0	,0	,1	6,7	16,2	27,2	36,9	45,1
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,4	,1
	A10B	A10BA	5,6	7,0	9,1	11,2	12,5	15,0	17,3	20,2	21,0
		A10BB	49,0	47,5	46,0	44,5	37,1	34,8	33,2	28,7	25,8
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	2,5	5,3	8,9	12,0
		A10BF	39,4	34,9	30,3	26,8	20,3	17,0	13,9	11,1	8,1
		A10BG	,0	,0	,5	2,3	12,4	13,7	13,7	14,3	12,7
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	4,8
	A10BX	6,0	10,6	14,1	15,3	17,5	16,9	16,6	16,8	15,6	
	Aragón	A10A	A10AB	9,7	10,3	10,1	10,1	10,2	11,0	10,8	11,0
A10AC			65,5	61,2	58,2	56,3	36,6	28,1	21,5	14,9	10,6
A10AD			24,6	28,5	31,7	33,4	42,4	40,6	37,5	33,0	29,7
A10AE			,1	,0	,0	,2	10,8	20,3	30,2	40,9	48,1
A10AF			,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,2	,0
A10B		A10BA	6,6	7,3	8,4	9,6	9,2	9,8	10,5	11,9	12,4
		A10BB	46,4	45,4	45,1	43,7	35,3	32,2	30,2	24,3	19,7
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,3	2,9	6,9	11,8	15,9
		A10BF	41,1	36,7	31,8	28,4	20,5	16,4	12,9	10,4	7,7
		A10BG	,0	,0	,9	2,6	17,2	20,0	19,9	20,0	17,0
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,8
A10BX		5,9	10,6	13,9	15,7	17,6	18,6	19,6	21,5	20,4	
Asturias		A10A	A10AB	5,8	6,1	5,4	5,3	6,2	7,5	7,9	8,7
	A10AC		63,6	59,6	57,7	54,9	42,5	32,8	26,3	20,5	15,8
	A10AD		30,1	34,2	36,9	39,6	42,8	39,9	37,1	35,3	33,5
	A10AE		,5	,0	,0	,2	8,5	19,8	28,7	35,5	41,0
	A10AF		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,0
	A10B	A10BA	3,8	5,0	6,6	7,0	8,8	10,8	13,0	17,3	19,6
		A10BB	45,1	45,7	46,8	46,3	40,5	39,1	38,1	33,1	27,9
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	,8	2,3	5,1	8,1
		A10BF	49,6	46,4	41,5	39,0	32,2	27,4	22,8	18,8	13,5
		A10BG	,0	,0	,9	2,5	9,4	11,6	12,3	12,3	10,4
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,8
	A10BX	1,5	2,9	4,2	5,2	9,1	10,4	11,4	13,3	13,7	

(continuación Anexo 3. 18)

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Baleares	A10A	A10AB	11,4	11,7	12,1	12,0	14,2	15,7	14,6	14,5	14,8
		A10AC	75,9	76,0	74,2	73,5	51,1	42,0	33,3	24,9	19,1
		A10AD	12,5	12,3	13,7	14,1	22,2	20,5	19,4	18,5	17,7
		A10AE	,2	,0	,0	,4	12,4	21,9	32,7	41,5	48,2
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,6	,2
	A10B	A10BA	10,3	11,4	13,0	14,5	14,5	16,0	16,8	18,5	19,3
		A10BB	50,1	50,4	50,6	49,8	42,6	39,5	37,3	31,7	27,2
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	2,7	7,4	11,2	12,0
		A10BF	35,0	31,6	28,2	25,3	19,7	16,5	13,5	11,3	8,5
		A10BG	,0	,0	,4	2,0	12,6	13,4	12,5	13,7	12,6
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,8
		A10BX	4,6	6,6	7,8	8,3	10,5	11,8	12,5	13,6	13,6
	Canarias	A10A	A10AB	9,9	9,9	9,5	9,8	9,5	10,8	10,6	10,9
A10AC			55,9	52,5	49,9	47,8	30,6	23,6	18,1	13,2	8,9
A10AD			34,1	37,6	40,7	42,2	50,4	47,2	43,5	40,4	36,9
A10AE			,1	,0	,0	,3	9,5	18,4	27,9	35,4	42,4
A10AF			,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,1
A10B		A10BA	7,5	7,8	8,6	9,6	9,9	11,3	13,0	15,3	15,9
		A10BB	46,1	45,0	44,5	44,3	38,9	37,8	37,5	31,0	24,9
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	2,8	5,3	9,6	12,2
		A10BF	38,6	34,2	29,5	26,2	20,4	17,1	13,8	11,5	8,3
		A10BG	,0	,0	,7	2,0	11,2	11,6	11,0	11,4	9,2
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	9,0
		A10BX	7,9	12,9	16,7	17,9	19,6	19,5	19,5	21,2	20,5
Cantabria		A10A	A10AB	7,0	7,9	8,5	8,8	8,6	9,8	9,0	8,8
	A10AC		66,9	65,0	64,0	61,5	40,6	30,7	23,2	18,1	14,6
	A10AD		25,9	27,1	27,5	29,5	39,2	37,3	35,2	33,9	33,6
	A10AE		,2	,0	,0	,3	11,6	22,2	32,6	39,0	42,8
	A10AF		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,2	,1
	A10B	A10BA	7,6	9,3	11,2	13,1	11,8	12,2	13,1	14,0	14,6
		A10BB	45,7	45,6	43,9	41,4	31,9	28,8	26,8	22,1	19,5
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,4	6,4	11,5	16,2	19,1
		A10BF	40,3	36,5	32,8	30,8	22,5	17,5	13,4	10,6	8,0
		A10BG	,0	,0	,6	2,4	19,2	20,4	20,3	21,4	18,5
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	5,1
		A10BX	6,4	8,6	11,5	12,4	14,1	14,7	14,9	15,7	15,2
	Castilla - Manch.	A10A	A10AB	6,4	5,9	5,7	6,1	7,5	8,9	8,7	9,0
A10AC			55,7	53,1	50,8	49,0	34,8	27,7	21,5	16,1	11,7
A10AD			37,6	41,0	43,5	44,8	50,7	48,6	45,0	41,8	39,4

(continuación Anexo 3. 18)

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Castilla-Mancha	A10A	A10AE	,2	,0	,0	,1	7,0	14,8	24,8	32,8	39,2	
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,1	
	A10B	A10BA	4,9	5,9	7,3	8,5	9,1	10,5	11,6	12,9	12,8	
		A10BB	49,7	47,9	46,4	44,8	36,9	35,4	32,6	27,1	21,4	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	1,5	3,9	7,6	12,0	
		A10BF	40,5	36,2	31,9	28,8	22,0	18,9	15,4	12,9	9,5	
		A10BG	,0	,0	1,0	2,6	11,3	10,4	11,6	12,3	10,9	
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	7,3
A10BX	4,8	10,0	13,5	15,4	20,6	23,3	25,0	27,3	26,2			
Castilla-León	A10A	A10AB	7,5	8,2	8,0	8,1	8,3	9,4	9,2	9,4	9,9	
		A10AC	62,2	58,8	57,6	57,0	42,6	34,4	27,1	20,6	15,3	
		A10AD	29,9	33,0	34,5	34,7	39,5	35,9	31,8	28,7	26,3	
		A10AE	,4	,1	,0	,1	9,6	20,3	31,8	41,1	48,5	
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,2	,0	
	A10B	A10BA	4,3	5,3	6,3	7,5	7,5	8,6	9,8	11,7	12,8	
		A10BB	45,8	45,4	44,8	44,0	37,5	36,4	35,8	31,3	26,9	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	2,8	6,6	10,8	13,1	
		A10BF	44,8	41,0	37,0	34,3	26,5	22,2	18,6	15,8	12,2	
		A10BG	,0	,0	1,3	3,1	14,2	15,8	14,8	15,1	13,4	
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,6
		A10BX	5,0	8,3	10,6	11,1	14,1	14,2	14,3	15,2	15,1	
		Cataluña	A10A	A10AB	12,7	13,6	14,0	14,5	15,3	16,6	15,8	15,5
A10AC	62,5			61,4	60,0	59,0	44,0	37,3	32,0	24,7	19,3	
A10AD	24,6			25,0	26,0	26,4	30,5	27,4	25,7	23,4	21,4	
A10AE	,3			,0	,0	,2	10,2	18,7	26,5	36,2	43,9	
A10AF	,0			,0	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,1	
A10B	A10BA		9,8	11,7	14,0	16,9	16,3	17,8	19,0	20,8	21,3	
	A10BB		50,0	48,8	47,2	45,9	37,6	34,8	32,7	28,4	24,8	
	A10BD		,0	,0	,0	,0	,3	3,3	6,9	10,5	11,8	
	A10BF		34,4	30,1	25,1	21,2	14,7	11,3	8,8	6,9	5,1	
	A10BG		,0	,0	1,0	2,6	18,0	20,0	19,9	20,5	18,2	
	A10BH		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	5,9
	A10BX		5,7	9,4	12,7	13,5	13,3	12,8	12,7	13,0	12,9	
	Ceuta		A10A	A10AB	14,6	13,6	14,6	18,1	14,5	17,9	17,5	17,9
A10AC		44,1		38,3	32,4	30,8	17,4	13,4	10,2	7,3	5,3	
A10AD		41,3		48,1	53,0	51,0	64,5	64,1	62,1	57,7	48,5	
A10AE		,0		,0	,0	,0	3,6	4,6	10,2	16,4	27,4	
A10AF		,0		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,7	,0	
A10B		A10BA	6,8	7,3	7,3	7,3	4,3	5,4	6,1	6,9	7,5	

(continuación Anexo 3. 18)

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Ceuta	A10B	A10BB	38,8	21,0	14,4	12,2	6,5	6,4	6,0	4,8	4,0	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	2,0	3,2	4,7	8,2	
		A10BF	15,5	7,5	4,0	3,4	2,2	3,0	2,4	1,9	1,5	
		A10BG	,0	,0	6,2	12,0	45,2	37,3	36,7	36,6	30,6	
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,0
		A10BX	38,8	64,2	68,1	65,1	41,6	45,9	45,7	45,1	42,3	
C. Valenciana	A10A	A10AB	6,0	6,6	6,8	7,3	8,1	9,6	9,7	10,0	10,6	
		A10AC	68,4	65,7	63,2	60,9	40,8	31,7	23,5	16,8	11,8	
		A10AD	25,4	27,6	30,0	31,6	41,7	39,0	36,2	32,8	29,4	
		A10AE	,2	,0	,0	,2	9,5	19,7	30,6	39,9	48,0	
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,6	,1	
	A10B	A10BA	4,3	5,2	6,5	7,9	8,0	9,0	10,0	11,5	11,8	
		A10BB	46,9	46,7	46,2	45,5	38,7	36,4	34,1	26,6	20,2	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	3,0	7,1	12,3	16,4	
		A10BF	42,6	37,3	31,6	27,6	20,9	17,0	13,6	11,1	7,8	
		A10BG	,0	,0	1,0	3,0	14,1	16,0	15,6	16,7	14,2	
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	9,2
		A10BX	6,3	10,7	14,7	15,9	18,0	18,7	19,7	21,7	20,4	
	Extremadura	A10A	A10AB	5,6	5,5	5,3	5,5	6,3	8,1	8,5	9,1	9,9
			A10AC	60,7	57,9	54,6	52,5	35,0	25,8	19,9	14,3	9,7
A10AD			33,5	36,6	40,2	41,9	49,1	44,4	40,4	36,2	33,1	
A10AE			,2	,0	,0	,2	9,5	21,7	31,2	40,0	47,2	
A10AF			,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,5	,1	
A10B		A10BA	3,3	4,3	5,7	7,7	8,4	9,9	11,4	13,3	13,4	
		A10BB	48,3	47,8	48,6	49,4	44,2	43,2	41,6	34,7	26,8	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	1,0	2,6	7,5	15,0	
		A10BF	42,8	37,9	32,4	28,3	22,0	18,3	15,2	12,9	9,5	
		A10BG	,0	,0	,6	1,5	8,4	9,3	9,3	10,0	8,5	
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	7,8
		A10BX	5,5	10,1	12,7	13,2	17,0	18,3	19,9	21,6	19,2	
Galicia		A10A	A10AB	7,5	8,2	8,5	9,0	9,8	11,8	11,1	11,6	12,1
	A10AC		53,6	52,3	51,5	51,0	35,8	27,6	21,8	16,5	12,4	
	A10AD		38,9	39,6	40,0	39,7	42,2	35,7	32,2	28,7	25,5	
	A10AE		,1	,0	,0	,2	12,2	25,0	34,9	42,7	49,9	
	A10AF		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,5	,2	
	A10B	A10BA	2,7	3,8	5,1	4,9	7,3	9,0	10,0	12,2	13,2	
		A10BB	46,6	48,1	49,2	50,2	44,5	45,1	42,3	35,5	29,2	
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,3	2,6	7,7	13,8	16,8	
		A10BF	46,8	42,5	37,9	35,3	27,5	23,6	18,7	15,9	12,1	

(continuación Anexo 3. 18)

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Galicia	A10B	A10BG	,0	,0	,7	1,9	11,3	10,2	12,2	12,8	11,7
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	7,9
		A10BX	3,8	5,6	7,1	7,7	9,2	9,6	9,0	9,7	9,2
Madrid	A10A	A10AB	10,8	11,6	11,6	12,3	13,0	14,4	13,6	13,9	14,4
		A10AC	53,0	48,9	46,1	44,4	31,4	25,3	20,0	15,7	12,0
		A10AD	35,9	39,4	42,3	43,0	42,9	39,9	37,3	33,9	30,4
		A10AE	,2	,0	,0	,3	12,7	20,4	29,1	36,2	43,1
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,1
	A10B	A10BA	9,0	10,9	13,0	15,6	15,3	17,1	18,7	20,4	21,3
		A10BB	42,3	41,4	39,6	38,8	32,6	30,6	28,9	25,2	21,8
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	3,1	6,8	11,1	12,4
		A10BF	42,1	37,2	31,2	26,7	19,1	15,2	12,0	9,3	6,8
		A10BG	,0	,0	1,5	2,7	15,4	16,4	15,6	15,4	12,9
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,2
		A10BX	6,6	10,5	14,7	16,2	17,4	17,6	17,9	18,5	18,5
		A10AB	2,9	3,6	4,0	4,9	3,8	6,0	6,7	7,4	9,2
Melilla	A10A	A10AC	83,4	85,1	84,7	84,0	69,4	62,3	53,0	36,0	24,0
		A10AD	13,6	11,2	11,4	11,1	23,8	24,5	25,6	25,7	21,9
		A10AE	,0	,0	,0	,0	3,0	7,2	14,7	30,8	44,9
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,0
		A10BA	,9	1,5	2,9	4,8	5,7	6,6	8,7	12,9	17,8
	A10B	A10BB	73,7	75,5	78,4	78,8	69,9	69,3	68,3	62,2	57,2
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,7	2,5	4,5
		A10BF	20,7	17,5	14,8	11,1	8,3	7,9	6,0	5,5	3,8
		A10BG	,0	,0	,0	,4	6,4	6,1	6,2	6,7	4,2
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	1,9
		A10BX	4,6	5,4	3,9	4,9	9,8	9,8	10,0	10,1	10,6
		A10AB	11,7	12,8	13,1	14,3	12,9	15,5	15,6	15,7	16,5
		A10A	A10AC	50,9	47,5	45,3	43,3	28,4	21,2	14,7	10,2
A10AD	37,1		39,7	41,7	42,3	48,4	40,4	33,7	29,0	24,3	
A10AE	,3		,0	,0	,1	10,2	22,8	36,0	44,7	52,1	
A10AF	,0		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,2	
A10B	A10BA		5,9	6,4	7,3	8,4	7,6	8,2	8,7	9,6	9,7
	A10BB	49,3	51,5	51,4	49,6	39,4	35,8	32,6	25,2	18,8	
	A10BD	,0	,0	,0	,0	,2	3,2	8,3	14,8	18,4	
	A10BF	41,1	36,2	31,4	27,0	19,5	15,7	12,0	9,8	7,1	
	A10BG	,0	,0	1,0	4,2	20,0	22,4	21,9	21,7	18,9	
	A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	7,9	
	A10BX	3,8	5,9	8,9	10,8	13,3	14,7	16,4	18,8	19,2	

(continuación Anexo 3. 18)

CCAA	Grupo	Subgrupo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Navarra	A10A	A10AB	7,4	8,9	8,8	9,8	11,8	12,2	11,3	11,3	11,3
		A10AC	46,7	43,6	42,0	41,5	31,7	23,5	15,6	10,5	7,0
		A10AD	45,8	47,5	49,2	48,3	42,7	37,1	33,4	30,4	26,8
		A10AE	,1	,0	,0	,4	13,8	27,2	39,7	47,5	54,8
		A10AF	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,2	,1
	A10B	A10BA	2,6	3,6	5,0	6,4	7,8	9,6	11,4	13,9	15,3
		A10BB	42,3	44,2	46,1	46,4	42,0	40,6	39,3	33,8	27,8
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	2,9	7,1	11,0	13,7
		A10BF	50,9	45,6	41,2	37,9	30,0	23,4	17,8	14,4	10,5
		A10BG	,0	,0	,1	,6	8,1	10,4	10,4	11,1	10,2
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	5,3
		A10BX	4,2	6,6	7,5	8,6	12,0	13,1	14,0	15,8	17,2
	País Vasco	A10A	A10AB	16,0	17,5	17,7	17,9	16,8	17,6	16,6	16,4
A10AC			54,5	50,4	47,3	45,4	27,2	18,4	13,3	9,3	6,1
A10AD			29,1	32,0	35,0	36,2	38,9	33,5	29,2	25,4	21,9
A10AE			,4	,0	,0	,5	17,2	30,6	40,9	48,6	55,6
A10AF			,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,3	,1
A10B		A10BA	11,7	12,1	12,8	13,9	12,0	12,2	12,6	14,2	15,1
		A10BB	48,4	46,8	46,6	45,5	36,7	33,6	31,5	26,7	22,7
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,5	5,9	12,7	16,4	16,4
		A10BF	34,8	32,2	27,8	24,5	17,4	13,5	10,3	8,5	6,6
		A10BG	,0	,0	,8	2,4	18,6	19,8	17,7	17,1	14,7
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,8
		A10BX	5,1	8,9	11,9	13,7	14,7	15,1	15,3	17,1	17,7
La Rioja		A10A	A10AB	7,8	9,9	10,3	10,2	9,6	12,3	12,6	12,3
	A10AC		57,2	52,9	48,3	45,9	32,1	26,3	18,6	13,0	8,6
	A10AD		34,4	37,1	41,4	43,8	46,7	34,9	28,7	23,1	18,6
	A10AE		,6	,1	,0	,2	11,7	26,5	40,1	51,4	60,5
	A10AF		,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,0
	A10B	A10BA	3,8	5,4	7,2	8,9	9,3	10,8	12,2	14,0	14,4
		A10BB	44,3	43,1	44,0	43,9	39,6	39,2	38,3	34,2	27,5
		A10BD	,0	,0	,0	,0	,1	2,4	4,8	8,2	12,6
		A10BF	46,5	42,3	38,8	36,9	29,3	23,5	19,1	16,1	11,8
		A10BG	,0	,0	,7	1,6	10,9	12,8	13,1	13,2	10,4
		A10BH	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	8,5
		A10BX	5,4	9,2	9,3	8,7	10,7	11,3	12,6	14,2	14,7

Anexo 3. 19. Estadísticos descriptivos -medidas de posición- del gasto en Antidiabéticos (CHD) por las Comunidades Autónomas. Subgrupos farmacológicos

año	Subgrupo farmacológico							
	A10A: Insulinas y análogos				A10B: Agentes hipoglucemiantes orales			
		Me	Q1	Q3		Me	Q1	Q3
2000	9,71	9,31	7,88	11,51	8,55	8,32	6,67	10,16
2001	9,08	9,16	7,45	10,77	9,52	9,42	7,21	10,89
2002	9,10	8,93	7,61	10,85	10,12	10,13	7,70	11,62
2003	9,11	8,78	7,65	10,81	10,64	10,47	8,32	12,25
2004	14,74	14,37	11,84	17,71	13,22	12,49	10,38	15,54
2005	15,91	15,24	12,80	18,53	13,36	12,59	10,48	15,49
2006	17,99	17,00	14,82	20,48	13,59	13,55	10,76	15,70
2007	19,65	18,69	16,44	23,03	13,11	13,07	10,14	15,34
2008	21,34	20,42	17,90	24,49	14,12	14,13	10,62	16,60

Anexo 3. 20. Estadísticos descriptivos -medidas de posición- del gasto en Antidiabéticos (CHD) por las Comunidades Autónomas. Subgrupos químicos.

año	Est.	Subgrupo químico											
		A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
2000		0,84	5,84	3,00	0,02	.	0,48	4,10	.	3,44	.	.	0,53
	Me	0,73	5,83	2,72	0,02	.	0,49	3,94	.	3,73	.	.	0,44
	Q1	0,59	4,50	2,29	0,01	.	0,32	3,25	.	2,39	.	.	0,33
	Q3	1,05	7,12	3,93	0,03	.	0,67	4,89	.	4,10	.	.	0,54
2001		0,84	5,21	3,04	0,00	.	0,64	4,47	.	3,38	.	.	1,04
	Me	0,70	5,47	2,67	0,00	.	0,64	4,58	.	3,68	.	.	0,79
	Q1	0,60	3,81	2,46	0,00	.	0,50	3,57	.	2,53	.	.	0,54
	Q3	1,11	6,29	3,94	0,00	.	0,82	5,27	.	4,07	.	.	1,09
2002		0,85	4,99	3,26	.	.	0,81	4,68	.	3,11	0,11	.	1,41
	Me	0,75	5,34	3,00	.	.	0,85	4,59	.	3,47	0,08	.	1,08
	Q1	0,61	3,56	2,62	.	.	0,65	3,73	.	2,18	0,07	.	0,72
	Q3	1,11	6,16	4,53	.	.	0,96	5,50	.	3,84	0,11	.	1,57
2003		0,90	4,85	3,34	0,02	.	0,99	4,84	.	2,92	0,30	.	1,59
	Me	0,77	5,13	3,24	0,02	.	1,08	4,77	.	3,28	0,23	.	1,21
	Q1	0,63	3,40	2,68	0,01	.	0,76	3,82	.	1,94	0,17	.	0,82
	Q3	1,15	6,00	4,61	0,03	.	1,21	5,82	.	3,74	0,31	.	1,88

(continuación Anexo 3. 20)

año	Est.	A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
2004		1,47	5,51	6,37	1,40	.	1,23	4,96	0,03	2,67	2,11	.	2,23
	Me	1,36	5,59	5,41	1,47	.	1,31	4,68	0,02	3,02	1,63	.	1,76
	Q1	1,07	3,72	4,63	1,19	.	0,92	3,87	0,02	1,79	1,19	.	1,21
	Q3	1,78	6,41	8,49	1,63	.	1,44	6,04	0,04	3,47	2,23	.	2,93
2005		1,85	4,72	6,29	3,05	.	1,41	4,82	0,37	2,24	2,19	.	2,35
	Me	1,73	4,72	5,16	3,06	.	1,48	4,61	0,32	2,48	1,61	.	1,97
	Q1	1,47	3,31	4,46	2,72	.	1,14	3,65	0,24	1,48	1,28	.	1,32
	Q3	2,12	5,63	8,09	3,57	.	1,68	5,86	0,43	2,96	2,59	.	3,12
2006		2,05	4,16	6,52	5,27	.	1,59	4,65	0,85	1,82	2,21	.	2,47
	Me	1,98	4,10	5,67	5,26	.	1,65	4,52	0,73	2,03	1,70	.	1,91
	Q1	1,61	2,89	4,66	4,80	.	1,36	3,46	0,57	1,22	1,27	.	1,35
	Q3	2,23	4,81	8,21	5,92	.	1,91	5,78	1,08	2,40	2,59	.	3,33
2007		2,28	3,34	6,45	7,52	0,06	1,77	3,74	1,38	1,45	2,20	0,00	2,57
	Me	2,21	3,39	5,96	7,22	0,05	1,83	3,73	1,12	1,59	1,67	0,00	2,06
	Q1	1,84	2,23	4,57	6,78	0,04	1,58	2,94	0,92	0,97	1,27	0,00	1,35
	Q3	2,49	3,83	7,74	8,55	0,09	2,10	4,55	1,82	1,89	2,79	0,00	3,41
2008		2,61	2,63	6,26	9,83	0,02	2,01	3,30	1,94	1,16	2,04	0,98	2,70
	Me	2,53	2,61	5,91	9,60	0,02	2,04	3,23	1,89	1,25	1,68	0,96	2,13
	Q1	2,14	1,64	4,52	8,37	0,01	1,76	2,73	1,30	0,76	1,13	0,61	1,42
	Q3	2,87	3,22	7,18	11,53	0,03	2,34	3,90	2,61	1,57	2,58	1,21	3,36

Anexo 3. 21. Media Ponderada del Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de Antidiabéticos. Subgrupos farmacológicos.

ATC3*		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000- 2008
A10A	mCoste	148,97	142,87	145,99	148,32	233,73	256,10	295,26	325,95	359,66	141,44
	mDDDs	157,50	144,99	149,58	153,69	205,98	212,20	220,38	233,82	248,50	57,78
	MP-CTD	0,95	0,99	0,98	0,97	1,13	1,21	1,34	1,39	1,45	53,02
A10B	mCoste	127,33	143,01	153,72	163,48	198,35	202,52	208,59	204,54	225,75	77,30
	mDDDs	416,33	462,56	507,91	547,90	608,70	646,06	688,17	724,36	769,66	84,87
	MP-CTD	0,31	0,31	0,30	0,30	0,33	0,31	0,30	0,28	0,29	-4,10

mCoste: millones de euros constantes, mDDDs: millones de DDDs absolutas. *No se calcula la MP-CTD del total de Antidiabéticos porque el coste de tratamiento con insulinas es mucho mayor al de tratamiento con AHOs

Anexo 3. 22. Media Ponderada del Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de Antidiabéticos. Subgrupos químicos.

ATC4		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000- 2008
A10AB	mCoste	12,92	13,27	13,78	14,66	24,23	30,61	34,46	38,96	44,91	247,57
	mDDDs	13,61	13,13	13,76	14,78	21,27	24,92	28,81	33,25	38,20	180,61
	MP-CTD	0,95	1,01	1,00	0,99	1,14	1,23	1,20	1,17	1,18	23,86
A10AC	mCoste	88,66	81,45	80,23	79,43	87,48	76,26	69,44	57,76	47,38	-46,57
	mDDDs	95,80	82,83	81,77	81,84	90,79	80,98	68,27	56,81	46,76	-51,19
	MP-CTD	0,93	0,98	0,98	0,97	0,96	0,94	1,02	1,02	1,01	9,46
A10AD	mCoste	47,03	48,11	51,98	53,93	99,13	99,08	104,01	103,01	102,02	116,91
	mDDDs	47,60	48,98	54,05	56,97	84,70	84,55	83,36	83,88	83,58	75,59
	MP-CTD	0,99	0,98	0,96	0,95	1,17	1,17	1,25	1,23	1,22	23,54
A10AE	mCoste	0,35	0,04		0,29	22,88	50,16	87,34	125,11	165,02	
	mDDDs	0,49	0,05		0,11	9,22	21,76	39,94	59,74	79,92	
	MP-CTD	0,71	0,72		2,60	2,48	2,31	2,19	2,09	2,06	
A10AF	mCoste								1,12	0,32	
	mDDDs								0,12	0,04	
	MP-CTD								9,04	7,94	
A10BA	mCoste	8,01	10,69	13,91	17,47	21,73	25,09	28,53	31,94	36,47	355,29
	mDDDs	49,44	67,21	90,67	116,10	149,11	181,07	217,92	258,19	307,09	521,20
	MP-CTD	0,16	0,16	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	-26,71
A10BB	mCoste	60,54	67,06	70,89	73,97	75,40	72,82	71,01	58,29	53,46	-11,69
	mDDDs	309,98	331,92	350,32	363,75	363,68	359,89	358,32	349,25	334,47	7,90
	MP-CTD	0,20	0,20	0,20	0,20	0,21	0,20	0,20	0,17	0,16	-18,16
A10BD	mCoste					0,42	5,91	13,92	22,67	31,45	
	mDDDs					0,41	5,47	9,68	13,82	17,99	
	MP-CTD					1,03	1,08	1,44	1,64	1,75	
A10BF	mCoste	51,63	51,61	47,94	45,15	41,07	34,35	28,34	22,64	18,45	-64,27
	mDDDs	49,99	51,57	49,89	48,11	45,08	40,82	35,80	30,26	25,06	-49,88
	MP-CTD	1,03	1,00	0,96	0,94	0,91	0,84	0,79	0,75	0,74	-28,72
A10BG	mCoste			1,37	4,19	28,37	31,62	32,26	32,68	31,31	
	mDDDs			0,49	1,54	11,38	13,99	15,56	16,48	15,91	
	MP-CTD			2,79	2,72	2,49	2,26	2,07	1,98	1,97	
A10BH	mCoste								0,02	15,72	
	mDDDs								0,01	7,86	
	MP-CTD								2,03	2,00	
A10BX	mCoste	7,15	13,65	19,60	22,70	31,35	32,74	34,53	36,29	38,89	444,30
	mDDDs	6,92	11,86	16,53	18,40	39,04	44,82	50,90	56,35	61,29	786,06
	MP-CTD	1,03	1,15	1,19	1,23	0,80	0,73	0,68	0,64	0,63	-38,57

mCoste: millones de euros constantes, mDDDs: millones de DDDs absolutas

Anexo 3. 23. Coste tratamiento día (CTD) de Antidiabéticos. Principios activos de Insulinas

ATC 5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000-2008
insulina regular, normal o soluble (humana)	mCoste	10,10	9,02	8,70	8,78	9,65	8,90	8,10	7,39	6,75	-33,19
	mDDD	11,52	9,98	10,07	10,46	11,14	8,84	8,20	7,59	6,93	-39,90
	CTD	0,88	0,90	0,86	0,84	0,87	1,01	0,99	0,97	0,97	11,16
insulina lispro	mCoste	2,82	4,25	5,08	5,89	7,38	8,25	9,38	10,65	11,51	307,95
	mDDD	2,09	3,15	3,68	4,32	5,35	6,36	7,58	8,88	9,70	364,25
	CTD	1,35	1,35	1,38	1,36	1,38	1,30	1,24	1,20	1,19	-12,13
insulina aspart	mCoste	7,20	13,45	16,99	20,50	22,98	.
	mDDD	4,79	9,71	13,03	16,46	18,64	.
	CTD	1,50	1,39	1,30	1,25	1,23	.
insulina glulisina	mCoste	0,42	3,68	.
	mDDD	0,33	2,93	.
	CTD	1,27	1,25	.
insulina isofánica (humana)	mCoste	86,08	81,23	80,23	79,43	84,37	75,89	68,65	56,13	44,96	-47,77
	mDDD	92,54	82,54	81,77	81,84	88,42	80,53	67,65	55,58	44,91	-51,47
	CTD	0,93	0,98	0,98	0,97	0,95	0,94	1,01	1,01	1,00	7,64
insulina lispro protamina	mCoste	0,47	0,02	0,00	0,00	2,58	0,11	0,73	1,63	2,41	411,10
	mDDD	0,28	0,01	0,00	0,00	1,61	0,08	0,53	1,23	1,86	567,47
	CTD	1,70	1,65	1,59	1,55	1,60	1,46	1,38	1,32	1,30	-23,43
insulina zinc 70% (humana)	mCoste	1,93	0,20	0,00	.	0,54	0,25	0,06	0,00	0,00	-99,99
	mDDD	2,66	0,27	0,00	.	0,75	0,37	0,10	0,00	0,00	-99,99
	CTD	0,73	0,73	0,66	.	0,72	0,67	0,64	0,60	0,60	-18,07
insulina zinc porcina y bovina	mCoste	0,18	0,00
	mDDD	0,33	0,00
	CTD	0,56	0,54
insulina regular + insulina isofánica (humana)	mCoste	44,95	48,06	51,98	53,93	49,39	39,58	27,68	23,72	21,56	-52,03
	mDDD	46,38	48,95	54,05	56,97	53,19	43,53	27,32	22,96	21,08	-54,55
	CTD	0,97	0,98	0,96	0,95	0,93	0,91	1,01	1,03	1,02	5,56
insulina lispro + insulina lispro protamina	mCoste	2,08	0,05	0,00	0,00	24,43	22,13	23,29	23,98	25,07	1104,74
	mDDD	1,22	0,03	0,00	0,00	15,31	15,05	16,85	18,17	19,27	1473,32
	CTD	1,70	1,65	1,59	1,55	1,60	1,47	1,38	1,32	1,30	-23,43
insulina aspart + insulina aspart protamina	mCoste	25,31	37,38	53,05	55,30	55,38	.
	mDDD	16,19	25,97	39,19	42,75	43,24	.
	CTD	1,56	1,44	1,35	1,29	1,28	.
insulina prolongada zinc 90% (humana)	mCoste	0,35	0,04	.	0,00	0,12	0,07	0,02	0,00	0,00	-99,99
	mDDD	0,49	0,05	.	0,00	0,17	0,10	0,03	0,00	0,00	-99,99
	CTD	0,71	0,72	.	0,65	0,71	0,67	0,64	0,60	0,60	-16,22

(continuación Anexo 3. 23)

ATC 5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000-2008
insulina glargina	mCoste	.	.	.	0,29	22,76	45,86	65,79	87,19	113,22	.
	mDDDd	.	.	.	0,11	9,05	19,81	30,20	41,89	55,17	.
	CTD	.	.	.	2,60	2,52	2,31	2,18	2,08	2,05	.
insulina detemir	mCoste	4,23	21,53	37,91	51,81	.
	mDDDd	1,84	9,72	17,85	24,74	.
	CTD	2,30	2,22	2,12	2,09	.
insulina humana por inhalación	mCoste	1,12	0,32	.
	mDDDd	0,12	0,04	.
	CTD	9,04	7,94	.

mCoste: millones de euros constantes, mDDDd: millones de DDDd absolutas

Anexo 3. 24. Coste tratamiento día (CTD) de Antidiabéticos. Principios activos de AHOs

ATC 5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000- 2008
metformina	mCoste	7,60	10,35	13,62	17,23	21,62	25,09	28,53	31,94	36,47	379,63
	mDDDd	45,79	64,06	87,88	113,67	148,00	181,06	217,92	258,19	307,09	570,72
	CTD	0,17	0,16	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	-28,49
buformina	mCoste	0,41	0,34	0,29	0,25	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	-99,99
	mDDDd	3,65	3,15	2,79	2,43	1,11	0,01	0,00	0,00	0,00	-99,99
	CTD	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	-22,40
glibenclamida	mCoste	17,16	16,15	14,85	13,74	12,58	11,07	9,85	8,50	7,58	-55,83
	mDDDd	145,40	140,73	136,53	131,27	125,38	120,41	114,72	106,04	96,78	-33,44
	CTD	0,12	0,11	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	-33,64
clorpropamida	mCoste	0,28	0,24	0,21	0,18	0,15	0,13	0,12	0,10	0,09	-69,56
	mDDDd	2,68	2,37	2,10	1,85	1,57	1,32	1,13	0,95	0,82	-69,48
	CTD	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,11	0,11	-0,26
tolbutamida	mCoste	0,13	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
	mDDDd	0,74	0,55	0,01	0,00	0,00	0,00
	CTD	0,18	0,17	0,18	0,16	0,16	0,18
glipizida	mCoste	3,64	3,34	3,02	2,81	2,48	2,07	1,80	1,57	1,23	-66,28
	mDDDd	24,18	22,79	21,44	20,44	18,66	16,84	15,48	14,17	12,82	-46,99
	CTD	0,15	0,15	0,14	0,14	0,13	0,12	0,12	0,11	0,10	-36,39
gliquidona	mCoste	0,53	0,50	0,45	0,44	0,39	0,34	0,31	0,28	0,27	-49,05
	mDDDd	2,58	2,47	2,36	2,33	2,16	2,00	1,96	1,88	1,83	-29,18
	CTD	0,21	0,20	0,19	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15	-28,06

(continuación Anexo 3. 24)

ATC 5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000- 2008
gliclazida	mCoste	10,31	10,67	10,91	11,35	13,48	15,37	17,17	18,38	19,72	91,32
	mDDDd	46,03	48,98	52,07	55,27	55,28	54,36	54,75	54,60	54,05	17,42
	CTD	0,22	0,22	0,21	0,21	0,24	0,28	0,31	0,34	0,36	62,94
glimepirida	mCoste	28,00	35,64	41,09	45,15	46,07	43,64	41,61	29,33	24,47	-12,62
	mDDDd	84,10	110,22	132,38	149,60	158,07	162,78	168,44	170,05	166,88	98,43
	CTD	0,33	0,32	0,31	0,30	0,29	0,27	0,25	0,17	0,15	-55,97
glisentida	mCoste	0,49	0,42	0,36	0,31	0,26	0,20	0,16	0,13	0,11	-77,97
	mDDDd	4,27	3,81	3,42	2,99	2,56	2,18	1,85	1,55	1,31	-69,41
	CTD	0,11	0,11	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	-27,98
metformina + rosiglitazona	mCoste	0,42	5,91	13,92	19,49	18,96	.
	mDDDd	0,41	5,47	9,68	12,02	11,42	.
	CTD	1,03	1,08	1,44	1,62	1,66	.
rosiglitazona + glimepirida	mCoste	3,18	7,98	.
	mDDDd	1,80	4,49	.
	CTD	1,77	1,78	.
pioglitazona + metformina	mCoste	2,59	.
	mDDDd	1,21	.
	CTD	2,14	.
metformina + sitagliptina	mCoste	0,15	.
	mDDDd	0,07	.
	CTD	2,19	.
metformina + vildagliptina	mCoste	1,77	.
	mDDDd	0,81	.
	CTD	2,19	.
acarbose	mCoste	42,63	38,16	35,54	34,32	31,90	27,34	22,92	18,46	15,13	-64,51
	mDDDd	41,43	38,28	37,07	36,53	34,92	32,37	28,85	24,63	20,52	-50,48
	CTD	1,03	1,00	0,96	0,94	0,91	0,84	0,79	0,75	0,74	-28,35
miglitol	mCoste	9,00	13,44	12,40	10,84	9,17	7,02	5,41	4,18	3,32	-63,13
	mDDDd	8,56	13,29	12,83	11,58	10,15	8,45	6,95	5,63	4,54	-46,98
	CTD	1,05	1,01	0,97	0,94	0,90	0,83	0,78	0,74	0,73	-30,46
rosiglitazona	mCoste	14,31	14,44	14,11	12,92	10,72	.
	mDDDd	6,02	6,95	7,22	6,93	5,84	.
	CTD	2,38	2,08	1,96	1,86	1,84	.
pioglitazona	mCoste	.	.	1,37	4,19	14,06	17,18	18,15	19,76	20,59	.
	mDDDd	.	.	0,49	1,54	5,36	7,04	8,34	9,55	10,07	.
	CTD	.	.	2,79	2,72	2,62	2,44	2,18	2,07	2,05	.

(continuación Anexo 3. 24)

ATC 5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000-2008
sitagliptina	mCoste	0,02	15,48	.
	mDDDd	0,01	7,74	.
	CTD	2,03	2	.
vildagliptina	mCoste	0,24	.
	mDDDd	0,11	.
	CTD	2,13	.
goma guar	mCoste	1,03	0,89	0,75	0,24	0,57	0,47	0,4	0,34	0,91	-11,51
	mDDDd	2,85	2,56	2,26	0,69	1,77	1,57	1,43	1,27	1,16	-59,07
	CTD	0,36	0,35	0,33	0,35	0,32	0,3	0,28	0,27	0,78	116,18
repaglinida	mCoste	6,12	12,76	17,52	20,52	29,2	31,17	33,34	35,36	37,48	512,39
	mDDDd	4,07	9,3	13,51	16,52	36,25	42,47	48,87	54,62	59,75	1367,58
	CTD	1,5	1,37	1,3	1,24	0,81	0,73	0,68	0,65	0,63	-58,27
nateglinida	mCoste	.	.	1,33	1,95	1,57	1,1	0,79	0,59	0,44	.
	mDDDd	.	.	0,76	1,19	1,02	0,77	0,6	0,47	0,36	.
	CTD	.	.	1,74	1,64	1,55	1,42	1,32	1,27	1,23	.
exenatida	mCoste	0,07	.
	mDDDd	0,02	.
	CTD	4,29	.

mCoste: millones de euros constantes, mDDDd: millones de DDDd absolutas

Anexo 3. 25. Media Ponderada del Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de Antidiabéticos por Comunidades Autónomas. Subgrupo farmacológico Insulinas.

CCAA	INSULINAS	año									Δ (%) 2000-2008
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Andalucía	mCoste	33,46	31,89	32,36	32,16	49,69	53,10	62,09	68,23	73,81	120,63
	mDDDd	35,36	32,37	33,17	33,42	44,82	45,60	46,93	49,27	51,24	44,93
	MP-CTD	0,95	0,99	0,98	0,96	1,11	1,16	1,32	1,38	1,44	52,24
Aragón	mCoste	4,04	4,01	4,10	4,16	6,96	7,77	8,72	9,81	10,86	168,53
	mDDDd	4,34	4,10	4,22	4,33	5,95	6,15	6,37	6,88	7,35	69,43
	MP-CTD	0,93	0,98	0,97	0,96	1,17	1,26	1,37	1,43	1,48	58,49
Asturias	mCoste	3,33	2,95	2,98	3,17	5,24	5,76	6,68	7,33	8,02	140,47
	mDDDd	3,57	2,92	2,97	3,20	4,82	5,01	5,17	5,48	5,79	62,00
	MP-CTD	0,93	1,01	1,00	0,99	1,09	1,15	1,29	1,34	1,39	48,43
Balears	mCoste	2,82	2,89	2,99	2,94	4,37	4,81	5,41	6,16	6,80	140,66
	mDDDd	2,94	2,92	3,05	3,02	3,76	3,88	4,04	4,38	4,67	58,64
	MP-CTD	0,96	0,99	0,98	0,97	1,16	1,24	1,34	1,41	1,46	51,70

(continuación Anexo 3. 25)

CCAA	INSULINAS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000-2008
Canarias	mCoste	8,10	7,74	7,91	8,12	14,67	16,25	18,26	19,73	22,13	173,25
	mDDDd	8,71	7,81	7,96	8,21	12,29	12,92	13,51	14,18	15,36	76,23
	MP-CTD	0,93	0,99	0,99	0,99	1,19	1,26	1,35	1,39	1,44	55,05
Cantabria	mCoste	1,69	1,65	1,65	1,67	2,52	2,84	3,34	3,68	3,98	135,39
	mDDDd	1,74	1,69	1,72	1,77	2,21	2,30	2,40	2,58	2,74	57,42
	MP-CTD	0,97	0,98	0,96	0,95	1,14	1,24	1,39	1,43	1,45	49,53
Castilla-Mancha	mCoste	7,27	6,98	7,17	7,42	11,56	12,67	14,96	16,62	18,26	151,33
	mDDDd	7,72	7,16	7,43	7,77	10,48	10,92	11,39	12,20	12,99	68,39
	MP-CTD	0,94	0,98	0,97	0,95	1,10	1,16	1,31	1,36	1,41	49,26
Castilla-León	mCoste	7,13	6,74	6,89	7,05	10,91	11,93	13,90	15,20	16,71	134,51
	mDDDd	7,65	6,84	7,00	7,25	9,87	10,13	10,41	10,87	11,48	50,03
	MP-CTD	0,93	0,99	0,98	0,97	1,11	1,18	1,34	1,40	1,46	56,31
Cataluña	mCoste	24,29	23,80	24,17	24,88	35,74	38,90	44,02	49,20	54,89	125,99
	mDDDd	25,70	24,41	25,22	26,24	32,02	32,50	33,90	36,37	38,96	51,57
	MP-CTD	0,95	0,98	0,96	0,95	1,12	1,20	1,30	1,35	1,41	49,10
Ceuta	mCoste	0,32	0,31	0,30	0,30	0,50	0,52	0,55	0,58	0,61	90,60
	mDDDd	0,33	0,30	0,29	0,28	0,42	0,42	0,44	0,44	0,45	34,26
	MP-CTD	0,96	1,05	1,05	1,06	1,22	1,22	1,27	1,31	1,37	41,96
C. Valenciana	mCoste	17,07	16,35	16,87	17,23	28,43	31,02	35,93	39,44	44,05	158,06
	mDDDd	17,84	16,21	16,80	17,30	24,23	25,06	26,47	27,79	29,81	67,07
	MP-CTD	0,96	1,01	1,00	1,00	1,17	1,24	1,36	1,42	1,48	54,46
Extremadura	mCoste	4,58	4,22	4,42	4,43	7,53	8,22	9,12	9,78	10,37	126,60
	mDDDd	4,89	4,28	4,45	4,50	6,45	6,62	6,73	6,95	7,11	45,39
	MP-CTD	0,94	0,99	0,99	0,98	1,17	1,24	1,35	1,41	1,46	55,86
Galicia	mCoste	6,96	6,73	6,90	7,03	11,01	12,60	14,62	16,10	18,01	158,67
	mDDDd	7,39	6,93	7,21	7,44	9,76	10,29	10,63	11,27	12,18	64,89
	MP-CTD	0,94	0,97	0,96	0,95	1,13	1,22	1,38	1,43	1,48	56,87
Madrid	mCoste	16,14	15,28	15,64	15,97	25,09	27,54	32,01	35,33	38,99	141,63
	mDDDd	17,05	15,62	16,20	16,79	22,42	23,17	23,95	25,62	27,34	60,39
	MP-CTD	0,95	0,98	0,97	0,95	1,12	1,19	1,34	1,38	1,43	50,65
Melilla	mCoste	0,28	0,24	0,22	0,22	0,44	0,45	0,50	0,59	0,70	152,40
	mDDDd	0,29	0,23	0,22	0,22	0,39	0,42	0,43	0,46	0,50	73,64
	MP-CTD	0,97	1,02	1,01	1,00	1,13	1,08	1,15	1,28	1,40	45,36
Murcia	mCoste	4,44	4,16	4,18	4,24	7,25	8,21	9,80	11,06	12,30	177,03
	mDDDd	4,67	4,23	4,33	4,46	6,29	6,59	6,96	7,55	8,09	73,31
	MP-CTD	0,95	0,98	0,96	0,95	1,15	1,25	1,41	1,46	1,52	59,84
Navarra	mCoste	1,39	1,35	1,47	1,54	2,40	2,77	3,28	3,64	4,07	193,54
	mDDDd	1,50	1,36	1,48	1,56	2,14	2,24	2,34	2,49	2,68	79,25
	MP-CTD	0,93	0,99	0,99	0,99	1,12	1,24	1,40	1,46	1,52	63,76

(continuación Anexo 3. 25)

CCAA	INSULINAS	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ (%) 2000-2008
País Vasco	mCoste	4,94	4,86	5,01	4,99	8,15	9,37	10,44	11,63	12,92	161,70
	mDDDd	5,05	4,94	5,14	5,17	6,60	6,87	7,16	7,77	8,37	65,58
	MP-CTD	0,98	0,98	0,98	0,97	1,24	1,36	1,46	1,50	1,54	58,05
La Rioja	mCoste	0,73	0,69	0,74	0,78	1,24	1,38	1,63	1,87	2,17	197,50
	mDDDd	0,76	0,67	0,72	0,76	1,06	1,10	1,16	1,26	1,39	83,78
	MP-CTD	0,96	1,02	1,03	1,02	1,18	1,26	1,40	1,48	1,56	61,88

mCoste: millones de euros constantes, mDDDd: millones de DDDd absolutas

Anexo 3. 26. Media Ponderada del Coste Tratamiento Día (MP-CTD) de Antidiabéticos por Comunidades Autónomas. Subgrupo farmacológico AHOs.

CCAA	AHOs	año									Δ (%) 2000-2008
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Andalucía	mCoste	24,41	27,22	28,74	30,04	35,04	33,62	33,31	32,16	34,39	40,88
	mDDDd	82,53	90,35	98,07	104,00	115,00	118,00	127,00	132,00	138,00	67,21
	MP-CTD	0,30	0,30	0,29	0,29	0,30	0,28	0,26	0,24	0,25	-15,75
Aragón	mCoste	3,94	4,51	4,85	5,18	6,63	7,00	7,32	7,26	7,93	101,08
	mDDDd	12,63	14,09	15,34	16,33	18,17	19,09	20,11	21,05	22,05	74,52
	MP-CTD	0,31	0,32	0,32	0,32	0,36	0,37	0,36	0,34	0,36	15,22
Asturias	mCoste	2,54	2,82	3,02	3,18	3,72	3,78	3,85	3,65	3,98	56,73
	mDDDd	8,13	9,08	10,07	10,64	11,85	12,70	13,74	14,84	16,23	99,69
	MP-CTD	0,31	0,31	0,30	0,30	0,31	0,30	0,28	0,25	0,24	-21,51
Balears	mCoste	2,01	2,31	2,47	2,65	3,17	3,20	3,29	3,25	3,51	74,74
	mDDDd	7,62	8,71	9,57	10,34	11,41	12,05	12,58	13,23	13,96	83,27
	MP-CTD	0,26	0,27	0,26	0,26	0,28	0,27	0,26	0,25	0,25	-4,65
Canarias	mCoste	6,66	7,63	8,32	9,09	10,87	11,13	11,24	10,63	11,85	78,07
	mDDDd	21,43	23,61	25,75	28,16	31,81	34,37	36,77	38,67	41,62	94,23
	MP-CTD	0,31	0,32	0,32	0,32	0,34	0,32	0,31	0,27	0,28	-8,32
Cantabria	mCoste	1,29	1,43	1,51	1,66	2,22	2,48	2,65	2,73	2,97	130,02
	mDDDd	4,68	5,23	5,66	6,17	6,93	7,56	8,10	8,54	8,99	92,09
	MP-CTD	0,28	0,27	0,27	0,27	0,32	0,33	0,33	0,32	0,33	19,75
Castilla-Mancha	mCoste	6,11	6,98	7,56	8,12	9,77	9,97	10,44	10,54	12,38	102,44
	mDDDd	20,13	22,36	24,45	26,31	29,20	31,35	33,59	35,92	38,85	92,96
	MP-CTD	0,30	0,31	0,31	0,31	0,33	0,32	0,31	0,29	0,32	4,91
Castilla-León	mCoste	7,53	8,53	9,23	9,84	12,18	12,69	12,89	12,45	13,46	78,86
	mDDDd	22,57	25,45	27,92	29,98	33,21	35,32	37,37	39,59	42,33	87,50
	MP-CTD	0,33	0,34	0,33	0,33	0,37	0,36	0,35	0,31	0,32	-4,61

(continuación Anexo 3. 26)

Cataluña	mCoste	17,76	19,54	20,64	21,69	26,38	26,76	27,58	27,27	29,58	66,53
	mDDDs	62,74	69,42	76,08	83,15	91,15	96,23	102,00	107,00	114,00	81,70
	MP-CTD	0,28	0,28	0,27	0,26	0,29	0,28	0,27	0,25	0,26	-8,35
Ceuta	mCoste	0,13	0,20	0,26	0,28	0,54	0,50	0,50	0,50	0,55	330,00
	mDDDs	0,48	0,51	0,56	0,58	0,83	0,89	0,95	1,00	1,09	129,26
	MP-CTD	0,27	0,39	0,46	0,49	0,65	0,56	0,52	0,50	0,50	87,56
C. Valenciana	mCoste	17,49	19,88	21,86	23,73	28,77	29,94	31,10	30,52	35,22	101,43
	mDDDs	52,09	58,30	64,62	70,84	79,12	84,61	89,74	93,95	100,00	91,96
	MP-CTD	0,34	0,34	0,34	0,33	0,36	0,35	0,35	0,32	0,35	4,94
Extremadura	mCoste	4,90	5,41	5,74	5,89	6,77	6,74	6,64	6,28	7,02	43,35
	mDDDs	13,60	14,90	16,42	17,61	19,39	20,60	21,56	22,38	23,30	71,35
	MP-CTD	0,36	0,36	0,35	0,33	0,35	0,33	0,31	0,28	0,30	-16,34
Galicia	mCoste	8,44	9,54	10,12	10,65	12,69	12,70	13,69	13,18	14,68	73,96
	mDDDs	24,60	28,09	30,96	32,60	36,83	39,27	42,24	44,36	47,52	93,12
	MP-CTD	0,34	0,34	0,33	0,33	0,34	0,32	0,32	0,30	0,31	-9,92
Madrid	mCoste	10,30	11,40	12,46	13,27	16,45	17,15	17,81	18,27	20,11	95,20
	mDDDs	36,67	40,70	45,32	49,62	55,89	60,73	65,23	69,87	75,56	106,04
	MP-CTD	0,28	0,28	0,27	0,27	0,29	0,28	0,27	0,26	0,27	-5,26
Melilla	mCoste	0,16	0,18	0,19	0,21	0,26	0,27	0,27	0,23	0,22	34,90
	mDDDs	0,57	0,63	0,73	0,81	0,95	1,08	1,15	1,23	1,31	129,57
	MP-CTD	0,29	0,28	0,26	0,26	0,27	0,25	0,23	0,19	0,17	-41,24
Murcia	mCoste	5,90	6,68	7,16	7,81	10,24	10,86	11,54	11,68	12,96	119,46
	mDDDs	19,18	21,62	23,48	25,23	28,26	30,09	31,71	33,64	34,57	80,24
	MP-CTD	0,31	0,31	0,31	0,31	0,36	0,36	0,36	0,35	0,37	21,76
Navarra	mCoste	1,52	1,64	1,75	1,84	2,15	2,26	2,36	2,24	2,40	57,86
	mDDDs	4,13	4,55	5,12	5,52	6,21	6,73	7,28	7,70	8,20	98,72
	MP-CTD	0,37	0,36	0,34	0,33	0,35	0,34	0,32	0,29	0,29	-20,56
País Vasco	mCoste	5,26	6,07	6,76	7,26	9,24	10,17	10,77	10,45	11,12	111,60
	mDDDs	19,75	21,92	24,51	26,35	28,70	31,25	33,04	34,92	37,03	87,52
	MP-CTD	0,27	0,28	0,28	0,28	0,32	0,33	0,33	0,30	0,30	12,84
La Rioja	mCoste	0,98	1,05	1,07	1,10	1,27	1,29	1,32	1,26	1,41	44,35
	mDDDs	2,80	3,04	3,28	3,48	3,74	3,97	4,19	4,36	4,67	67,15
	MP-CTD	0,35	0,34	0,33	0,32	0,34	0,33	0,32	0,29	0,30	-13,64

mCoste: millones de euros constantes, mDDDs: millones de DDDs absolutas

Anexo 3. 27. Media ponderada del Coste Tratamiento Día (CTD) de Antidiabéticos por Comunidad Autónoma. Valores máximo y mínimo según subgrupo químico y año.

ATC4	año	CCAA	MP-CTD máximo	CCAA	MP-CTD mínimo
A10AB	2000	Cantabria	1,06	Canarias	0,90
	2001	Asturias	1,16	Canarias	0,97
	2002	Asturias	1,18	Murcia	0,96
	2003	Asturias	1,15	Baleares	0,94
	2004	La Rioja	1,24	Castilla-Mancha	1,09
	2005	País Vasco	1,30	Melilla	1,16
	2006	País Vasco	1,25	Melilla	1,13
	2007	Ceuta	1,21	Navarra	1,14
	2008	Ceuta	1,21	Navarra	1,15
A10AC	2000	País Vasco	0,96	Navarra	0,90
	2001	Melilla	1,02	Cantabria	0,97
	2002	Ceuta	1,03	Cantabria	0,96
	2003	Ceuta	1,04	Cantabria	0,94
	2004	Melilla	1,05	Madrid	0,93
	2005	Baleares	0,99	Madrid	0,91
	2006	Cataluña	1,05	Ceuta	0,93
	2007	Cantabria	1,04	Ceuta	0,95
	2008	Baleares	1,03	Ceuta	0,98
A10AD	2000	Melilla	1,03	Navarra	0,94
	2001	Ceuta	1,08	Cantabria	0,96
	2002	Ceuta	1,07	Cantabria	0,94
	2003	Ceuta	1,06	Cantabria	0,92
	2004	Melilla	1,35	Navarra	1,08
	2005	Melilla	1,26	Asturias	1,09
	2006	Cantabria	1,29	La Rioja	1,18
	2007	Cantabria	1,27	La Rioja	1,17
	2008	Cantabria	1,26	La Rioja	1,16
A10AE	2000	Melilla	0,74	La Rioja	0,70
	2001	Extremadura	0,76	La Rioja	0,68
	2003	Aragón	2,60	Canarias	2,59
	2004	Ceuta	2,52	Asturias	2,42
	2005	Ceuta	2,32	Asturias	2,29
	2006	Ceuta	2,19	Asturias	2,18
	2007	Melilla	2,10	Asturias	2,09
	2008	Melilla	2,07	Asturias	2,06
A10AF	2007	Melilla	11,84	Asturias	8,20
	2008	Cantabria	12,95	Asturias	6,58

(continuación Anexo 3. 27)

ATC4	año	CCAA	MP-CTD máximo	CCAA	MP-CTD mínimo
A10BA	2000	La Rioja	0,17	Canarias	0,15
	2001	La Rioja	0,16	Canarias	0,15
	2002	La Rioja	0,16	Murcia	0,15
	2003	La Rioja	0,15	Murcia	0,15
	2004	Melilla	0,15	Cantabria	0,14
	2005	Canarias	0,14	Cantabria	0,13
	2006	Canarias	0,13	Cantabria	0,13
	2007	Galicia	0,13	Cantabria	0,12
	2008	Murcia	0,12	Melilla	0,11
A10BB	2000	Melilla	0,23	Ceuta	0,14
	2001	Extremadura	0,24	Ceuta	0,14
	2002	Extremadura	0,24	Ceuta	0,14
	2003	Extremadura	0,24	Ceuta	0,14
	2004	Extremadura	0,25	Ceuta	0,14
	2005	Extremadura	0,24	Ceuta	0,13
	2006	Navarra	0,23	Ceuta	0,13
	2007	La Rioja	0,19	Ceuta	0,12
	2008	La Rioja	0,18	Ceuta	0,11
A10BD	2004	Baleares	1,12	Navarra	0,92
	2005	Melilla	1,16	Ceuta	1,00
	2006	País Vasco	1,56	Ceuta	1,22
	2007	Extremadura	1,72	Ceuta	1,41
	2008	Melilla	1,82	Ceuta	1,61
A10BF	2000	Ceuta	1,14	Navarra	1,00
	2001	Ceuta	1,07	Navarra	0,97
	2002	Melilla	1,04	Navarra	0,93
	2003	Melilla	1,04	Navarra	0,92
	2004	Ceuta	0,99	Navarra	0,89
	2005	Ceuta	0,96	Navarra	0,82
	2006	Ceuta	0,90	La Rioja	0,77
	2007	Ceuta	0,83	Navarra	0,73
	2008	Ceuta	0,84	Navarra	0,72
A10BG	2002	Cantabria	2,94	Ceuta	2,75
	2003	Cantabria	2,78	Melilla	2,68
	2004	Melilla	2,57	Baleares	2,41
	2005	Melilla	2,39	País Vasco	2,17
	2006	Melilla	2,14	País Vasco	2,01
	2007	Asturias	2,02	País Vasco	1,92
	2008	Ceuta	2,00	País Vasco	1,92

(continuación Anexo 3. 27)

ATC4	año	CCAA	MP-CTD máximo	CCAA	MP-CTD mínimo
A10BH	2007	Navarra	2,03	Murcia	2,03
	2008	Melilla	2,03	Navarra	2,00
A10BX	2000	Ceuta	1,32	Melilla	0,69
	2001	Navarra	1,36	Melilla	0,85
	2002	Navarra	1,35	Melilla	0,83
	2003	Navarra	1,38	Melilla	0,97
	2004	Navarra	0,87	Melilla	0,66
	2005	Navarra	0,77	Melilla	0,62
	2006	Baleares	0,72	Melilla	0,60
	2007	Baleares	0,69	Ceuta	0,59
	2008	Baleares	0,69	Ceuta	0,57

Anexo 3. 28. Coste Tratamiento Día (CTD) de Antidiabéticos por Comunidad Autónoma. Valores máximo y mínimo según principio activo y año.

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
insulina regular, normal o soluble (humana)	2000	Murcia	0,92	Asturias	0,80
	2001	Ceuta	0,93	Asturias	0,89
	2002	Ceuta	0,90	Cataluña	0,84
	2003	Ceuta	0,87	Cataluña	0,82
	2004	Cataluña	0,91	Navarra	0,78
	2005	Cataluña	1,08	Navarra	0,80
	2006	Cataluña	1,04	Navarra	0,79
	2007	País Vasco	1,02	Navarra	0,78
	2008	Murcia	1,02	Navarra	0,82
insulina lispro	2000	Galicia	1,41	Navarra	1,28
	2001	Ceuta	1,44	Navarra	1,25
	2002	Ceuta	1,55	Navarra	1,25
	2003	Ceuta	1,54	Navarra	1,23
	2004	Ceuta	1,49	Melilla	1,26
	2005	Ceuta	1,38	Melilla	1,22
	2006	Ceuta	1,29	Melilla	1,18
	2007	Murcia	1,25	Navarra	1,15
	2008	Murcia	1,24	Melilla	1,13
insulina aspart	2004	Murcia	1,50	Andalucía	1,50
	2005	Ceuta	1,39	Asturias	1,38
	2006	Navarra	1,30	Andalucía	1,30

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
insulina aspart	2007	Galicia	1,25	Melilla	1,25
	2008	Murcia	1,23	Navarra	1,23
insulina glulisina	2007	Castilla-Mancha	1,27	Extremadura	1,27
	2008	Asturias	1,25	La Rioja	1,25
insulina isofánica (humana)	2000	País Vasco	0,97	Navarra	0,90
	2001	Melilla	1,02	Cantabria	0,97
	2002	Ceuta	1,03	Cantabria	0,96
	2003	Ceuta	1,04	Cantabria	0,94
	2004	Melilla	1,00	Madrid	0,92
	2005	Baleares	0,99	Madrid	0,91
	2006	Cataluña	1,05	Ceuta	0,92
	2007	Baleares	1,03	Ceuta	0,92
insulina lispro protamina	2000	Murcia	1,70	Ceuta	1,70
	2001	C. Valenciana	1,65	Aragón	1,65
	2002	Cataluña	1,59	País Vasco	1,59
	2003	C. Valenciana	1,55	C. Valenciana	1,55
	2004	Castilla-León	1,60	Madrid	1,60
	2005	Navarra	1,48	Melilla	1,46
	2006	Extremadura	1,38	Ceuta	1,38
	2007	Baleares	1,32	La Rioja	1,32
insulina zinc 70% (humana)	2000	Asturias	0,77	Melilla	0,70
	2001	Asturias	0,81	Melilla	0,68
	2002	Madrid	0,69	Andalucía	0,65
	2004	Cantabria	0,73	Melilla	0,70
	2005	Cantabria	0,67	Ceuta	0,66
	2006	Cantabria	0,65	Melilla	0,63
	2007	C. Valenciana	0,61	Galicia	0,60
	2008	C. Valenciana	0,60	Andalucía	0,59
insulina zinc porcina y bovina	2000	País Vasco	0,56	Ceuta	0,56
	2001	Asturias	0,55	Castilla-León	0,54
insulina regular + insulina isofánica (humana)	2000	Ceuta	0,99	Navarra	0,93
	2001	Ceuta	1,08	Cantabria	0,96
	2002	Ceuta	1,07	Cantabria	0,94
	2003	Ceuta	1,06	Cantabria	0,92
	2004	La Rioja	1,00	Melilla	0,90
	2005	Aragón	0,98	Melilla	0,85

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
insulina regular + insulina isofánica (humana)	2006	Aragón	1,04	Melilla	0,91
	2007	País Vasco	1,04	Melilla	0,95
	2008	País Vasco	1,03	Melilla	0,94
insulina lispro + insulina lispro protamina	2000	Baleares	1,70	Canarias	1,70
	2001	Madrid	1,65	Aragón	1,65
	2002	Andalucía	1,59	País Vasco	1,59
	2003	Andalucía	1,55	Canarias	1,55
	2004	Madrid	1,60	Canarias	1,60
	2005	Melilla	1,47	Navarra	1,47
	2006	Melilla	1,38	Galicia	1,38
	2007	La Rioja	1,32	Canarias	1,32
insulina aspart + insulina aspart protamina	2004	Galicia	1,56	Cataluña	1,56
	2005	Baleares	1,44	Asturias	1,44
	2006	País Vasco	1,35	Madrid	1,35
	2007	La Rioja	1,29	Canarias	1,29
	2008	Aragón	1,28	País Vasco	1,28
insulina prolongada zinc 90% (humana)	2000	Melilla	0,74	La Rioja	0,70
	2001	Extremadura	0,76	La Rioja	0,68
	2003	Andalucía	0,67	Canarias	0,63
	2004	Canarias	0,73	La Rioja	0,70
	2005	Extremadura	0,68	Baleares	0,66
	2006	Aragón	0,65	La Rioja	0,63
	2007	Canarias	0,61	Murcia	0,60
	2008	Andalucía	0,60	Murcia	0,60
insulina glargina	2003	Aragón	2,60	Canarias	2,60
	2004	Ceuta	2,52	Galicia	2,52
	2005	Ceuta	2,32	Andalucía	2,31
	2006	País Vasco	2,18	Andalucía	2,18
	2007	Asturias	2,08	Baleares	2,08
	2008	Andalucía	2,05	La Rioja	2,05
insulina detemir	2005	Melilla	2,30	Navarra	2,30
	2006	Navarra	2,22	Melilla	2,21
	2007	Galicia	2,12	Cantabria	2,12
	2008	Cantabria	2,09	La Rioja	2,09
insulina humana por inhalación	2007	Melilla	11,84	Asturias	8,20
	2008	Cantabria	12,95	Asturias	6,58

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
metformina	2000	Melilla	0,17	Castilla-León	0,17
	2001	Canarias	0,16	Baleares	0,16
	2002	Canarias	0,16	Baleares	0,15
	2003	C. Valenciana	0,15	Cantabria	0,15
	2004	Melilla	0,15	Cantabria	0,14
	2005	Canarias	0,14	Cantabria	0,13
	2006	Canarias	0,13	Cantabria	0,13
	2007	Galicia	0,13	Cantabria	0,12
	2008	Murcia	0,12	Melilla	0,11
buformina	2000	La Rioja	0,11	Melilla	0,11
	2001	Navarra	0,11	Melilla	0,11
	2002	Andalucía	0,10	Melilla	0,10
	2003	Melilla	0,10	País Vasco	0,10
	2004	Castilla-Mancha	0,10	C. Valenciana	0,10
	2005	Madrid	0,09	Ceuta	0,09
	2006	Aragón	0,09	Madrid	0,09
	2007	Andalucía	0,09	Murcia	0,09
	2008	Andalucía	0,09	C. Valenciana	0,09
glibenclamida	2000	La Rioja	0,12	Melilla	0,11
	2001	Cataluña	0,12	Melilla	0,11
	2002	Cataluña	0,11	Melilla	0,10
	2003	Cataluña	0,11	Andalucía	0,09
	2004	Cataluña	0,11	Andalucía	0,08
	2005	Cataluña	0,10	Andalucía	0,08
	2006	Cataluña	0,09	Andalucía	0,07
	2007	Cataluña	0,09	Andalucía	0,06
	2008	Cataluña	0,09	Andalucía	0,06
clorpropamida	2000	Canarias	0,11	Extremadura	0,11
	2001	Ceuta	0,10	Baleares	0,10
	2002	Castilla-León	0,10	Melilla	0,10
	2003	Cataluña	0,10	Asturias	0,10
	2004	Andalucía	0,09	Navarra	0,09
	2005	C. Valenciana	0,10	Ceuta	0,09
	2006	Baleares	0,10	Ceuta	0,10
	2007	Melilla	0,11	Canarias	0,11
	2008	Extremadura	0,11	Asturias	0,11
tolbutamida	2000	Aragón	0,18	Ceuta	0,18
	2001	Asturias	0,20	País Vasco	0,17

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
tolbutamida	2002	Asturias	0,20	Cantabria	0,16
	2003	Aragón	0,16	Cataluña	0,16
	2004	Navarra	0,18	Cataluña	0,15
	2005	Cantabria	0,23	Madrid	0,15
glipizida	2000	Melilla	0,15	La Rioja	0,15
	2001	Canarias	0,15	La Rioja	0,14
	2002	Cataluña	0,14	La Rioja	0,14
	2003	Cataluña	0,14	La Rioja	0,14
	2004	Cataluña	0,13	La Rioja	0,13
	2005	Cataluña	0,12	Melilla	0,12
	2006	Asturias	0,12	Ceuta	0,11
	2007	Asturias	0,11	Ceuta	0,11
gliquidona	2000	Ceuta	0,21	Melilla	0,21
	2001	Melilla	0,20	Aragón	0,20
	2002	Melilla	0,19	Andalucía	0,19
	2003	Cataluña	0,19	Melilla	0,19
	2004	Canarias	0,18	Baleares	0,18
	2005	Cantabria	0,17	Ceuta	0,17
	2006	Navarra	0,16	Melilla	0,16
	2007	Canarias	0,15	C. Valenciana	0,15
	2008	Andalucía	0,15	La Rioja	0,15
gliclazida	2000	Baleares	0,23	Ceuta	0,22
	2001	La Rioja	0,22	Ceuta	0,22
	2002	Baleares	0,21	Ceuta	0,21
	2003	Murcia	0,21	Ceuta	0,20
	2004	Murcia	0,29	Melilla	0,20
	2005	Navarra	0,38	Melilla	0,18
	2006	Navarra	0,46	Melilla	0,17
	2007	Navarra	0,50	Melilla	0,17
glimpirida	2000	Navarra	0,34	Melilla	0,32
	2001	Cantabria	0,33	Melilla	0,31
	2002	Cantabria	0,32	Melilla	0,30
	2003	Ceuta	0,31	Melilla	0,29
	2004	Cantabria	0,30	Melilla	0,28
	2005	La Rioja	0,27	Melilla	0,26
	2006	La Rioja	0,25	Andalucía	0,23

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
glimepirida	2007	Ceuta	0,18	Andalucía	0,16
	2008	Ceuta	0,15	Andalucía	0,14
glisentida	2000	Cataluña	0,11	Melilla	0,11
	2001	Cataluña	0,11	Ceuta	0,11
	2002	Melilla	0,11	Ceuta	0,11
	2003	Asturias	0,11	Melilla	0,10
	2004	Asturias	0,10	Ceuta	0,10
	2005	Asturias	0,09	Ceuta	0,09
	2006	Cantabria	0,09	Ceuta	0,09
	2007	Cataluña	0,08	Baleares	0,08
2008	Cataluña	0,08	Canarias	0,08	
metformina + rosiglitazona	2004	Baleares	1,12	Navarra	0,92
	2005	Melilla	1,16	Ceuta	1,00
	2006	País Vasco	1,56	Ceuta	1,22
	2007	Melilla	1,72	Ceuta	1,39
	2008	País Vasco	1,74	Ceuta	1,34
	2007	Navarra	1,84	Ceuta	1,64
	2008	Navarra	1,85	Madrid	1,70
	2008	Asturias	2,14	Navarra	2,14
	2008	Aragón	2,19	La Rioja	2,19
	2008	Castilla-Mancha	2,19	La Rioja	2,19
acarbosea	2000	Ceuta	1,14	Navarra	0,99
	2001	Ceuta	1,08	Navarra	0,97
	2002	Melilla	1,05	Navarra	0,93
	2003	Melilla	1,04	Murcia	0,92
	2004	Ceuta	1,00	Navarra	0,89
	2005	Ceuta	0,97	Navarra	0,82
	2006	Ceuta	0,90	Galicia	0,78
	2007	Ceuta	0,84	Navarra	0,73
	2008	Ceuta	0,84	Navarra	0,72
miglitol	2000	Ceuta	1,10	Navarra	1,00
	2001	Madrid	1,04	Melilla	0,97
	2002	Madrid	1,00	Melilla	0,90
	2003	Melilla	0,98	Ceuta	0,87
	2004	Melilla	0,96	Ceuta	0,85
	2005	Melilla	0,88	Ceuta	0,77
	2006	Ceuta	0,84	La Rioja	0,73
	2007	Ceuta	0,78	La Rioja	0,70

(continuación Anexo 3. 28)

ATC5	AÑO	CCAA	CTD máximo	CCAA	CTD mínimo
miglitol	2008	Madrid	0,76	La Rioja	0,69
rosiglitazona	2004	Ceuta	2,48	Baleares	2,27
	2005	Melilla	2,27	Baleares	2,00
	2006	Ceuta	2,07	Melilla	1,85
	2007	Melilla	1,98	Extremadura	1,78
	2008	Ceuta	1,94	Extremadura	1,78
pioglitazona	2002	Cantabria	2,94	Ceuta	2,75
	2003	Cantabria	2,78	Melilla	2,68
	2004	Navarra	2,65	Melilla	2,58
	2005	Navarra	2,48	Melilla	2,40
	2006	Baleares	2,22	Ceuta	2,13
	2007	Cataluña	2,10	Melilla	2,02
	2008	Cataluña	2,08	Melilla	1,99
sitagliptina	2007	Navarra	2,03	Murcia	2,03
	2008	Asturias	2,00	La Rioja	2,00
vildagliptina	2008	Ceuta	2,50	Asturias	1,39
goma guar	2000	Castilla-Mancha	0,38	Ceuta	0,34
	2001	Castilla-Mancha	0,37	Ceuta	0,33
	2002	Castilla-Mancha	0,36	Melilla	0,31
	2003	Castilla-Mancha	0,38	Ceuta	0,30
	2004	Castilla-Mancha	0,35	Ceuta	0,31
	2005	Castilla-Mancha	0,32	Ceuta	0,29
	2006	Castilla-Mancha	0,31	Ceuta	0,27
	2007	Castilla-Mancha	0,30	Cantabria	0,26
	2008	Asturias	4,99	Murcia	0,26
repaglinida	2000	Navarra	1,68	La Rioja	1,19
	2001	Asturias	1,59	La Rioja	1,08
	2002	Navarra	1,48	La Rioja	1,09
	2003	Navarra	1,43	Melilla	1,04
	2004	Navarra	0,89	Melilla	0,68
	2005	Navarra	0,78	Melilla	0,64
	2006	Baleares	0,73	Melilla	0,61
	2007	Baleares	0,69	Ceuta	0,59
	2008	Baleares	0,70	Ceuta	0,57

(continuación Anexo 3. 28)

nateglinida	2002	La Rioja	2,04	País Vasco	1,63
	2003	La Rioja	2,12	País Vasco	1,52
	2004	La Rioja	2,02	País Vasco	1,45
	2005	La Rioja	1,73	País Vasco	1,29
	2006	La Rioja	1,60	País Vasco	1,22
	2007	La Rioja	1,61	C. Valenciana	1,18
	2008	Asturias	2,52	C. Valenciana	1,10
exenatida	2008	Ceuta	5,62	Asturias	2,91

Anexo 3. 29. Coste por Habitante y Renta Per Cápita (CHR) según la Comunidad Autónoma. Años 2000 y 2008.

CCAA	año						Δ (%) CHR 2000- 2008
	2000			2008			
	coste (millones de euros constantes)	RPC (euros)	CHR (coste/RPC/ 1.000hab)	coste (millones de euros constantes)	RPC* (eu.ros)	CHR (coste/RPC/ 1.000hab)	
Andalucía	57,87	8.097	0,97	108,20	12.480	1,06	9,28
Aragón	7,99	11.081	0,61	18,79	17.083	0,83	36,07
Asturias	5,87	9.616	0,57	11,99	16.232	0,68	19,30
Baleares	4,83	12.503	0,46	10,30	16.438	0,58	26,09
Canarias	14,76	9.587	0,90	33,99	13.368	1,22	35,56
Cantabria	2,98	10.231	0,55	6,95	16.481	0,72	30,91
Castilla- Mancha	13,38	8.681	0,89	30,64	12.608	1,19	33,71
Castilla-León	14,65	9.954	0,59	30,17	16.163	0,73	23,73
Cataluña	42,05	11.926	0,56	84,47	17.291	0,66	17,86
Ceuta	0,45	9.434	0,63	1,16	15.195	0,99	57,14
Comunidad Valenciana	34,56	10.085	0,83	79,27	13.909	1,13	36,14
Extremadura	9,48	7.542	1,17	17,39	12.436	1,27	8,55
Galicia	15,40	8.789	0,64	32,69	14.435	0,81	26,56
Madrid	26,44	12.781	0,40	59,10	18.175	0,52	30,00
Melilla	0,44	9.481	0,71	,92	14.875	0,87	22,54
Murcia	10,35	8.736	1,03	25,26	12.463	1,42	37,86
Navarra	2,91	12.900	0,41	6,48	19.991	0,52	26,83
País Vasco	10,19	12.617	0,39	24,05	20.760	0,54	38,46
La Rioja	1,71	11.943	0,54	3,58	16.518	0,68	25,93
España	276,30	10.329	0,66	585,41	15.433	0,82	

*valor estimado por el Instituto Nacional de Estadística

Anexo 3. 30. Ahorro potencial en costes constantes de Antidiabéticos, 2000-2008. Principios activos (unidad: 10⁵ euros constantes/año).

Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
insulina regular, normal o soluble (humana)	0,1	0,1	0,0	0,0	0,8	0,4	0,1	0,1	0,1	1,7
insulina lispro	0,0	0,1	0,4	0,5	0,8	1,0	1,2	1,5	1,7	7,3
insulina aspart					0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
insulina isofánica (humana)	3,0	3,9	5,9	7,0	9,8	11,3	16,7	3,7	3,4	64,7
insulina lispro protamina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
insulina zinc 70% (humana)	0,1	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
insulina regular + insulina isofánica (humana)	1,2	2,0	2,9	3,6	4,1	4,4	6,6	1,0	1,0	26,8
insulina lispro + insulina lispro protamina	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5
insulina aspart + insulina aspart protamina					0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3
metformina	0,0	0,9	1,2	1,6	1,9	3,6	3,7	3,7	3,4	20,0
buformina	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
glibenclamida	8,1	7,6	6,9	6,3	5,7	4,7	4,0	3,3	3,2	49,9
glipizida	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	1,1
gliclazida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	4,0
glimepirida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	14,1	6,6	2,6	23,6
acarbosea	7,6	6,7	6,1	1,7	0,4	0,4	0,4	5,8	0,0	29,3
miglitol	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
rosiglitazona					1,1	0,0	0,1	0,0	0,0	1,2
pioglitazona			0,0	0,0	0,0	1,2	0,2	0,0	0,0	1,4
repaglinida	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1

Anexo 3. 31. Evolución del importe farmacéutico, 2000-2008. Importe farmacéutico atribuible a Antidiabéticos.

año	gasto en Antidiabéticos a PVPiva -iA- (millones €)		importe farmacéutico a PVPiva -iF- (millones €)			iA/iF (%)
	gasto constante	Δ (%) interanual	gasto corriente*	gasto constante	Δ (%) interanual	
2000	276,3	.	7599,4**	9679,6	.	2,9
2001	285,9	3,5	8325,9**	10325,3	6,7	2,8
2002	299,7	4,8	8995,3	10726,5	3,9	2,8
2003	311,8	4,0	10137,6	11781,8	9,8	2,6
2004	432,1	38,6	10715,2	12063,9	2,4	3,6
2005	458,6	6,1	11549,3	12534,8	3,9	3,7
2006	503,8	9,9	12055,1	12743,9	1,7	4,0
2007	530,5	5,3	12872,1	13056,5	2,5	4,1
2008	585,4	10,3	13771,5	13771,5	5,5	4,3
TOTAL	3684,1		96021,4	106683,8		3,5
MEDIA	409,3		10669,0	11853,8		3,5

*PVP corriente + 4% IVA. **conversión de pesetas a euros (0,006 ptas=1 euro)

Anexo 3. 32. Evolución del gasto farmacéutico público y del gasto sanitario público, 2000-2008. Importe farmacéutico y gasto sanitario atribuible a gasto farmacéutico público.

año	gasto farmacéutico público -GFP- (millones €)			GFP/iF (%)	gasto sanitario público -GSP- (millones €)			GFP/GSP (%)
	gasto corriente	gasto constante	Δ (%) interanual		gasto corriente	gasto constante	Δ (%) interanual	
2000	6723,6	8564,0	-	88,5	33100,0	25986,7	-	33,0
2001	7255,0	8997,2	5,1	87,1	35680,3	28771,2	10,7	31,3
2002	7972,7	9507,1	5,7	88,6	38563,0	32339,0	12,4	29,4
2003	8941,5	10391,7	9,3	88,2	42956,9	36961,9	14,3	28,1
2004	9515,4	10713,0	3,1	88,8	46348,9	41167,3	11,4	26,0
2005	10051,3	10909,0	1,8	87,0	50586,8	46609,8	13,2	23,4
2006	10462,0	11059,8	1,4	86,8	55682,1	52672,7	13,0	21,0
2007	11191,1	11351,4	2,6	86,9	60222,5	59371,9	12,7	19,1
2008	11971,0	11971,0	5,5	86,9	66657,8	66657,8	12,3	18,0
TOTAL	84083,4	93464,1	-	87,6	429798,4	390538,3	-	23,9
MEDIA	9342,6	10384,9	-	87,6	47755,4	43393,1	-	23,9

ANEXO 4. VALORES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUANTITATIVO.

Anexo 4. 1. Número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España y tasa de notificación

año	número de notificaciones	Δ interanual (%)	Tasa de notificación (RA _{ADB} /10 ⁶ habitantes)
2000	66	-	1,63
2001	79	19,7	1,92
2002	132	67,1	3,16
2003	121	-8,3	2,83
2004	153	26,4	3,54
2005	155	1,3	3,51
2006	180	16,1	4,03
2007	171	-5,0	3,78
2008	196	14,6	4,25
Total	1253	-	3,22
Δ 2000-2008	197,0		

Anexo 4. 2. Número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos según la Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma. Número de notificaciones	año										TOTAL	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	N	%	
Andalucía	8	9	30	23	19	19	24	20	15	167	13,3	
Aragón	9	10	7	12	18	14	15	13	18	116	9,3	
Principado de Asturias	.	3	2	1	8	4	8	11	3	40	3,2	
Islas Baleares	.	3	3	6	3	2	2	4	4	27	2,2	
Canarias	3	8	5	4	2	3	5	3	5	38	3,0	
Cantabria	3	.	5	4	6	.	1	3	8	30	2,4	
Castilla y León	2	5	9	3	2	6	9	6	12	54	4,3	
Castilla-la Mancha	2	2	4	4	3	5	10	9	4	43	3,4	
Cataluña	11	11	16	12	23	27	30	34	28	192	15,3	
Ceuta	0	0	
Com. Valenciana	8	5	9	10	10	6	7	11	15	81	6,5	
Extremadura	1	1	5	2	.	3	2	6	12	32	2,6	
Galicia	11	4	10	12	16	24	27	21	29	154	12,3	
Com. Madrid	4	6	7	13	17	16	20	7	14	104	8,3	
Melilla	0	0	
Región de Murcia	.	.	2	1	6	2	5	5	5	26	2,1	
Com. Foral Navarra	1	5	8	5	5	7	4	3	5	43	3,4	

(continuación Anexo 4. 2)

Comunidad Autónoma. Número de notificaciones	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	N	%
País Vasco	2	3	8	7	13	16	9	12	18	88	7,0
La Rioja	.	.	1	2	.	.	2	3	1	9	0,7
Pruebas	1	4	1	.	2	1	.	.	.	9	0,7

Anexo 4. 3. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Grupos de edad según año (Unidad: número de notificaciones)

AÑOS	GRUPOS DE EDAD								Total
	0-15	16-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	=>75	
2000	0	0	0	4	5	12	25	17	63
2001	0	0	1	3	7	13	28	24	76
2002	1	0	1	4	11	43	37	27	124
2003	1	2	2	5	16	36	36	12	110
2004	5	2	1	4	18	25	56	31	142
2005	5	2	3	5	21	36	45	34	151
2006	2	3	4	11	17	35	46	49	167
2007	0	1	5	6	18	40	43	47	160
2008	0	1	3	5	22	50	62	45	188
Total	14	11	20	47	135	290	378	286	1181
%	1,2	0,9	1,7	4,0	11,4	24,6	32,0	24,2	100

Anexo 4. 4. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Grupos de edad según Comunidad Autónoma (Unidad: número de notificaciones)

CCAA	Grupos de edad								Total
	0-15	16-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	=>75	
Andalucía	2	3	3	7	20	50	48	21	154
Aragón	0	1	2	1	12	25	34	33	108
Principado de Asturias	0	0	0	2	5	9	10	13	39
Islas Baleares	0	0	0	0	4	7	11	3	25
Canarias	0	0	1	2	6	10	8	7	34
Cantabria	0	0	1	2	4	6	9	7	29
Castilla y León	0	0	0	1	5	9	16	21	52
Castilla-la Mancha	0	0	3	1	3	10	12	9	38
Cataluña	3	3	3	8	18	44	54	41	174

(continuación Anexo 4. 4)

CCAA	0-15	16-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	=>75	Total
Comunidad Valenciana	1	0	2	5	11	16	24	17	76
Extremadura	0	0	0	3	6	6	9	7	31
Galicia	0	0	3	6	5	29	56	54	153
Comunidad de Madrid	5	3	1	2	14	27	29	20	101
Región de Murcia	1	0	0	3	2	9	8	3	26
Com Foral Navarra	0	0	0	1	5	16	14	7	43
País Vasco	2	1	1	1	10	14	32	22	83
La Rioja	0	0	0	1	3	2	1	1	8
Pruebas	0	0	0	1	2	1	3	0	7

Anexo 4. 5. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Género según año (Unidad: número de notificaciones)

AÑO	GÉNERO				TOTAL
	mujer		hombre		
	N	%	N	%	N
2000	44	66,7	22	33,3	66
2001	50	63,3	29	36,7	79
2002	81	62,8	48	37,2	129
2003	64	54,2	54	45,8	118
2004	83	55,3	67	44,7	150
2005	82	53,6	71	46,4	153
2006	106	60,6	69	39,4	175
2007	109	65,3	58	34,7	167
2008	101	51,5	95	48,5	196
Total	720	58,4	513	41,6	1233

Anexo 4. 6. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Género según Comunidad Autónoma (Unidad: número de notificaciones)

CCAA	GÉNERO				TOTAL
	mujer		hombre		
	N	%	N	%	N
Andalucía	82	50,9	79	49,1	161
Aragón	75	64,7	41	35,3	116
Principado de Asturias	27	67,5	13	32,5	40

(continuación Anexo 4. 6)

CCAA	mujer		hombre		TOTAL
	N	%	N	%	N
Islas Baleares	12	46,2	14	53,8	26
Canarias	21	58,3	15	41,7	36
Cantabria	19	63,3	11	36,7	30
Castilla y León	34	63,0	20	37,0	54
Castilla-la Mancha	22	53,7	19	46,3	41
Cataluña	116	60,7	75	39,3	191
Comunidad Valenciana	43	55,1	35	44,9	78
Extremadura	17	53,1	15	46,9	32
Galicia	94	61,0	60	39,0	154
Comunidad de Madrid	64	62,7	38	37,3	102
Región de Murcia	10	40,0	15	60,0	25
Comunidad Foral de Navarra	24	55,8	19	44,2	43
País Vasco	51	59,3	35	40,7	86
La Rioja	3	33,3	6	66,7	9
Pruebas	6	66,7	3	33,3	9

Anexo 4. 7. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Grupos de edad según género (Unidad: número de notificaciones)

GRUPOS DE EDAD	género			
	mujer		hombre	
	N	%	N	%
0-15	10	1,5	4	0,8
16-24	10	1,5	1	0,2
25-34	12	1,8	7	1,4
35-44	21	3,1	26	5,3
45-54	76	11,1	57	11,7
55-64	149	21,8	139	28,6
65-74	210	30,7	166	34,2
=>75	197	28,8	86	17,7

Anexo 4. 8. Características poblacionales en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Peso medio según género

PESO		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	global
mujer	Media	68,6	71,7	74,4	74,2	72,9	67,1	73,8	72,1	73,8	72,2
	Desv.típica	12,7	13,2	13,6	13,1	15,8	15,8	13,8	15,8	15,6	14,5
hombre	Media	78,8	75,2	76,9	84,4	78,8	81,4	85,1	81,7	78,9	80,5
	Desv. típica	12,8	12,9	13,8	20,2	13,5	17,8	15,2	10,4	10	14,8

Anexo 4. 9. Gravedad y criterios de gravedad en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos (Unidad: número de notificaciones).

GRAVEDAD		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL	
No grave	N	56	65	102	80	85	99	107	94	107	795	
	%	84,8	82,3	77,3	66,1	55,6	63,9	59,4	55,0	54,6	63,4	
Grave	N	10	14	30	41	68	56	73	77	89	458	
	%	15,2	17,7	22,7	33,9	44,4	36,1	40,6	45,0	45,4	36,6	
mortal	no	N	9	13	28	39	63	54	67	76	83	432
		%	90,0	92,9	93,3	95,1	92,6	96,4	91,8	98,7	93,3	94,3
	sí	N	1	1	2	2	5	2	6	1	6	26
		%	10,0	7,1	6,7	4,9	7,4	3,6	8,2	1,3	6,7	5,7
pone en peligro la vida del paciente	no	N	6	12	17	31	49	36	47	57	84	339
		%	60,0	85,7	56,7	75,6	72,1	64,3	64,4	74,0	94,4	74
	sí	N	4	2	13	10	19	20	26	20	5	119
		%	40,0	14,3	43,3	24,4	27,9	35,7	35,6	26,0	5,6	26,0
precisa ingreso hospitalario	no	N	3	2	11	13	24	25	29	41	42	190
		%	30,0	14,3	36,7	31,7	35,3	44,6	39,7	53,2	47,2	41,5
	sí	N	7	12	19	28	44	31	44	36	47	268
		%	70,0	85,7	63,3	68,3	64,7	55,4	60,3	46,8	52,8	58,5
prolonga hospitalización	no	N	9	14	28	38	67	52	73	73	88	442
		%	90,0	100,0	93,3	92,7	98,5	92,9	100,0	94,8	98,9	96,5
	sí	N	1	0	2	3	1	4	0	4	1	16
		%	10,0	0,0	6,7	7,3	1,5	7,1	0,0	5,2	1,1	3,5
produzca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa	no	N	9	14	29	41	68	54	67	75	87	444
		%	90,0	100,0	96,7	100,0	100,0	96,4	91,8	97,4	97,8	96,9
	sí	N	1	0	1	0	0	2	6	2	2	14
		%	10,0	0,0	3,3	0,0	0,0	3,6	8,2	2,6	2,2	3,1

(continuación Anexo 4. 9)

GRAVEDAD			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL		
Grave	ocasiona anomalías o defectos congénitos	no	N	10	14	30	41	67	56	70	75	89	452	
			%	100,0	100,0	100,0	100,0	98,5	100,0	95,9	97,4	100,0	98,7	
		sí	N	0	0	0	0	1	0	3	2	0	0	6
			%	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0	4,1	2,6	0,0	0,0	1,3
	enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante	no	N	9	12	24	31	48	36	53	41	52	306	
			%	90,0	85,7	80,0	75,6	70,6	64,3	72,6	53,2	58,4	66,8	
sí		N	1	2	6	10	20	20	20	36	37	152		
		%	10,0	14,3	20,0	24,4	29,4	35,7	27,4	46,8	41,6	33,2		

Anexo 4. 10. Gravedad y mortalidad en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos, según el género (Unidad: número de notificaciones).

género	gravedad UE				mortal			
	no grave		grave		no		sí	
	N	%	N	%	N	%	N	%
mujer	458	58,2	262	58,7	246	58,4	16	64,0
hombre	329	41,8	184	41,3	175	41,6	9	36,0

Anexo 4. 11. Gravedad y mortalidad en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos, según el grupo de edad (Unidad: número de notificaciones).

grupo de edad	gravedad UE				mortal			
	no grave		grave		no		sí	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0 a 15	4	28,6	10,0	71,4	10,0	100,0	0	0,0
16 a 24	3	27,3	8,0	72,7	8,0	100,0	0	0,0
25 a 34	11	55,0	9,0	45,0	9,0	100,0	0	0,0
35 a 44	35	74,5	12,0	25,5	12,0	100,0	0	0,0
45 a 54	96	71,1	39,0	28,9	38,0	97,4	1	2,6
55 a 64	207	71,4	83,0	28,6	79,0	95,2	4	4,8
65 a 74	248	65,6	130,0	34,4	118,0	90,8	12	9,2
=>75	163	57,0	123,0	43,0	115,0	93,5	8	6,5

Anexo 4. 12. Gravedad y mortalidad en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos, según la Comunidad Autónoma (Unidad: número de notificaciones).

Comunidad Autónoma	gravedad UE				mortal			
	No grave		Grave		no		Sí	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Andalucía	120	15,1	47	10,3	45	10,4	2	7,7
Aragón	103	13,0	13	2,8	13	3,0	0	0
Principado de Asturias	30	3,8	10	2,2	10	2,3	0	0
Islas Baleares	23	2,9	4	0,9	3	0,7	1	3,8
Canarias	25	3,1	13	2,8	12	2,8	1	3,8
Cantabria	18	2,3	12	2,6	12	2,8	0	0
Castilla y León	39	4,9	15	3,3	13	3,0	2	7,7
Castilla-la Mancha	25	3,1	18	3,9	15	3,5	3	11,5
Cataluña	86	10,8	106	23,1	96	22,2	10	38,5
Comunidad Valenciana	54	6,8	27	5,9	26	6,0	1	3,8
Extremadura	28	3,5	4	0,9	3	0,7	1	3,8
Galicia	80	10,1	74	16,2	73	16,9	1	3,8
Comunidad de Madrid	52	6,5	52	11,4	50	11,6	2	7,7
Región de Murcia	13	1,6	13	2,8	13	3,0	0	0
Comunidad Foral de Navarra	38	4,8	5	1,1	4	0,9	1	3,8
País Vasco	54	6,8	34	7,4	34	7,9	0	0
La Rioja	6	0,8	3	0,7	2	0,5	1	3,8
Pruebas	1	0,1	8	1,7	8	1,9	0	0
TOTAL	795	100	458	100	432	100	26	100

Anexo 4. 13. Fuentes primarias en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos (Unidad: número de registros)

FUENTES PRIMARIAS			año									
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Formato de notificación	Industria farmacéutica	N	2	7	11	31	39	18	34	41	41	224
		%	3,0	8,9	8,3	24,8	24,4	11,6	18,5	23,4	19,8	17,4
	Tarjeta amarilla	N	63	70	120	92	119	137	147	134	164	1046
		%	94,0	88,6	90,2	73,6	74,4	88,4	79,9	76,6	79,2	81,4
	Revisión bibliográfica del CAFV	N	2	2	2	2	2	0	3	0	1	14
		%	3,0	2,5	1,5	1,6	1,3	,0	1,6	,0	,5	1,1
	Estudios profesional sanitario	N	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,5	,1

(continuación Anexo 4. 13)

FUENTES PRIMARIAS			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Origen	desconocido	N	0	1	0	0	1	2	1	7	5	17
		%	,0	1,3	,0	,0	,7	1,3	,5	4,0	2,4	1,3
	extrahospitalario	N	54	61	103	79	106	100	103	117	125	848
		%	81,8	77,2	77,4	63,7	69,3	64,5	56,6	66,9	60,4	66,6
	intrahospitalario	N	12	17	30	45	46	53	78	51	77	409
		%	18,2	21,5	22,6	36,3	30,1	34,2	42,9	29,1	37,2	32,1
Profesional	médico	N	36	51	96	85	104	94	116	114	136	832
		%	55,4	65,4	72,2	68,5	68,4	61,0	64,1	66,3	65,7	65,7
	farmacéutico	N	29	25	36	37	46	57	65	56	67	418
		%	44,6	32,1	27,1	29,8	30,3	37,0	35,9	32,6	32,4	33,0
	otros profesionales sanitarios	N	0	2	1	2	2	3	0	2	4	16
		%	,0	2,6	,8	1,6	1,3	1,9	,0	1,2	1,9	1,3
Referencias bibliográficas	sí	N	3	5	5	13	17	1	11	9	10	74
		%	4,5	6,3	3,8	10,4	10,6	,6	6,0	5,1	4,8	5,8
	no	N	64	74	128	112	143	154	173	166	197	1211
		%	95,5	93,7	96,2	89,6	89,4	99,4	94,0	94,9	95,2	94,2

Anexo 4. 14. Seguimiento en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos (Unidad: número de notificaciones)

SEGUIMIENTO		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
Información adicional no necesaria	N	41	46	81	86	99	76	97	92	98	716
	%	73,2	65,7	73,0	86,9	81,1	67,3	74,0	76,7	77,2	75,4
Información pedida por escrito	N	3	5	5	6	6	11	7	8	6	57
	%	5,4	7,1	4,5	6,1	4,9	9,7	5,3	6,7	4,7	6,0
Información pedida por teléfono	N	12	18	21	7	17	21	18	13	15	142
	%	21,4	25,7	18,9	7,1	13,9	18,6	13,7	10,8	11,8	15,0
Información pedida al laboratorio	N	0	0	0	0	0	1	3	3	2	9
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	2,3	2,5	1,6	0,9
Información pedida al CINIME*	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Seguimiento personal del caso	N	0	1	4	0	0	4	6	4	6	25
	%	0,0	1,4	3,6	0,0	0,0	3,5	4,6	3,3	4,7	2,6

* El CINIME (Centro de Información del Medicamento) era el órgano de información sobre medicamentos perteneciente al Instituto de Salud Carlos III. Actualmente las funciones las realiza el Servicio de Información de Medicamentos, dependiente de la Dirección General de Farmacia.

Anexo 4. 15. Consulta terapéutica en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos (Unidad: número de notificaciones).

CONSULTA TERAPÉUTICA		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
No ha habido consulta	N	47	63	98	84	102	92	123	111	119	839
	%	78,3	91,3	85,2	81,6	84,3	83,6	93,2	92,5	94,4	87,9
Consulta-respuesta por informe escrito al médico	N	8	3	11	12	18	16	7	8	5	88
	%	13,3	4,3	9,6	11,7	14,9	14,5	5,3	6,7	4,0	9,2
Consulta-respuesta por teléfono al médico	N	0	1	2	2	1	1	2	1	2	12
	%	0,0	1,4	1,7	1,9	0,8	0,9	1,5	,8	1,6	1,3
Comunicación al laboratorio farmacéutico	N	5	2	3	5	0	1	0	0	0	16
	%	8,3	2,9	2,6	4,9	0,0	,9	0,0	0,0	0,0	1,7

Anexo 4. 16. Fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Nivel ATC1-Grupo anatómico principal (Unidad: número de registros).

ATC 1		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
A	N	84	122	186	173	215	218	257	264	290	1809
	%	56,4	51,5	52,4	53,1	57,8	52,4	52,9	51,3	51,1	52,8
C	N	33	54	92	90	79	119	129	145	151	892
	%	22,1	22,8	25,9	27,6	21,2	28,6	26,5	28,2	26,6	26,1
N	N	17	29	18	19	18	31	33	31	30	226
	%	11,4	12,2	5,1	5,8	4,8	7,5	6,8	6,0	5,3	6,6
B	N	8	14	18	22	23	23	28	30	43	209
	%	5,4	5,9	5,1	6,7	6,2	5,5	5,8	5,8	7,6	6,1
M	N	1	5	13	7	6	7	9	13	15	76
	%	,7	2,1	3,7	2,1	1,6	1,7	1,9	2,5	2,6	2,2
R	N	0	6	5	6	9	11	4	2	8	51
	%	,0	2,5	1,4	1,8	2,4	2,6	,8	,4	1,4	1,5
H	N	3	2	3	2	7	3	9	7	12	48
	%	2,0	,8	,8	,6	1,9	,7	1,9	1,4	2,1	1,4
J	N	2	1	6	1	6	2	9	10	8	45
	%	1,3	,4	1,7	,3	1,6	,5	1,9	1,9	1,4	1,3
G	N	1	1	6	4	2	0	5	4	5	28
	%	,7	,4	1,7	1,2	,5	,0	1,0	,8	,9	,8
L	N	0	1	3	1	4	1	1	0	5	16
	%	,0	,4	,8	,3	1,1	,2	,2	,0	,9	,5

(continuación Anexo 4. 16)

ATC 1		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
S	N	0	0	4	1	1	0	1	3	0	10
	%	,0	,0	1,1	,3	,3	,0	,2	,6	,0	,3
D	N	0	1	0	0	1	1	1	6	0	10
	%	,0	,4	,0	,0	,3	,2	,2	1,2	,0	,3
V	N	0	1	1	0	1	0	0	0	1	4
	%	,0	,4	,3	,0	,3	,0	,0	,0	,2	,1

Anexo 4. 17. Fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Nivel ATC2-Subgrupo terapéutico (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%).

ATC2		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
A10	N	76	103	168	162	202	204	238	244	263	1660
	%	51,0	43,5	47,3	49,7	54,3	49,0	49,0	47,4	46,3	48,5
C09	N	12	16	28	29	25	30	38	45	42	265
	%	8,1	6,8	7,9	8,9	6,7	7,2	7,8	8,7	7,4	7,7
C03	N	7	10	22	18	18	31	27	33	27	193
	%	4,7	4,2	6,2	5,5	4,8	7,5	5,6	6,4	4,8	5,6
B01	N	7	12	16	21	22	22	24	28	39	191
	%	4,7	5,1	4,5	6,4	5,9	5,3	4,9	5,4	6,9	5,6
C10	N	3	8	17	19	16	21	31	39	36	190
	%	2,0	3,4	4,8	5,8	4,3	5,0	6,4	7,6	6,3	5,5
N05	N	8	17	8	7	9	12	13	12	9	95
	%	5,4	7,2	2,3	2,1	2,4	2,9	2,7	2,3	1,6	2,8
A02	N	1	4	9	6	7	7	16	15	16	81
	%	,7	1,7	2,5	1,8	1,9	1,7	3,3	2,9	2,8	2,4
C08	N	4	3	6	8	7	14	9	7	14	72
	%	2,7	1,3	1,7	2,5	1,9	3,4	1,9	1,4	2,5	2,1
C01	N	3	8	9	8	6	12	12	3	10	71
	%	2,0	3,4	2,5	2,5	1,6	2,9	2,5	,6	1,8	2,1
N06	N	5	8	6	5	6	12	10	5	8	65
	%	3,4	3,4	1,7	1,5	1,6	2,9	2,1	1,0	1,4	1,9
C07	N	2	5	6	6	5	6	6	10	15	61
	%	1,3	2,1	1,7	1,8	1,3	1,4	1,2	1,9	2,6	1,8
M01	N	1	1	8	3	5	5	4	8	13	48
	%	,7	,4	2,3	,9	1,3	1,2	,8	1,6	2,3	1,4
N02	N	2	3	2	6	2	1	9	7	6	38
	%	1,3	1,3	,6	1,8	,5	,2	1,9	1,4	1,1	1,1

Anexo 4. 18. Fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Nivel ATC3-Subgrupo farmacológico (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%).

ATC3		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
A10B	N	70	88	158	153	160	160	190	190	209	1378
	%	47,3	37,4	44,5	46,9	43,2	38,9	39,5	37,0	37,1	40,5
A10A	N	5	13	10	9	40	39	43	52	50	261
	%	3,4	5,5	2,8	2,8	10,8	9,5	8,9	10,1	8,9	7,7
B01A	N	7	12	16	21	22	22	24	28	39	191
	%	4,7	5,1	4,5	6,4	5,9	5,4	5,0	5,5	6,9	5,6
C10A	N	3	8	17	19	16	21	31	39	36	190
	%	2,0	3,4	4,8	5,8	4,3	5,1	6,4	7,6	6,4	5,6
C09A	N	11	13	18	14	15	15	18	23	20	147
	%	7,4	5,5	5,1	4,3	4,1	3,6	3,7	4,5	3,5	4,3
C09C	N	1	3	10	15	10	15	20	22	22	118
	%	,7	1,3	2,8	4,6	2,7	3,6	4,2	4,3	3,9	3,5
C03A	N	3	2	10	7	7	13	13	16	13	84
	%	2,0	,9	2,8	2,1	1,9	3,2	2,7	3,1	2,3	2,5
A02B	N	1	4	9	5	7	7	16	14	16	79
	%	,7	1,7	2,5	1,5	1,9	1,7	3,3	2,7	2,8	2,3
C03C	N	1	5	7	7	6	7	9	12	10	64
	%	,7	2,1	2,0	2,1	1,6	1,7	1,9	2,3	1,8	1,9
C07A	N	2	5	6	6	5	6	6	10	15	61
	%	1,4	2,1	1,7	1,8	1,4	1,5	1,2	1,9	2,7	1,8
C08C	N	3	2	4	3	5	11	7	7	12	54
	%	2,0	,9	1,1	,9	1,4	2,7	1,5	1,4	2,1	1,6
N06A	N	5	7	4	4	5	10	7	5	5	52
	%	3,4	3,0	1,1	1,2	1,4	2,4	1,5	1,0	,9	1,5
N05B	N	4	7	5	4	4	7	5	7	5	48
	%	2,7	3,0	1,4	1,2	1,1	1,7	1,0	1,4	,9	1,4
M01A	N	1	1	8	3	5	5	4	8	13	48
	%	,7	,4	2,3	,9	1,4	1,2	,8	1,6	2,3	1,4
C01A	N	1	2	5	3	4	7	8	2	6	38
	%	,7	,9	1,4	,9	1,1	1,7	1,7	,4	1,1	1,1

Anexo 4. 19. Fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Nivel ATC4-Subgrupo químico (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%).

ATC4		año									Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10BA	N	17	20	56	64	70	66	86	83	82	544
	%	11,5	8,5	15,8	19,6	18,9	16,1	17,9	16,2	14,5	16,0
A10BB	N	24	35	58	42	41	48	50	35	35	368
	%	16,2	14,9	16,3	12,9	11,1	11,7	10,4	6,8	6,2	10,8
C10AA	N	2	7	14	14	15	16	23	31	31	153
	%	1,4	3,0	3,9	4,3	4,1	3,9	4,8	6,0	5,5	4,5
A10BG	N	1	4	10	26	26	22	20	27	15	151
	%	,7	1,7	2,8	8,0	7,0	5,4	4,2	5,3	2,7	4,4
C09AA	N	11	13	18	14	15	15	18	23	20	147
	%	7,4	5,5	5,1	4,3	4,1	3,6	3,7	4,5	3,5	4,3
B01AC	N	4	10	10	17	17	16	15	19	26	134
	%	2,7	4,3	2,8	5,2	4,6	3,9	3,1	3,7	4,6	3,9
C09CA	N	1	3	10	15	10	15	20	22	22	118
	%	,7	1,3	2,8	4,6	2,7	3,6	4,2	4,3	3,9	3,5
A10AE	N	1	0	0	0	21	19	24	22	21	108
	%	,7	,0	,0	,0	5,7	4,6	5,0	4,3	3,7	3,2
A10BX	N	9	11	22	13	9	11	9	8	12	104
	%	6,1	4,7	6,2	4,0	2,4	2,7	1,9	1,6	2,1	3,1
A10BD	N	0	0	0	0	2	8	18	34	28	90
	%	,0	,0	,0	,0	,5	1,9	3,7	6,6	5,0	2,6
A10BF	N	19	18	12	8	12	5	7	3	4	88
	%	12,8	7,7	3,4	2,5	3,2	1,2	1,5	,6	,7	2,6
C03AA	N	3	2	10	7	7	13	13	16	13	84
	%	2,0	,9	2,8	2,1	1,9	3,2	2,7	3,1	2,3	2,5
A02BC	N	1	4	9	5	6	7	14	14	16	76
	%	,7	1,7	2,5	1,5	1,6	1,7	2,9	2,7	2,8	2,2
C03CA	N	1	5	7	7	6	7	9	12	10	64
	%	,7	2,1	2,0	2,1	1,6	1,7	1,9	2,3	1,8	1,9
A10AD	N	2	6	4	5	12	8	9	8	10	64
	%	1,4	2,6	1,1	1,5	3,2	1,9	1,9	1,6	1,8	1,9
C08CA	N	3	2	4	3	5	11	7	7	12	54
	%	2,0	,9	1,1	,9	1,4	2,7	1,5	1,4	2,1	1,6
N05BA	N	4	7	5	4	4	7	5	7	5	48
	%	2,7	3,0	1,4	1,2	1,1	1,7	1,0	1,4	,9	1,4
B01AA	N	3	1	5	3	5	6	6	7	9	45
	%	2,0	,4	1,4	,9	1,4	1,5	1,2	1,4	1,6	1,3
A10AB	N	1	2	1	3	4	7	6	7	14	45
	%	,7	,9	,3	,9	1,1	1,7	1,2	1,4	2,5	1,3
C01AA	N	1	2	5	3	4	7	8	2	6	38
	%	,7	,9	1,4	,9	1,1	1,7	1,7	,4	1,1	1,1
C07AB	N	2	1	4	5	3	6	3	4	9	37
	%	1,4	,4	1,1	1,5	,8	1,5	,6	,8	1,6	1,1
A10BH	N	0	0	0	0	0	0	0	0	33	33
	%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	5,9	1,0

Anexo 4. 20. Fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Nivel ATC5-Principio activo (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%).

ATC5		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
A10BA02	N	17	20	55	62	70	66	86	83	82	541
	%	11,5	8,5	15,5	19,0	19,0	16,1	17,9	16,2	14,5	15,9
A10BB01	N	12	16	28	27	18	23	27	13	9	173
	%	8,1	6,8	7,9	8,3	4,9	5,6	5,6	2,5	1,6	5,1
A10BB12	N	6	15	14	8	12	14	10	14	17	110
	%	4,1	6,4	4,0	2,5	3,3	3,4	2,1	2,7	3,0	3,2
B01AC06	N	1	9	6	13	14	13	9	15	20	100
	%	,7	3,8	1,7	4,0	3,8	3,2	1,9	2,9	3,5	2,9
A10BX02	N	9	11	18	11	9	11	8	8	11	96
	%	6,1	4,7	5,1	3,4	2,4	2,7	1,7	1,6	2,0	2,8
C09AA02	N	7	7	12	7	7	10	13	16	12	91
	%	4,7	3,0	3,4	2,1	1,9	2,4	2,7	3,1	2,1	2,7
C03AA03	N	3	2	10	7	7	13	13	16	13	84
	%	2,0	,9	2,8	2,1	1,9	3,2	2,7	3,1	2,3	2,5
A10BG02	N	0	3	3	16	15	14	15	12	6	84
	%	,0	1,3	,8	4,9	4,1	3,4	3,1	2,3	1,1	2,5
A10BD03	N	0	0	0	0	2	8	18	27	13	68
	%	,0	,0	,0	,0	,5	1,9	3,7	5,3	2,3	2,0
A10AE04	N	0	0	0	0	21	10	9	16	12	68
	%	,0	,0	,0	,0	5,7	2,4	1,9	3,1	2,1	2,0
A10BG03	N	1	1	7	10	11	8	5	15	9	67
	%	,7	,4	2,0	3,1	3,0	1,9	1,0	2,9	1,6	2,0
C10AA05	N	0	1	7	8	5	6	7	8	19	61
	%	,0	,4	2,0	2,5	1,4	1,5	1,5	1,6	3,4	1,8
C10AA01	N	1	4	5	2	7	8	13	17	4	61
	%	,7	1,7	1,4	,6	1,9	1,9	2,7	3,3	,7	1,8
A02BC01	N	1	4	4	4	5	7	14	11	11	61
	%	,7	1,7	1,1	1,2	1,4	1,7	2,9	2,1	2,0	1,8
A10BB09	N	4	4	10	3	8	9	8	5	7	58
	%	2,7	1,7	2,8	,9	2,2	2,2	1,7	1,0	1,2	1,7
A10BF01	N	9	9	6	7	10	4	4	3	3	55
	%	6,1	3,8	1,7	2,1	2,7	1,0	,8	,6	,5	1,6
C09CA04	N	1	1	5	6	6	3	8	9	5	44
	%	,7	,4	1,4	1,8	1,6	,7	1,7	1,8	,9	1,3
B01AA07	N	3	1	5	2	5	6	6	7	9	44
	%	2,0	,4	1,4	,6	1,4	1,5	1,2	1,4	1,6	1,3
A10AE05	N	0	0	0	0	0	9	15	6	9	39
	%	,0	,0	,0	,0	,0	2,2	3,1	1,2	1,6	1,1
C03CA01	N	0	4	5	4	4	5	6	5	5	38
	%	,0	1,7	1,4	1,2	1,1	1,2	1,2	1,0	,9	1,1
C01AA05	N	1	2	5	2	3	7	8	2	6	36
	%	,7	,9	1,4	,6	,8	1,7	1,7	,4	1,1	1,1

(continuación Anexo 4. 20)

ATC5		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
A10BH01	N	0	0	0	0	0	0	0	0	33	33
	%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	5,9	1,0
A10BF02	N	10	9	6	1	2	1	3	0	1	33
	%	6,8	3,8	1,7	,3	,5	,2	,6	,0	,2	1,0

Anexo 4. 21. Resumen de fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Niveles ATC (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >5%).

FÁRMACOS NOTIFICADOS														
ATC1			ATC2			ATC3			ATC4			ATC5		
A	N	1809	A10	N	1660	A10B	N	1378	A10BA	N	544	A10BA02	N	541
	%	52,8		%	48,5		%	40,5		%	16,0		%	15,9
C	N	892	C09	N	265	A10A	N	261	A10BB	N	368	A10BB01	N	173
	%	26,1		%	7,7		%	7,7		%	10,8		%	5,1
N	N	226	C03	N	193	B01A	N	191						
	%	6,6		%	5,6		%	5,6						
B	N	209	B01	N	191	C10A	N	190						
	%	6,1		%	5,6		%	5,6						
			C10	N	190									
				%	5,5									

Anexo 4. 22. Especialidades farmacéuticas notificadas en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%)

Especialidad farmacéutica	año										
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
DIANBEN 850 mg, comprimidos con cubierta pelicular, 50 comprimidos	N	16	15	37	41	46	41	39	16	0	251
	%	12,6	7,0	11,8	14,5	15,2	11,5	10,7	4,0	,0	8,9
DIANBEN 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	N	1	0	0	0	0	1	4	27	37	70
	%	,8	,0	,0	,0	,0	,3	1,1	6,7	7,9	2,5
DAONIL 5MG COMPRIMIDOS, 30 COMPRIMIDOS	N	5	4	12	8	9	9	11	0	0	58
	%	3,9	1,9	3,8	2,8	3,0	2,5	3,0	,0	,0	2,0
EUGLUCON 5 5MG 30 COMPRIMIDOS	N	2	6	8	9	7	5	4	0	0	41
	%	1,6	2,8	2,6	3,2	2,3	1,4	1,1	,0	,0	1,4

(continuación Anexo 4. 22)

Especialidad farmacéutica		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
LEVEMIR 100U/ML 5 PLUMAS PREC 3ML (FLEXPEN)	N	0	0	0	0	0	9	15	5	8	37
	%	,0	,0	,0	,0	,0	2,5	4,1	1,2	1,7	1,3
NOVOMIX 30 Flexpen 100 U/ml, suspensión inyectable en una pluma precargada 5	N	0	0	0	3	8	7	2	5	7	32
	%	,0	,0	,0	1,1	2,6	2,0	,5	1,2	1,5	1,1
AVANDIA 4MG 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	N	0	2	3	11	6	2	6	2	0	32
	%	,0	,9	1,0	3,9	2,0	,6	1,6	,5	,0	1,1
JANUVIA 100MG 28 COMPRIMIDOS RECUB CON PEL	N	0	0	0	0	0	0	0	0	31	31
	%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	6,6	1,1
NOVONORM 0,5MG 90 COMPRIMIDOS	N	4	5	8	1	2	5	2	0	1	28
	%	3,1	2,3	2,6	,4	,7	1,4	,5	,0	,2	1,0
AMARYL 2MG 30 COMPRIMIDOS	N	2	4	6	4	5	4	3	0	0	28
	%	1,6	1,9	1,9	1,4	1,7	1,1	,8	,0	,0	1,0
ADIRO 100 mg comprimidos recubiertos, 30 Comprimidos	N	0	0	1	1	2	7	4	5	8	28
	%	,0	,0	,3	,4	,7	2,0	1,1	1,2	1,7	1,0
SINTROM 4MG 20 COMPRIMIDOS	N	1	1	4	1	4	4	5	7	0	27
	%	,8	,5	1,3	,4	1,3	1,1	1,4	1,7	,0	1,0
DIAMICRON 80MG 20 COMPRIMIDOS	N	3	3	8	2	5	3	3	0	0	27
	%	2,4	1,4	2,6	,7	1,7	,8	,8	,0	,0	1,0

Anexo 4. 23. Características de fármacos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS			año									
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Tipo de fármaco	especialidad	N	127	196	312	282	301	356	360	404	464	2802
		%	83,6	80,0	87,2	85,5	79,8	82,0	72,0	76,8	79,9	80,0
	principio activo	N	25	31	45	47	74	76	135	121	114	668
		%	16,4	12,7	12,6	14,2	19,6	17,5	27,0	23,0	19,6	19,1
	otros	N	0	18	1	1	2	2	5	1	3	33
		%	,0	7,3	,3	,3	,5	,5	1,0	,2	,5	,9
Fármaco o producto	fármaco	N	152	227	357	329	375	432	495	525	578	3470
		%	100,0	92,7	99,7	99,7	99,5	99,5	99,0	99,8	99,5	99,1
	otros productos	N	0	18	1	1	2	2	5	1	3	33
		%	,0	7,3	,3	,3	,5	,5	1,0	,2	,5	,9

(continuación Anexo 4. 23)

CARACTERÍSTICAS			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Genérico	genérico	N	0	9	14	14	11	24	27	25	36	160
		%	,0	4,2	4,5	5,0	3,7	6,7	7,5	6,2	7,8	5,7
	marca comercial	N	127	205	298	268	290	332	333	379	428	2660
		%	100,0	95,8	95,5	95,0	96,3	93,3	92,5	93,8	92,2	94,3
Sospecha	sospechoso	N	79	98	157	162	174	203	234	222	226	1555
		%	52,0	40,0	43,9	49,1	46,2	46,8	46,8	42,2	38,9	44,4
	no sospechoso (concomitante)	N	61	139	161	148	184	196	235	255	294	1673
		%	40,1	56,7	45,0	44,8	48,8	45,2	47,0	48,5	50,6	47,8
	sospechoso por interacción	N	12	8	40	20	19	35	31	49	61	275
		%	7,9	3,3	11,2	6,1	5,0	8,1	6,2	9,3	10,5	7,9

Anexo 4. 24. Características de Antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de Insulinas (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS		A10A	A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF
tipo de fármaco	especialidad	258	40	32	64	105	12
	principio activo	3	0	0	0	3	0
genérico	genérico	0	0	0	0	0	0
	marca comercial	258	45	32	64	105	12
sospecha	sospechoso	195	23	21	48	91	8
	no sospechoso (concomitante)	49	15	7	10	13	4
	sospechosos por interacción	17	2	4	6	4	0

Anexo 4. 25. Características de Antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de Insulinas (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS		A10AB01	A10AB04	A10AB05	A10AB06	A10AC01	A10AD01	A10AD04	A10AD05	A10AE01	A10AE04	A10AE05	A10AF01
tipo de fármaco	especialidad	5	15	24	1	32	21	11	32	1	65	39	12
	principio activo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
genérico	genérico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	marca comercial	5	15	24	1	32	21	11	32	1	65	39	12
sospecha	sospechoso	4	8	15	0	21	14	9	25	1	53	37	8
	no sospechoso (concomitante)	0	7	8	0	7	5	2	3	0	11	2	4
	sospechosos por interacción	1	0	1	1	4	2	0	4	0	4	0	0

Anexo 4. 26. Características de Antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de AHOs (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS		A10B	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
tipo de fármaco	especialidad	1177	398	333	90	82	144	33	97
	principio activo	201	146	35	0	6	7	0	7
genérico	genérico	75	74	1	0	0	0	0	0
	marca comercial	656	324	332	90	82	144	33	97
sospecha	sospechoso	1045	418	217	83	72	141	31	83
	no sospechoso (concomitante)	229	86	107	3	13	5	1	14
	sospechosos por interacción	104	40	44	4	3	5	1	7

Anexo 4. 27. Características de Antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Biguanidas y Sulfonilureas (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS		A10BA02	A10BA03	A10BB01	A10BB02	A10BB07	A10BB08	A10BB09	A10BB12	A10BB91
tipo de fármaco	especialidad	396	2	155	4	15	4	51	102	2
	principio activo	145	1	18	0	2	0	7	8	0
genérico	genérico	74	0	0	0	0	0	0	1	0
	marca comercial	322	2	155	4	15	4	51	101	2
sospecha	sospechoso	415	3	92	3	7	2	34	78	1
	no sospechoso (concomitante)	86	0	49	1	9	1	19	27	1
	sospechosos por interacción	40	0	32	0	1	1	5	5	0

Anexo 4. 28. Características de Antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Combinaciones de AHOs, Inhibidores de alfa-glucosidasa, Tiazolidindionas, Inhibidores de DPP-4, Otros agentes hipoglucemiantes (Unidad: número de registros)

CARACTERÍSTICAS		A10BD03	A10BD04	A10BD05	A10BD07	A10BD08	A10BF01	A10BF02	A10BG02	A10BG03	A10BH01	A10BX01	A10BX02	A10BX03	A10BX04
tipo de fármaco	especialidad	68	10	4	1	7	53	29	81	63	33	0	89	7	1
	principio activo	0	0	0	0	0	2	4	3	4	0	0	7	0	0
genérico	genérico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	marca comercial	68	10	4	1	7	53	29	81	63	33	0	89	7	1

(continuación Anexo 4. 28)

sospecha	sospechoso	62	10	4	0	7	47	25	77	64	31	0	75	7	1
	no sospechoso (concomitante)	3	0	0	0	0	6	7	3	2	1	0	14	0	0
	sospechosos por interacción	3	0	0	1	0	2	1	4	1	1	0	7	0	0

Anexo 4. 29. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos farmacológicos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS		año										Total	
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008			
FORMA FARMACÉUTICA	comprimidos	N	77	106	158	138	128	142	135	129	142	1155	
		%	61,1	49,8	50,6	48,9	42,5	39,9	37,5	32,0	30,6	41,0	
	comprimidos recubiertos con película	N	31	58	96	92	92	118	147	167	192	993	
		%	24,6	27,2	30,8	32,6	30,6	33,1	40,8	41,4	41,4	35,3	
	plumas precargadas	N	1	3	2	5	27	24	31	30	37	160	
		%	,8	1,4	,6	1,8	9,0	6,7	8,6	7,4	8,0	5,7	
	cápsulas duras	N	0	12	16	17	16	14	11	12	13	111	
		%	,0	5,6	5,1	6,0	5,3	3,9	3,1	3,0	2,8	3,9	
	vial (líquido)	N	2	2	5	1	7	10	8	5	6	46	
		%	1,6	,9	1,6	,4	2,3	2,8	2,2	1,2	1,3	1,6	
	comprimidos de liberación prolongada	N	1	3	0	4	3	6	5	7	8	37	
		%	,8	1,4	,0	1,4	1,0	1,7	1,4	1,7	1,7	1,3	
	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	oral	N	135	211	321	278	291	336	371	409	447	2799
			%	88,8	86,1	89,7	85,8	77,2	77,4	75,4	80,5	82,5	81,6
desconocida		N	7	14	14	29	40	49	62	30	42	287	
		%	4,6	5,7	3,9	9,0	10,6	11,3	12,6	5,9	7,7	8,4	
subcutánea		N	6	9	10	8	31	34	39	32	40	209	
		%	3,9	3,7	2,8	2,5	8,2	7,8	7,9	6,3	7,4	6,1	
respiratoria (inhalación)		N	0	5	1	4	5	4	2	10	4	35	
		%	,0	2,0	,3	1,2	1,3	,9	,4	2,0	,7	1,0	

Anexo 4. 30. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de Insulinas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10A	A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF
forma farmacéutica	cartuchos	24	2	0	9	12	0
	jeringas precargadas	15	0	7	8	0	0
	plumas precargadas	160	28	11	43	78	0
	polvo para inhalación	12	0	0	0	0	12
	suspensión inyectable	1	0	1	0	0	0
	vial (líquido)	46	10	13	4	15	0
vía de administración	intramuscular	5	2	1	1	1	0
	intrauterina	1	0	0	0	1	0
	intravenosa no especificada	1	0	0	0	1	0
	nasal	2	0	0	0	0	2
	oral	1	0	1	0	0	0
	parenteral	3	1	0	1	1	0
	respiratoria (inhalación)	10	0	0	0	0	10
	subcutánea	183	29	23	48	83	0
	transplacentaria	7	2	1	1	3	0
	desconocida	43	10	6	10	17	0

Anexo 4. 31. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de Insulinas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10AB01	A10AB04	A10AB05	A10AB06	A10AC01	A10AD01	A10AD04	A10AD05	A10AE01	A10AE04	A10AE05	A10AF01
forma farmacéutica	cartuchos	1	2	0	0	0	2	7	0	0	12	0	0
	jeringas precargadas	0	0	0	0	7	8	0	0	0	0	0	0
	plumas precargadas	0	7	20	1	11	7	4	32	0	39	39	0
	polvo para inhalación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
	suspensión inyectable	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	vial (líquido)	4	6	4	0	13	4	0	0	1	14	0	0
vía de administración	intramuscular	0	0	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0
	intrauterina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	intravenosa no especificada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(continuación Anexo 4. 31)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10AB01	A10AB04	A10AB05	A10AB06	A10AC01	A10AD01	A10AD04	A10AD05	A10AE01	A10AE04	A10AE05	A10AF01
vía de administración	nasal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	oral	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	parenteral	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	respiratoria (inhalación)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
	subcutánea	4	11	13	1	23	15	10	23	1	49	33	0
	transplacentaria	0	0	2	0	1	0	1	0	0	2	1	0
	desconocida	1	4	5	0	6	5	0	5	0	14	3	0

Anexo 4. 32. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de AHOs (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10B	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
forma farmacéutica	comprimidos	599	0	313	0	82	115	0	89
	comprimidos de liberación modificada	8	0	8	0	0	0	0	0
	comprimidos de liberación prolongada	10	0	10	0	0	0	0	0
	comprimidos recubiertos con película	554	395	0	90	0	29	33	7
	grageas	2	2	0	0	0	0	0	0
	jeringas precargadas	1	0	0	0	0	0	0	1
	polvo para solución oral	1	1	0	0	0	0	0	0
	tabletas	2	0	2	0	0	0	0	0
vía de administración	intramuscular	1	0	0	1	0	0	0	0
	oftálmica	3	1	1	0	0	1	0	0
	oral	1312	521	343	85	86	145	33	99
	subcutánea	1	0	0	0	0	0	0	1
	transplacentaria	2	1	0	0	0	1	0	0
	desconocida	54	19	21	4	2	4	0	4

Anexo 4. 33. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Biguanidas y Sulfonilureas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10BA02	A10BA03	A10BB01	A10BB02	A10BB07	A10BB08	A10BB09	A10BB12	A10BB91
forma farmacéutica	comprimidos	0	0	155	4	13	4	33	102	2
	comprimidos de liberación modificada	0	0	0	0	0	0	8	0	0
	comprimidos de liberación prolongada	0	0	0	0	0	0	10	0	0
	comprimidos recubiertos con película	395	0	0	0	0	0	0	0	0
	grageas	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	jeringas precargadas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	polvo para solución oral	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	tabletas	0	0	0	0	2	0	0	0	0
vía de administración	intramuscular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	oftálmica	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	oral	518	3	163	4	17	4	50	103	2
	subcutánea	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	transplacentaria	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	desconocida	19	0	8	0	0	0	8	5	0

Anexo 4. 34. Forma farmacéutica y vía de administración de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Combinaciones de AHOs, Inhibidores de alfa-glucosidasa, Tiazolidindionas, Inhibidores de DPP-4, Otros agentes hipoglucemiantes (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10BD03	A10BD04	A10BD05	A10BD07	A10BD08	A10BF01	A10BF02	A10BG02	A10BG03	A10BH01	A10BX01	A10BX02	A10BX03	A10BX04
forma farmacéutica	comprimidos	0	0	0	0	0	53	29	52	63	0	0	89	0	0
	comprimidos de liberación modificada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	comprimidos de liberación prolongada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	comprimidos recubiertos con película	68	10	4	1	7	0	0	29	0	33	0	0	7	0
	grageas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	jeringas precargadas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(continuación Anexo 4. 34)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10BD03	A10BD04	A10BD05	A10BD07	A10BD08	A10BF01	A10BF02	A10BG02	A10BG03	A10BH01	A10BX01	A10BX02	A10BX03	A10BX04
forma farmacéutica	polvo para solución oral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	tabletas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
vía de administración	intramuscular	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	oftálmica	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	oral	63	10	4	1	7	54	32	80	65	33	0	92	7	0
	subcutánea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	transplacentaria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	desconocida	4	0	0	0	0	1	1	3	1	0	0	4	0	0

Anexo 4. 35. Indicación terapéutica de los tratamientos farmacológicos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Terminología MedDRA, Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS- INDICACIÓN TERAPÉUTICA		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Diabetes mellitus	N	57	89	131	129	159	143	171	110	102	1091
	%	43,2	41,0	47,5	57,6	52,0	51,1	50,9	34,1	29,1	44,6
Diabetes mellitus tipo 2	N	5	8	15	7	13	12	26	65	97	248
	%	3,8	3,7	5,4	3,1	4,2	4,3	7,7	20,1	27,6	10,1
Hipertensión esencial	N	21	22	40	31	34	32	41	5	2	228
	%	15,9	10,1	14,5	13,8	11,1	11,4	12,2	1,5	,6	9,3
Hipertensión	N	0	0	0	0	2	2	10	38	35	87
	%	,0	,0	,0	,0	,7	,7	3,0	11,8	10,0	3,6
Hipercolesterolemia	N	0	4	3	4	5	2	4	7	7	36
	%	,0	1,8	1,1	1,8	1,6	,7	1,2	2,2	2,0	1,5
Hiperlipidemia	N	1	3	7	1	4	5	10	2	2	35
	%	,8	1,4	2,5	,4	1,3	1,8	3,0	,6	,6	1,4
Fibrilación auricular	N	0	0	2	3	0	2	9	5	6	27
	%	,0	,0	,7	1,3	,0	,7	2,7	1,5	1,7	1,1
Profilaxis	N	0	0	3	2	7	6	2	2	2	24
	%	,0	,0	1,1	,9	2,3	2,1	,6	,6	,6	1,0
Isquemia de miocardio	N	1	4	3	0	1	9	2	0	4	24
	%	,8	1,8	1,1	,0	,3	3,2	,6	,0	1,1	1,0
Insuficiencia cardiaca congestiva	N	0	1	7	0	6	7	2	1	0	24
	%	,0	,5	2,5	,0	2,0	2,5	,6	,3	,0	1,0

Anexo 4. 36. Duración y latencia de los tratamientos farmacológicos notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS			año									
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
DURACION DEL TRATAMIENTO	días	N	28	36	89	58	46	52	63	60	73	505
		%	60,9	61,0	73,0	62,4	45,5	51,0	53,4	54,5	54,5	57,1
	meses	N	16	21	28	31	42	41	43	41	43	306
		%	34,8	35,6	23,0	33,3	41,6	40,2	36,4	37,3	32,1	34,6
	años	N	2	2	5	4	13	9	12	9	18	74
		%	4,3	3,4	4,1	4,3	12,9	8,8	10,2	8,2	13,4	8,4
LATENCIA DEL TRATAMIENTO	días	N	28	52	67	49	62	59	55	68	79	519
		%	31,8	35,6	31,8	36,3	32,3	27,6	22,5	28,9	36,9	30,9
	meses	N	56	82	128	78	104	127	148	89	57	869
		%	63,6	56,2	60,7	57,8	54,2	59,3	60,7	37,9	26,6	51,8
	años	N	4	12	16	8	26	28	41	78	78	291
		%	4,5	8,2	7,6	5,9	13,5	13,1	16,8	33,2	36,4	17,3

Anexo 4. 37. Indicación terapéutica -Terminología MedDRA-, duración y latencia de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de Insulinas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10A	A10AB	A10AC	A10AD	A10AE	A10AF
indicación terapéutica	Alteración del nervio trigémino	1	1	0	0	0	0
	Cetoacidosis diabética	7	1	3	0	3	0
	Complicación diabética	4	1	0	2	1	0
	Diabetes gestacional	3	1	0	0	2	0
	Diabetes mellitus	166	28	15	41	73	9
	Diabetes mellitus tipo 1	18	3	3	3	7	2
	Diabetes mellitus tipo 2	12	2	1	3	6	0
	Diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina	1	0	0	0	1	0
	Diabetes que complica el embarazo	1	1	0	0	0	0
	Uso de un fármaco para una indicación desconocida	1	1	0	0	0	0
duración del tratamiento	días	47	6	6	8	24	3
	meses	25	1	3	5	15	1
	años	6	0	0	0	6	0
latencia del tratamiento	días	39	4	4	7	20	4
	meses	44	9	6	14	15	0
	años	10	2	2	3	3	0

Anexo 4. 38. Indicación terapéutica -Terminología MedDRA-, duración y latencia de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de Insulinas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10AB01	A10AB04	A10AB05	A10AB06	A10AC01	A10AD01	A10AD04	A10AD05	A10AE01	A10AE04	A10AE05	A10AF01
indicación terapéutica	Alteración del nervio trigémino	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cetoacidosis diabética	0	0	1	0	3	0	0	0	0	2	1	0
	Complicación diabética	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	Diabetes gestacional	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	Diabetes mellitus	5	11	11	1	15	15	8	18	1	45	27	9
	Diabetes mellitus tipo 1	0	1	2	0	3	0	1	2	0	4	3	2
	Diabetes mellitus tipo 2	0	0	2	0	1	0	0	3	0	4	2	0
	Diabetes que complica el embarazo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Uso de un fármaco para una indicación desconocida	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
duración del tratamiento	días	3	2	1	0	6	2	3	3	1	11	12	3
	meses	0	0	1	0	3	1	0	4	0	7	8	1
	años	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0
latencia del tratamiento	días	0	3	1	0	4	2	2	3	0	12	8	4
	meses	0	3	6	0	6	7	3	4	0	13	2	0
	años	0	0	2	0	2	0	0	3	0	2	1	0

Anexo 4. 39. Indicación terapéutica -Terminología MedDRA-, duración y latencia de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Subgrupo farmacológico y subgrupos químicos de AHOs (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10B	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	4	2	0	0	0	1	0	1
	Coma diabético	4	2	1	0	0	0	0	1
	Complicación diabética	5	1	0	0	0	2	0	2
	Control inadecuado de la diabetes mellitus	3	0	2	1	0	0	0	0
	Déficit de lipoproteínas	1	1	0	0	0	0	0	0

(continuación Anexo 4. 34)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10B	A10BA	A10BB	A10BD	A10BF	A10BG	A10BH	A10BX
indicación terapéutica	Diabetes insípida	1	0	0	0	0	0	1	0
	Diabetes mellitus	898	358	236	57	62	111	8	66
	Diabetes mellitus tipo 1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Diabetes mellitus tipo 2	235	87	56	21	10	19	23	19
	Diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina	2	1	1	0	0	0	0	0
	Diabetes que complica el embarazo	1	0	0	0	0	1	0	0
	Glucosa elevada en sangre	1	0	0	0	1	0	0	0
	Hiper glucemia	15	9	1	2	0	0	0	3
	Hipoglucemia	1	1	0	0	0	0	0	0
	Obesidad	2	2	0	0	0	0	0	0
	Ovarios poliquísticos	2	2	0	0	0	0	0	0
	Prueba hemática anormal	19	4	11	0	1	0	0	3
	Trastorno cardiovascular	1	0	1	0	0	0	0	0
	Trastorno vascular diabético	2	1	0	0	0	1	0	0
Vejiga urinaria hipotónica	1	1	0	0	0	0	0	0	
duración del tratamiento	días	335	150	56	20	28	24	13	44
	meses	225	71	28	27	21	48	10	20
	años	47	15	12	4	0	15	1	0
latencia del tratamiento	días	287	108	46	23	23	33	17	37
	meses	276	86	98	18	14	34	2	24
	años	77	28	32	3	2	10	0	2

Anexo 4. 40. Indicación terapéutica -Terminología MedDRA-, duración y latencia de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Biguanidas y Sulfonilureas (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10BA02	A10BA03	A10BB01	A10BB02	A10BB07	A10BB08	A10BB09	A10BB12	A10BB91
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Coma diabético	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	Complicación diabética	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Control inadecuado de la diabetes mellitus	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	Déficit de lipoproteínas	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes mellitus	356	2	110	3	10	3	39	69	2
	Diabetes mellitus tipo 1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes mellitus tipo 2	87	0	27	1	4	0	8	16	0
	Diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	Hiperglucemia	9	0	1	0	0	0	0	0	0
	Hipoglucemia	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Obesidad	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ovarios poliquísticos	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prueba hemática anormal	4	0	7	0	0	1	1	2	0
	Trastorno cardiovascular	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Trastorno vascular diabético	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Vejiga urinaria hipotónica	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
duración del tratamiento	días	147	3	20	0	0	1	8	27	0
	meses	71	0	4	1	3	0	5	15	0
	años	15	0	6	0	1	0	3	2	0
latencia del tratamiento	días	106	2	15	0	2	2	7	20	0
	meses	86	0	45	2	6	1	20	24	0
	años	28	0	16	0	2	0	4	10	0

Anexo 4. 41. Indicación terapéutica -Terminología MedDRA-, duración y latencia de los tratamientos antidiabéticos notificados en sospechas de reacciones adversas. Principios activos de AHOs: Combinaciones de AHOs, Inhibidores de alfa-glucosidasa, Tiazolidindionas, Inhibidores de DPP-4, Otros agentes hipoglucemiantes (Unidad: número de registros)

TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS		A10BD03	A10BD04	A10BD05	A10BD07	A10BD08	A10BF01	A10BF02	A10BG02	A10BG03	A10BH01	A10BX01	A10BX02	A10BX03	A10BX04
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	Coma diabético	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Complicación diabética	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
	Control inadecuado de la diabetes mellitus	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diabetes insípida	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Diabetes mellitus	45	7	3	0	2	36	26	60	51	8	0	59	6	1
	Diabetes mellitus tipo 2	14	1	1	1	4	9	1	8	11	23	0	18	1	0
	Diabetes que complica el embarazo	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Glucosa elevada en sangre	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hiperglucemia	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	Prueba hemática anormal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0
	Trastorno vascular diabético	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
duración del tratamiento	días	13	2	1	0	4	15	13	10	14	13	0	40	3	1
	meses	19	4	3	0	1	13	8	24	24	10	0	19	1	0
	años	2	2	0	0	0	0	0	12	3	1	0	0	0	0
latencia del tratamiento	días	16	4	0	1	2	17	6	16	17	17	0	34	3	0
	meses	14	3	1	0	0	10	4	19	15	2	0	23	1	0
	años	3	0	0	0	0	1	1	9	1	0	0	2	0	0

Anexo 4. 42. Órganos o sistemas afectados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Terminología MedDRA. (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%)

ÓRGANO (trastornos)		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Trastornos gastrointestinales	N	46	53	79	55	49	60	77	58	61	538
	%	43,8	39,0	33,5	27,9	20,8	23,2	28,1	20,6	18,8	26,3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	N	10	13	22	31	49	49	47	43	62	326
	%	9,5	9,6	9,3	15,7	20,8	18,9	17,2	15,2	19,1	15,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	N	5	10	17	25	32	35	41	32	29	226
	%	4,8	7,4	7,2	12,7	13,6	13,5	15,0	11,3	9,0	11,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	N	14	15	31	18	29	29	24	23	29	212
	%	13,3	11,0	13,1	9,1	12,3	11,2	8,8	8,2	9,0	10,3
Trastornos del sistema nervioso	N	10	9	28	11	14	25	16	24	27	164
	%	9,5	6,6	11,9	5,6	5,9	9,7	5,8	8,5	8,3	8,0
Exploraciones complementarias	N	3	11	4	7	14	13	11	11	9	83
	%	2,9	8,1	1,7	3,6	5,9	5,0	4,0	3,9	2,8	4,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	N	2	5	2	7	5	9	6	6	21	63
	%	1,9	3,7	,8	3,6	2,1	3,5	2,2	2,1	6,5	3,1
Trastornos psiquiátricos	N	2	3	7	4	9	4	5	11	14	59
	%	1,9	2,2	3,0	2,0	3,8	1,5	1,8	3,9	4,3	2,9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	N	1	2	8	6	9	4	13	8	7	58
	%	1,0	1,5	3,4	3,0	3,8	1,5	4,7	2,8	2,2	2,8
Trastornos hepatobiliares	N	2	6	8	8	8	5	4	7	7	55
	%	1,9	4,4	3,4	4,1	3,4	1,9	1,5	2,5	2,2	2,7
Trastornos cardíacos	N	1	1	9	5	4	3	7	16	9	55
	%	1,0	,7	3,8	2,5	1,7	1,2	2,6	5,7	2,8	2,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	N	3	2	5	6	1	6	4	12	8	47
	%	2,9	1,5	2,1	3,0	,4	2,3	1,5	4,3	2,5	2,3
Trastornos renales y urinarios	N	2	1	7	4	2	4	7	6	8	41
	%	1,9	,7	3,0	2,0	,8	1,5	2,6	2,1	2,5	2,0
Trastornos oculares	N	1	0	1	4	4	3	1	5	2	21
	%	1,0	,0	,4	2,0	1,7	1,2	,4	1,8	,6	1,0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	N	0	4	1	2	4	2	0	1	6	20
	%	,0	2,9	,4	1,0	1,7	,8	,0	,4	1,9	1,0

Anexo 4. 43. Términos de alto nivel notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Terminología MedDRA. (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%)

Términos de alto nivel RAM (MedDRA)		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Diarrea (excl infecciosa)	N	13	18	24	22	17	21	25	24	18	182
	%	12,4	13,2	10,2	11,2	7,2	8,1	9,1	8,5	5,6	8,9
Trastornos hipoglucémicos NCOC	N	8	9	9	10	15	28	21	17	29	146
	%	7,6	6,6	3,8	5,1	6,4	10,8	7,7	6,0	9,0	7,1
Síntomatología asociada a náuseas y vómitos	N	8	4	20	11	11	13	11	13	17	108
	%	7,6	2,9	8,5	5,6	4,7	5,0	4,0	4,6	5,2	5,3
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	N	6	12	19	6	6	9	15	9	12	94
	%	5,7	8,8	8,1	3,0	2,5	3,5	5,5	3,2	3,7	4,6
Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	N	0	1	5	13	15	2	11	10	17	74
	%	,0	,7	2,1	6,6	6,4	,8	4,0	3,5	5,2	3,6
Edema NCOC	N	1	2	4	11	5	10	16	13	9	71
	%	1,0	1,5	1,7	5,6	2,1	3,9	5,8	4,6	2,8	3,5
Trastornos asténicos	N	2	5	5	8	11	5	5	9	8	58
	%	1,9	3,7	2,1	4,1	4,7	1,9	1,8	3,2	2,5	2,8
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	N	2	1	3	4	16	9	1	8	9	53
	%	1,9	,7	1,3	2,0	6,8	3,5	,4	2,8	2,8	2,6
Flatulencia y distensión abdominal	N	8	10	5	5	5	4	11	3	1	52
	%	7,6	7,4	2,1	2,5	2,1	1,5	4,0	1,1	,3	2,5
Pruritus NCOC	N	5	6	9	4	7	7	8	3	2	51
	%	4,8	4,4	3,8	2,0	3,0	2,7	2,9	1,1	,6	2,5
Signos y síntomas neurológicos NCOC	N	3	3	9	2	3	9	5	6	7	47
	%	2,9	2,2	3,8	1,0	1,3	3,5	1,8	2,1	2,2	2,3
Análisis de la función hepática	N	2	10	3	6	8	6	5	2	2	44
	%	1,9	7,4	1,3	3,0	3,4	2,3	1,8	,7	,6	2,1
Erupción, sarpullido y exantema NCOC	N	1	2	5	2	9	4	4	7	4	38
	%	1,0	1,5	2,1	1,0	3,8	1,5	1,5	2,5	1,2	1,9
Reacciones en la zona de inyección	N	0	1	3	2	3	11	9	2	4	35
	%	,0	,7	1,3	1,0	1,3	4,2	3,3	,7	1,2	1,7
Síntomas y signos dispépticos	N	5	5	3	5	1	6	4	4	1	34
	%	4,8	3,7	1,3	2,5	,4	2,3	1,5	1,4	,3	1,7
Cefaleas NCOC	N	2	2	7	5	5	3	3	5	1	33
	%	1,9	1,5	3,0	2,5	2,1	1,2	1,1	1,8	,3	1,6
Eritemas	N	1	1	3	4	3	5	7	5	2	31
	%	1,0	,7	1,3	2,0	1,3	1,9	2,6	1,8	,6	1,5
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	N	1	0	2	1	8	3	6	6	1	28
	%	1,0	,0	,8	,5	3,4	1,2	2,2	2,1	,3	1,4

(continuación Anexo 4. 43)

Términos de alto nivel RAM (MedDRA)		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Procedimientos de exploración física	N	1	0	1	0	5	6	4	8	3	28
	%	1,0	,0	,4	,0	2,1	2,3	1,5	2,8	,9	1,4
Insuficiencia y deterioro renales	N	1	0	4	3	1	3	7	4	4	27
	%	1,0	,0	1,7	1,5	,4	1,2	2,6	1,4	1,2	1,3
Anemia NCOC	N	1	1	1	4	4	1	7	4	3	26
	%	1,0	,7	,4	2,0	1,7	,4	2,6	1,4	,9	1,3
Colestasis e ictericia	N	2	3	3	5	3	2	1	3	3	25
	%	1,9	2,2	1,3	2,5	1,3	,8	,4	1,1	,9	1,2
Anormalidades de la respiración	N	1	1	4	2	0	4	3	6	4	25
	%	1,0	,7	1,7	1,0	,0	1,5	1,1	2,1	1,2	1,2
Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	N	0	3	5	3	3	3	3	3	1	24
	%	,0	2,2	2,1	1,5	1,3	1,2	1,1	1,1	,3	1,2
Urticarias	N	2	3	3	3	3	1	1	2	4	22
	%	1,9	2,2	1,3	1,5	1,3	,4	,4	,7	1,2	1,1
Síntomas de ansiedad	N	2	2	5	3	2	2	0	4	2	22
	%	1,9	1,5	2,1	1,5	,8	,8	,0	1,4	,6	1,1
Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	N	0	1	0	0	2	3	1	2	11	20
	%	,0	,7	,0	,0	,8	1,2	,4	,7	3,4	1,0
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	N	2	0	1	1	1	5	0	2	8	20
	%	1,9	,0	,4	,5	,4	1,9	,0	,7	2,5	1,0

Anexo 4. 44. Términos preferentes (o reacción adversa *per se*) notificados en sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Terminología MedDRA. (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >1%)

Término preferente RAM (MedDRA)		año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Diarrea	N	13	18	24	22	17	21	25	24	18	182
	%	12,4	13,2	10,2	11,2	7,2	8,1	9,1	8,5	5,6	8,9
Hipoglucemia	N	8	9	9	10	15	28	21	15	27	142
	%	7,6	6,6	3,8	5,1	6,4	10,8	7,7	5,3	8,3	6,9
Dolor abdominal	N	6	12	19	6	6	9	13	5	8	84
	%	5,7	8,8	8,1	3,0	2,5	3,5	4,7	1,8	2,5	4,1
Acidosis láctica	N	0	1	5	12	15	2	10	9	10	64
	%	,0	,7	2,1	6,1	6,4	,8	3,6	3,2	3,1	3,1
Náuseas	N	3	2	15	6	7	6	5	7	4	55
	%	2,9	1,5	6,4	3,0	3,0	2,3	1,8	2,5	1,2	2,7
Hiperglucemia	N	2	1	3	4	16	9	1	8	9	53
	%	1,9	,7	1,3	2,0	6,8	3,5	,4	2,8	2,8	2,6

(continuación Anexo 4. 44)

Término preferente RAM (MedDRA)		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Prurito	N	5	6	9	4	7	7	8	3	1	50
	%	4,8	4,4	3,8	2,0	3,0	2,7	2,9	1,1	,3	2,4
Mareo	N	3	3	9	2	3	9	5	6	6	46
	%	2,9	2,2	3,8	1,0	1,3	3,5	1,8	2,1	1,9	2,2
Vómitos	N	5	2	5	5	4	7	5	4	8	45
	%	4,8	1,5	2,1	2,5	1,7	2,7	1,8	1,4	2,5	2,2
Flatulencia	N	8	9	4	2	5	3	10	3	1	45
	%	7,6	6,6	1,7	1,0	2,1	1,2	3,6	1,1	,3	2,2
Dispepsia	N	5	5	3	5	1	6	4	4	1	34
	%	4,8	3,7	1,3	2,5	,4	2,3	1,5	1,4	,3	1,7
Edema	N	0	0	1	4	2	2	11	7	6	33
	%	,0	,0	,4	2,0	,8	,8	4,0	2,5	1,9	1,6
Cefalea	N	2	2	7	5	5	3	3	5	1	33
	%	1,9	1,5	3,0	2,5	2,1	1,2	1,1	1,8	,3	1,6
Erupción eritematosa	N	1	1	3	4	3	5	7	1	0	25
	%	1,0	,7	1,3	2,0	1,3	1,9	2,6	,4	,0	1,2
Erupción	N	0	2	4	1	6	2	3	4	3	25
	%	,0	1,5	1,7	,5	2,5	,8	1,1	1,4	,9	1,2
Astenia	N	1	3	3	5	2	2	4	4	1	25
	%	1,0	2,2	1,3	2,5	,8	,8	1,5	1,4	,3	1,2
Respuesta terapéutica disminuida	N	1	0	2	1	8	3	5	3	0	23
	%	1,0	,0	,8	,5	3,4	1,2	1,8	1,1	,0	1,1
Malestar general	N	1	2	1	2	6	3	1	2	5	23
	%	1,0	1,5	,4	1,0	2,5	1,2	,4	,7	1,5	1,1
Disnea	N	1	1	4	2	0	4	3	5	3	23
	%	1,0	,7	1,7	1,0	,0	1,5	1,1	1,8	,9	1,1
Urticaria	N	2	3	3	3	3	1	1	2	4	22
	%	1,9	2,2	1,3	1,5	1,3	,4	,4	,7	1,2	1,1
Peso aumentado	N	0	0	1	0	3	4	4	7	3	22
	%	,0	,0	,4	,0	1,3	1,5	1,5	2,5	,9	1,1
Insuficiencia renal aguda	N	1	0	3	1	1	3	6	4	3	22
	%	1,0	,0	1,3	,5	,4	1,2	2,2	1,4	,9	1,1
Anemia	N	1	1	1	3	4	0	5	3	3	21
	%	1,0	,7	,4	1,5	1,7	,0	1,8	1,1	,9	1,0
Enzimas hepáticos aumentados	N	2	0	3	6	3	3	3	0	0	20
	%	1,9	,0	1,3	3,0	1,3	1,2	1,1	,0	,0	1,0
Edema periférico	N	0	1	0	1	3	4	3	5	3	20
	%	,0	,7	,0	,5	1,3	1,5	1,1	1,8	,9	1,0

Anexo 4. 45. Resumen de los niveles de clasificación de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Terminología MedDRA. (Unidad: número de registros, porcentaje de notificación >3%)

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS								
órgano (trastornos)			término de alto nivel RAM			término preferente RAM		
Trastornos gastrointestinales	N	538	Diarrea (excl infecciosa)	N	182	Diarrea	N	182
	%	26,3		%	8,9		%	8,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	N	326	Trastornos hipoglucémicos NCOC	N	146	Hipoglucemia	N	142
	%	15,9		%	7,1		%	6,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	N	226	Síntomatología asociada a náuseas y vómitos	N	108	Dolor abdominal	N	84
	%	11,0		%	5,3		%	4,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	N	212	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	N	94	Acidosis láctica	N	64
	%	10,3		%	4,6		%	3,1
Trastornos del sistema nervioso	N	164	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	N	74			
	%	8,0		%	3,6			
Exploraciones complementarias	N	83	Edema NCOC	N	71			
	%	4,1		%	3,5			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	N	63						
	%	3,1						

Anexo 4. 46. Características de las reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. (Unidad: número de registros)

Características RAMs notificadas			año									
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
duración	días	N	61	63	108	86	83	99	99	108	112	819
		%	82,4	75,0	76,1	77,5	72,2	72,8	80,5	74,0	81,8	76,7
	meses	N	13	21	34	24	29	36	24	38	25	244
		%	17,6	25,0	23,9	21,6	25,2	26,5	19,5	26,0	18,2	22,8
	años	N	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5
		%	,0	,0	,0	,9	2,6	,7	,0	,0	,0	,5
tratamiento de la RAM	desconocido	N	84	97	187	155	177	164	161	133	143	1301
		%	89,4	80,8	87,0	84,2	82,7	79,6	76,3	71,1	73,3	80,0
	higiénico-dietético	N	0	10	0	1	3	6	7	3	2	32
		%	,0	8,3	,0	,5	1,4	2,9	3,3	1,6	1,0	2,0
	farmacológico	N	8	12	20	21	23	35	28	29	38	214
		%	8,5	10,0	9,3	11,4	10,7	17,0	13,3	15,5	19,5	13,2
	quirúrgico (incluido marcapasos)	N	1	1	3	0	3	1	4	4	1	18
		%	1,1	,8	1,4	,0	1,4	,5	1,9	2,1	,5	1,1

(continuación Anexo 4. 46)

tratamiento de la RAM	terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia...)	N	0	0	0	4	6	0	3	8	4	25
		%	,0	,0	,0	2,2	2,8	,0	1,4	4,3	2,1	1,5
	transfusión	N	1	0	0	0	1	0	1	5	0	8
		%	1,1	,0	,0	,0	,5	,0	,5	2,7	,0	,5
	terapia física (diálisis, rehabilitación...)	N	0	0	5	3	1	0	7	5	7	28
		%	,0	,0	2,3	1,6	,5	,0	3,3	2,7	3,6	1,7
desenlace	desconocido	N	7	11	38	19	23	47	33	39	72	289
		%	6,7	8,1	16,1	9,6	9,7	18,1	12,0	13,8	22,2	14,1
	en recuperación / en resolución	N	0	0	0	0	1	0	0	12	13	26
		%	,0	,0	,0	,0	,4	,0	,0	4,3	4,0	1,3
	mortal	N	2	1	3	3	7	4	7	1	12	40
		%	1,9	,7	1,3	1,5	3,0	1,5	2,6	,4	3,7	2,0
	no recuperado / no resuelto	N	7	8	17	17	14	24	28	15	21	151
		%	6,7	5,9	7,2	8,6	5,9	9,3	10,2	5,3	6,5	7,4
	recuperado / resuelto	N	87	116	175	158	191	178	199	203	202	1509
		%	82,9	85,3	74,2	80,2	80,9	68,7	72,6	72,0	62,3	73,6
	recuperado / resuelto con secuelas	N	2	0	3	0	0	6	7	12	4	34
		%	1,9	,0	1,3	,0	,0	2,3	2,6	4,3	1,2	1,7

Anexo 4. 47. Valoración de la causalidad -algoritmo resultado de la evaluación- de fármacos sospechosos notificados en reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD		año										
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
secuencia temporal	compatible	N	83	106	188	166	187	233	256	266	281	1766
		%	91,2	100,0	95,4	91,2	96,9	97,9	96,6	98,2	97,9	96,5
	compatible pero no coherente	N	8	0	7	5	3	2	6	3	4	38
		%	8,8	,0	3,6	2,7	1,6	,8	2,3	1,1	1,4	2,1
	no hay información	N	0	0	2	11	3	3	2	2	2	25
		%	,0	,0	1,0	6,0	1,6	1,3	,8	,7	,7	1,4
	incompatible	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	RAM aparecida por retirada del fármaco	N	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,4	,0	,0	,1

(continuación Anexo 4. 47)

VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
conocimiento previo	RAM bien conocida	N	68	81	146	134	155	183	206	185	191	1349
		%	74,7	76,4	74,1	73,6	80,3	76,9	77,7	68,3	66,6	73,7
	RAM conocida en referencias ocasionales	N	5	2	12	10	10	17	16	19	14	105
		%	5,5	1,9	6,1	5,5	5,2	7,1	6,0	7,0	4,9	5,7
	RAM desconocida	N	18	23	39	37	28	38	43	67	82	375
		%	19,8	21,7	19,8	20,3	14,5	16,0	16,2	24,7	28,6	20,5
existe información en contra de la relación	N	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	%	,0	,0	,0	,5	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,1
efecto de retirada del fármaco	RAM mejora	N	66	74	138	118	141	136	173	156	175	1177
		%	72,5	69,8	70,1	64,8	73,1	57,1	65,3	57,6	61,0	64,3
	RAM no mejora	N	0	0	5	2	2	4	2	8	1	24
		%	,0	,0	2,5	1,1	1,0	1,7	,8	3,0	,3	1,3
	no se retira el fármaco y la RAM no mejora	N	18	8	7	22	10	27	11	25	14	142
		%	19,8	7,5	3,6	12,1	5,2	11,3	4,2	9,2	4,9	7,8
	no se retira el fármaco y la RAM mejora	N	2	4	9	5	1	12	11	15	8	67
		%	2,2	3,8	4,6	2,7	,5	5,0	4,2	5,5	2,8	3,7
	no hay información	N	3	14	28	26	24	50	36	57	68	306
		%	3,3	13,2	14,2	14,3	12,4	21,0	13,6	21,0	23,7	16,7
	RAM mortal o irreversible	N	2	1	10	5	11	8	21	6	20	84
		%	2,2	,9	5,1	2,7	5,7	3,4	7,9	2,2	7,0	4,6
	no se retira el fármaco, RAM mejora por tolerancia	N	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4
		%	,0	,0	,0	2,2	,0	,0	,0	,0	,0	,2
no se retira el fármaco, RAM mejora por su tratamiento	N	0	5	0	0	4	1	11	4	1	26	
	%	,0	4,7	,0	,0	2,1	,4	4,2	1,5	,3	1,4	
efecto de reexposición	positiva: aparece la RAM	N	2	4	9	7	11	14	3	6	5	61
		%	2,2	3,8	4,6	3,8	5,7	5,9	1,1	2,2	1,7	3,3
	negativa: no aparece la RAM	N	0	1	6	5	6	0	2	1	0	21
		%	,0	,9	3,0	2,7	3,1	,0	,8	,4	,0	1,1
	no hay reexposición o información suficiente	N	87	100	171	165	164	215	238	259	264	1663
		%	95,6	94,3	86,8	90,7	85,0	90,3	89,8	95,6	92,0	90,9

(continuación Anexo 4. 47)

VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
efecto de reexposición	RAM mortal o irreversible	N	2	1	10	5	11	8	21	4	18	80	
		%	2,2	,9	5,1	2,7	5,7	3,4	7,9	1,5	6,3	4,4	
	reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica	N	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,4	,0	,1
	reacción previa similar con otro fármaco	N	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	4
		%	,0	,0	,5	,0	,5	,4	,4	,4	,0	,0	,2
existencia de causas alternativas	explicación alternativa más verosímil	N	4	9	9	14	12	7	20	34	32	141	
		%	4,4	8,5	4,6	7,7	6,2	2,9	7,5	12,5	11,1	7,7	
	explicación alternativa igual o menos verosímil	N	19	19	44	50	30	61	52	56	63	394	
		%	20,9	17,9	22,3	27,5	15,5	25,6	19,6	20,7	22,0	21,5	
	no hay información para establecerla	N	23	13	32	34	65	62	63	59	69	420	
		%	25,3	12,3	16,2	18,7	33,7	26,1	23,8	21,8	24,0	23,0	
	hay información suficiente para descartarla	N	45	65	112	84	86	108	130	122	123	875	
		%	49,5	61,3	56,9	46,2	44,6	45,4	49,1	45,0	42,9	47,8	
	algoritmo (resultado de la evaluación)	0 improbable, dudosa o condicional	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
		1-4 posible	N	39	48	96	103	89	128	137	167	185	992
			%	42,9	45,3	48,7	56,6	46,1	53,8	51,7	61,6	64,0	54,1
5-8 probable		N	52	58	101	79	104	110	128	104	104	840	
		%	57,1	54,7	51,3	43,4	53,9	46,2	48,3	38,4	36,0	45,9	
=>9 definida		N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		%	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	

Anexo 4. 48. Valoración de la causalidad -algoritmo resultado de la evaluación- de Antidiabéticos sospechosos notificados en reacciones adversas. Subgrupos farmacológicos, subgrupos químicos y principios activos.

Insulinas		Algoritmo	
		1-4 posible	5-8 probable
Subgrupo terapéutico	A10A	112	100
Subgrupos químicos	A10AB	20	5
	A10AC	14	11
	A10AD	26	28
	A10AE	43	52
	A10AF	8	0
Principios activos	A10AB01	1	4
	A10AB04	6	2
	A10AB05	13	3
	A10AB06	1	0
	A10AC01	14	11
	A10AD01	6	10
	A10AD04	5	4
	A10AD05	15	14
	A10AE01	1	0
	A10AE04	30	27
	A10AE05	12	25
	A10AF01	8	0

AHOs		Algoritmo	
		1-4 posible	5-8 probable
Subgrupo terapéutico	A10B	504	645
Subgrupos químicos	A10BA	191	267
	A10BB	117	144
	A10BD	43	44
	A10BF	27	48
	A10BG	71	75
	A10BH	17	15
	A10BX	38	52
	Principios activos	A10BA02	190
A10BA03		1	2
A10BB01		48	76
A10BB02		2	1
A10BB07		6	2
A10BB08		2	1
A10BB09		18	21
A10BB12		40	43
A10BD03		32	33
A10BD04		5	5
A10BD05		2	2
A10BD07		1	0
A10BD08		3	4
A10BF01		19	30
A10BF02		8	18
A10BG02		44	37
A10BG03		27	38
A10BH01		17	15
A10BX01		0	0
A10BX02		35	47
A10BX03		2	5
A10BX04		1	0

Anexo 4. 49. Cuadro-resumen de variables, registradas en las notificaciones de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos, que presentan valores globales heterogéneos según la Comunidad Autónoma.

CCAA	VARIABLES											
	O	PRO	ATC4	ATC5	ESPE	SOS	FFCA	DTTO	ÓR	TAN	TP	ALG
Andalucía	E	me	B	M	DIA	s	cp	d	gi	di	di	pos
Aragón	E	me	B	M	DIA	s	c	d	gi	di	di	pro
Principado de Asturias	E	me	B	M	DIA	ns	c	d	gi	di	di	pos
Islas Baleares	E	far	B	M	MIC	ns	cp	d	gi	di	di	pro
Canarias	E	me	S	M	DIA	ns	c	d	gi	di	di	pos
Cantabria	E	me	B	M	DIA	s	c	d	gi	di	di	pro
Castilla y León	E	me	S	M	AM	si	c	d	gi	col	di	pos
Castilla-la Mancha	E	me	B	M	DIA	ns	c	d	gi	ren	aci	pos
Cataluña	I	me	B	M	DIA	ns	c	d	met	acmet	alac	pro
Com. Valenciana	E	me	B	M	DIA	s	c	d	gi	hogN	hog	pro
Extremadura	E	far	B	M	DIA	ns	c	d	gi	hogN	hog	pos
Galicia	E	far	S	GB	DAO	s	c	d	met	hogN	hog	pos
Com. Madrid	E	me	B	M	DIA	ns	c	d	gen	hegN	heg	pos
Región de Murcia	E	me	B	M	DIA	ns	cp	m	met	res	dis	pos
Com. Foral Navarra	E	me	B	M	DIA	s	cp	d	gi	di	di	pro
País Vasco	E	me	S	M	DIA	ns	c	d	gi	hogn	hog	pro
La Rioja	E	me	B	M	DIA	s	c	d	sub	fhpep	di	pos

O: ORIGEN [E: extrahospitalario, I: intrahospitalario], PRO: PROFESIONAL [me: médico, far: farmacéutico], ATC4 [B: biguanidas, S: sulfonilureas], ATC5 [M: metformina, GB: glibenclamida], ESPE: ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA [DIA: Dianben 850 gm, AM: Amaril 2 mg, DAO: Daonil 5 mg, MIC: micebrina], SOS: SOSPECHA [s: sospechoso, ns: no sospechoso, si: sospechoso por interacción], FFCA: FORMA FARMACÉUTICA [c: comprimidos, cp: comprimidos recubiertos con película], DTTO: DURACIÓN DEL TRATAMIENTO [d: días, m: meses, a: años], ÓR: ÓRGANO RAM [gi: trastornos gastrointestinales, met: trastornos del metabolismo y la nutrición, gen: trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, sub: piel y tejido subcutáneo], TAN: TÉRMINO DE ALTO NIVEL RAM [di: diarrea, col: colestasis e ictericia, ren: insuficiencia y deterioro renales, acmet: acidosis metabólica (excluyendo acidosis diabética), hogN: trastornos hipoglucémicos NCOC, hegN: enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC, res: anomalías de la respiración, fhpep: análisis de la función hepática], TP: TÉRMINO PREFERENTE RAM [di: diarrea, aci: acidosis, alac: acidosis láctica, hog: hipoglucemia, heg: hiperglucemia, dis: disnea], ALG: ALGORITMO DE VALORACIÓN DE CAUSALIDAD [pos: posible, pro: probable]

ANEXO 5. VALORES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS SOSPECHOSOS DE REACCIÓN ADVERSA.

A10AB01 - INSULINA REGULAR, NORMAL O SOLUBLE (5 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Cataluña	2	40,0
	Comunidad Valenciana	1	20,0
	Comunidad de Madrid	1	20,0
	Pruebas	1	20,0
año	2000	1	20,0
	2004	2	40,0
	2006	1	20,0
	2008	1	20,0
grupos de edad	45 a 54	1	25,0
	55 a 64	1	25,0
	=>75	2	50,0
género	mujer	2	40,0
	hombre	3	60,0
gravedad UE	No grave	3	60,0
	Grave	2	40,0
mortal	no	2	100,0
posición según sospecha	1	3	60,0
	3	2	40,0
tipo de fármaco	especialidad	5	100,0
genérico	marca comercial	5	100,0
sospecha	sospechoso	4	80,0
	sospechoso por interacción	1	20,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	20,0
	5-8 probable	4	80,0
especialidad farmacéutica	ACTRAPID 100UI/ML 1 VIAL 10ML SOL INY	2	40,0
	ACTRAPID 100UI/ML 1 VIAL 10ML SOLUC INY	1	20,0
	ACTRAPID 40UI/ML 1 VIAL 10ML SOLUC INY	1	20,0
	ACTRAPID PENFILL 100UI/ML 5 CART 1.5ML	1	20,0
forma farmacéutica	cartuchos	1	20,0
	vial (líquido)	4	80,0
vía de administración	desconocida	1	20,0
	subcutánea	4	80,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	5	100,0
Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	37,5
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3	37,5
	Trastornos gastrointestinales	1	12,5

A10AB01 - INSULINA REGULAR, NORMAL O SOLUBLE (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	12,5
Término de alto nivel	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	2	25,0
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	12,5
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	12,5
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	12,5
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	12,5
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	12,5
	Urticarias	1	12,5
Término preferente	Erupción	1	12,5
	Hiperglucemia	2	25,0
	Hiperhidrosis	1	12,5
	Hipoglucemia	1	12,5
	Respuesta terapéutica disminuida	1	12,5
	Urticaria	1	12,5
	Vómitos	1	12,5

A10AB04 – INSULINA LISPRO (8 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	3	37,5
	Aragón	1	12,5
	Castilla y León	1	12,5
	Galicia	1	12,5
	País Vasco	1	12,5
	Pruebas	1	12,5
	año	2001	2
2002		1	12,5
2003		1	12,5
2005		2	25,0
2008		2	25,0
grupos de edad	0 a 15	2	28,6
	25 a 34	2	28,6
	55 a 64	2	28,6
	=>75	1	14,3
género	mujer	3	37,5
	hombre	5	62,5
gravedad UE	No grave	6	75,0
	Grave	2	25,0
mortal	no	2	100,0

A10AB04 – INSULINA LISPRO (continuación)		N	%
posición según sospecha	1	5	62,5
	2	2	25,0
	3	1	12,5
tipo de fármaco	especialidad	8	100,0
genérico	marca comercial	8	100,0
sospecha	sospechoso	8	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	6	75,0
	5-8 probable	2	25,0
especialidad farmacéutica	HUMALOG 100U/ML 5 CARTUCHOS 3ML	1	12,5
	HUMALOG 100UI/ML 1 VIAL 10ML SOLUC INY	3	37,5
	HUMALOG BASAL Pen 100 U/ml suspensión inyectable 5	1	12,5
	HUMALOG PEN 100 U/ml, solución inyectable 5	1	12,5
	HUMALOG-HUMAJECT 100U/ML 5 PLUMAS PRECARGADAS 3ML	2	25,0
forma farmacéutica	cartuchos	2	25,0
	plumas precargadas	3	37,5
	vial (líquido)	3	37,5
vía de administración	desconocida	1	12,5
	subcutánea	7	87,5
indicación terapéutica	Alteración del nervio trigémino	1	12,5
	Diabetes mellitus	7	87,5
Órgano	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	8,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	33,3
	Trastornos del sistema inmunológico	1	8,3
	Trastornos del sistema nervioso	1	8,3
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4	33,3
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	8,3
Término de alto nivel	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1	8,3
	Anormalidades de la respiración	1	8,3
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	8,3
	Estados de coma	1	8,3
	Problema en los componentes de un dispositivo médico	1	8,3
	Reacciones en la zona de inyección	1	8,3
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	3	25,0
	Trastornos alérgicos NCOC	1	8,3
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	2	16,7
Término preferente	Cetosis	1	8,3
	Coma diabético	1	8,3
	Disnea	1	8,3

A10AB04 – INSULINA LISPRO (continuación)		N	%
Término preferente	Fallo de dispositivo	1	8,3
	Fármaco ineficaz	1	8,3
	Hiperglucemia	1	8,3
	Hipersensibilidad	1	8,3
	Hipoglucemia	2	16,7
	Reacción en la zona de inyección	1	8,3
	Respuesta terapéutica disminuida	2	16,7

A10AB05 – INSULINA ASPART (16 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	2	12,5
	Canarias	1	6,3
	Castilla y León	1	6,3
	Castilla-la Mancha	2	12,5
	Cataluña	3	18,8
	Comunidad Valenciana	4	25,0
	Extremadura	1	6,3
	Galicia	2	12,5
año	2003	2	12,5
	2005	2	12,5
	2006	2	12,5
	2007	3	18,8
	2008	7	43,8
grupos de edad	0 a 15	1	7,7
	25 a 34	2	15,4
	35 a 44	3	23,1
	45 a 54	2	15,4
	55 a 64	2	15,4
	65 a 74	1	7,7
	=>75	2	15,4
género	mujer	9	60,0
	hombre	6	40,0
gravedad UE	No grave	3	18,8
	Grave	13	81,3
mortal	no	11	84,6
	sí	2	15,4
posición según sospecha	1	10	62,5
	2	6	37,5
tipo de fármaco	especialidad	16	100,0
genérico	marca comercial	16	100,0

A10AB05 – INSULINA ASPART (continuación)		N	%
sospecha	sospechoso	15	93,8
	sospechoso por interacción	1	6,3
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	13	81,3
	5-8 probable	3	18,8
especialidad farmacéutica	NOVO-RAPID 100U/ML 1VIAL 10ML	1	6,3
	NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solución inyectable en una pluma precargada 5	15	93,8
forma farmacéutica	plumas precargadas	15	93,8
	vial (líquido)	1	6,3
vía de administración	desconocida	3	18,8
	intramuscular	1	6,3
	parenteral	1	6,3
	subcutánea	9	56,3
	transplacentaria	2	12,5
indicación terapéutica	Complicación diabética	1	6,7
	Diabetes gestacional	1	6,7
	Diabetes mellitus	9	60,0
	Diabetes mellitus tipo 1	1	6,7
	Diabetes mellitus tipo 2	1	6,7
	Diabetes que complica el embarazo	1	6,7
	Uso de un fármaco para una indicación desconocida	1	6,7
Órgano	Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2	9,1
	Exploraciones complementarias	1	4,5
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	13,6
	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	2	9,1
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	4,5
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9	40,9
	Trastornos del sistema nervioso	2	9,1
	Trastornos psiquiátricos	1	4,5
	Trastornos renales y urinarios	1	4,5
Término de alto nivel (MedDRA)	Abortos espontáneos	1	4,5
	Administración incorrecta de medicación	2	9,1
	Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incl diabetes)	1	4,5
	Anormalidades de la orina	1	4,5
	Complicaciones diabéticas NCOC	1	4,5
	Confusión y desorientación	1	4,5
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	3	13,6
	Estados de coma	1	4,5
	Problema en los componentes de un dispositivo médico	1	4,5

A10AB05 – INSULINA ASPART (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastorno vascular del sistema nervioso central NCOC	1	4,5
	Trastornos congénitos NCOC	1	4,5
	Trastornos del embarazo asociados a la hipertensión	1	4,5
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	5	22,7
	Trastornos musculoesqueléticos del cráneo, congénitos	1	4,5
	Urticarias	1	4,5
Término preferente (MedDRA)	Aborto espontáneo	1	4,5
	Alteración cerebrovascular	1	4,5
	Anomalía congénita	1	4,5
	Baja calidad de la medicación administrada	1	4,5
	Cetoacidosis diabética	1	4,5
	Coma diabético	1	4,5
	Error en el procedimiento de uso de un medicamento	1	4,5
	Estado confusional	1	4,5
	Fallo de dispositivo	1	4,5
	Glucosa elevada en sangre	1	4,5
	Hematuria	1	4,5
	Hiperglucemia	3	13,6
	Hipoglucemia	5	22,7
	Malformación craneal	1	4,5
	Preeclampsia	1	4,5
Urticaria	1	4,5	

A10AB06 – INSULINA GLULISINA (1 registro)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	100,0
año	2008	1	100,0
grupos de edad	55 a 64	1	100,0
género	mujer	1	100,0
gravedad UE	Grave	1	100,0
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	1	100,0
tipo de fármaco	especialidad	1	100,0
genérico	marca comercial	1	100,0
sospecha	sospechoso por interacción	1	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	100,0
especialidad farmacéutica	APIDRA 100U/ML SOLOSTAR 5 PLUMAS 3ML SOL INYECTABLE	1	100,0
forma farmacéutica	plumas precargadas	1	100,0
vía de administración	subcutánea	1	100,0

A10AB06 – INSULINA GLULISINA (continuación)		N	%
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	1	100,0
Órgano	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	50,0
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	50,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Errores de medicación NCOC	1	33,3
	Sobredosis	1	33,3
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	33,3
Término preferente (MedDRA)	Error de medicación	1	33,3
	Hipoglucemia	1	33,3
	Sobredosificación	1	33,3

A10AC01 – INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA) (25 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	4,0
	Aragón	4	16,0
	Principado de Asturias	1	4,0
	Canarias	1	4,0
	Cantabria	1	4,0
	Castilla y León	2	8,0
	Castilla-la Mancha	1	4,0
	Cataluña	3	12,0
	Comunidad Valenciana	1	4,0
	Extremadura	1	4,0
	Galicia	4	16,0
	Comunidad de Madrid	4	16,0
	País Vasco	1	4,0
	año	2000	1
2001		4	16,0
2002		3	12,0
2003		1	4,0
2004		1	4,0
2005		5	20,0
2006		3	12,0
2007		2	8,0
2008		5	20,0
grupos de edad	0 a 15	1	4,8
	16 a 24	1	4,8
	25 a 34	4	19,0
	35 a 44	1	4,8
	45 a 54	2	9,5
	55 a 64	2	9,5

A10AC01 – INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA) (continuación)		N	%
grupos de edad	65 a 74	2	9,5
	=>75	8	38,1
género	mujer	15	65,2
	hombre	8	34,8
gravedad UE	No grave	16	64,0
	Grave	9	36,0
mortal	no	9	100,0
posición según sospecha	1	18	72,0
	2	4	16,0
	4	1	4,0
	6	1	4,0
	7	1	4,0
tipo de fármaco	especialidad	25	100,0
genérico	marca comercial	25	100,0
sospecha	sospechoso	21	84,0
	sospechoso por interacción	4	16,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	14	56,0
	5-8 probable	11	44,0
especialidad farmacéutica	HUMAPLUS NPH 100UI/ML 6 PLUMAS C/CART 3ML	1	4,0
	HUMULINA NPH 100 UI/ml, suspensión inyectable en viales, 1 vial de 10 ml	1	4,0
	HUMULINA NPH 100UI/ML 1 VIAL 10ML SUSP INY	2	8,0
	HUMULINA NPH 40UI/ML VIAL 10ML)	1	4,0
	HUMULINA NPH PEN 100UI/ML 6 PLU PR CAR 3ML	2	8,0
	INSULATARD 100UI/ML 1 VIAL 10ML SUSP INY	4	16,0
	INSULATARD FLEXPEN 100UI/ML 5 PLU PRE 3ML SUS INY	4	16,0
	INSULATARD NPH 100UI/ML suspensión inyectable 1 VIAL 10ML	3	12,0
	INSULATARD NPH NOVOLET 100UI/ML 5 JE PRE 3	6	24,0
	INSULATARD NPH NOVOLET 100UI/ML 5 JE PRE 3 ML	1	4,0
	forma farmacéutica	jeringas precargadas	7
plumas precargadas		7	28,0
suspensión inyectable		1	4,0
vial (líquido)		10	40,0
vía de administración	desconocida	5	20,0
	intramuscular	1	4,0
	oral	1	4,0
	subcutánea	17	68,0
	transplacentaria	1	4,0

A10AC01 – INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA) (continuación)		N	%
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	3	17,6
	Diabetes mellitus	12	70,6
	Diabetes mellitus tipo 1	1	5,9
	Diabetes mellitus tipo 2	1	5,9
Órgano	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	2,9
	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	2,9
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5	14,7
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12	35,3
	Trastornos del sistema inmunológico	2	5,9
	Trastornos del sistema nervioso	2	5,9
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	6	17,6
	Trastornos hepatobiliares	1	2,9
	Trastornos oculares	1	2,9
	Trastornos psiquiátricos	1	2,9
	Trastornos renales y urinarios	1	2,9
	Trastornos vasculares	1	2,9
	Término de alto nivel (MedDRA)	Alergias a alimentos, aditivos, medicamentos y otras sustancias químicas	1
Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio		1	2,6
Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño		1	2,6
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC		1	2,6
Confusión y desorientación		1	2,6
Edema NCOC		1	2,6
Enfermedades exfoliativas		1	2,6
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC		3	7,7
Eritemas		1	2,6
Errores de medicación NCOC		1	2,6
Erupción, sarpullido y exantema NCOC		1	2,6
Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC		1	2,6
Pérdida de memoria (excl demencia)		1	2,6
Pruritus NCOC		3	7,7
Reacciones anafilácticas		1	2,6
Reacciones en la zona de inyección		3	7,7
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas		2	5,1
Signos y síntomas neurológicos NCOC		1	2,6
Síntomas vesicales y uretrales		1	2,6
Trastornos hipoglucémicos NCOC		9	23,1
Trastornos lagrimales		1	2,6
Trastornos musculoesqueléticos de miembros, congénitos		1	2,6

A10AC01 – INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA) (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos vasculares periféricos NCOC	1	2,6
	Urticarias	1	2,6
Término preferente (MedDRA)	Acaloramiento	1	2,6
	Amnesia	1	2,6
	Coordinación anormal	1	2,6
	Desorientación	1	2,6
	Edema de cara	1	2,6
	Error de medicación	1	2,6
	Erupción	1	2,6
	Erupción eritematosa	1	2,6
	Exfoliación de la piel	1	2,6
	Hiperglucemia	3	7,7
	Hipersensibilidad a fármaco	1	2,6
	Hipoglucemia	9	23,1
	Insomnio	1	2,6
	Lagrimo aumentado	1	2,6
	Lesión traumática hepatocelular	1	2,6
	Malformación congénita de la mano	1	2,6
	Mareo	1	2,6
	Prurito	3	7,7
	Reacción anafilactoide	1	2,6
	Reacción en la zona de inyección	3	7,7
	Respuesta terapéutica disminuida	2	5,1
Retención urinaria	1	2,6	
Síncope	1	2,6	
Urticaria	1	2,6	

A10AD01 – INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA (16 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	3	18,8
	Aragón	1	6,3
	Principado de Asturias	1	6,3
	Canarias	2	12,5
	Cantabria	1	6,3
	Cataluña	1	6,3
	Extremadura	1	6,3
	Comunidad de Madrid	4	25,0
	Comunidad Foral de Navarra	2	12,5
año	2000	2	12,5
	2001	2	12,5
	2002	3	18,8

A10AD01 – INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA (continuación)		N	%
año	2003	1	6,3
	2004	4	25,0
	2005	1	6,3
	2006	2	12,5
	2008	1	6,3
grupos de edad	25 a 34	1	7,1
	35 a 44	1	7,1
	45 a 54	3	21,4
	55 a 64	2	14,3
	65 a 74	5	35,7
	=>75	2	14,3
género	mujer	6	40,0
	hombre	9	60,0
gravedad UE	No grave	10	62,5
	Grave	6	37,5
mortal	no	6	100,0
posición según sospecha	1	13	81,3
	2	3	18,8
tipo de fármaco	especialidad	16	100,0
genérico	marca comercial	16	100,0
sospecha	sospechoso	14	87,5
	sospechoso por interacción	2	12,5
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	6	37,5
	5-8 probable	10	62,5
especialidad farmacéutica	HUMAPLUS 30:70 100UI/ML 6 PLUMAS C/CAR 3ML	1	6,3
	HUMULINA 30:70 100UI/ML 1 VIAL 10ML SUSP I	2	12,5
	MIXTARD 10 NOVOLET 100UI/ML 5 JER PRECG 3M	2	12,5
	MIXTARD 20 NOVOLET 100UI/ML 5 JER PRECG 3M	3	18,8
	MIXTARD 20 PENFILL 100UI/ML 5 CART 1.5ML	1	6,3
	MIXTARD 30 INNOLET 100UI/ML 5 PLU PREC 3ML SUS INY	3	18,8
	MIXTARD 30 NOVOLET 100UI/ML 5 JER PRECG 3M	2	12,5
	MIXTARD 30 NOVOLET 100UI/ML 5 PLU PRE 3ML SUS INY	1	6,3
	MIXTARD 30/70 100UI/ML 1 VIAL 10ML SUSP IN	1	6,3
forma farmacéutica	cartuchos	1	6,3
	jeringas precargadas	7	43,8
	plumas precargadas	5	31,3
	vial (líquido)	3	18,8

A10AD01 – INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA (continuación)		N	%
vía de administración	desconocida	4	25,0
	subcutánea	12	75,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	14	100,0
Órgano	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	3,2
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10	32,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6	19,4
	Trastornos del sistema inmunológico	1	3,2
	Trastornos del sistema nervioso	2	6,5
	Trastornos gastrointestinales	4	12,9
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	6	19,4
	Trastornos vasculares	1	3,2
Término de alto nivel (MedDRA)	Diarrea (excl infecciosa)	1	2,7
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	1	2,7
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	1	2,7
	Edema NCOC	2	5,4
	Enfermedades ampollosas	1	2,7
	Enfermedades papuloescamosas	1	2,7
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	5	13,5
	Eritemas	2	5,4
	Errores de medicación NCOC	1	2,7
	Infecciones de dermis profunda y tejido subcutáneo	1	2,7
	Pruritus NCOC	4	10,8
	Reacciones en la zona de aplicación o instilación	1	2,7
	Reacciones en la zona de inyección	2	5,4
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	1	2,7
	Síntomas y signos generales NCOC	1	2,7
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	2,7
	Temblor (excl congénito)	1	2,7
	Trastornos alérgicos NCOC	1	2,7
	Trastornos asténicos	1	2,7
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	2	5,4
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	2,7
	Trastornos vasculares de localización específica NCOC	1	2,7
Urticarias	4	10,8	
Término preferente (MedDRA)	Dermatitis bullosa	1	2,7
	Diarrea	1	2,7
	Dolor abdominal	1	2,7

A10AD01 – INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Edema de cara	2	5,4
	Edema de la boca	1	2,7
	Empeoramiento de la enfermedad	1	2,7
	Eritema nudoso	1	2,7
	Error de medicación	1	2,7
	Erupción eritematosa	2	5,4
	Hiperglucemia	5	13,5
	Hiperhidrosis	2	5,4
	Hipersensibilidad	1	2,7
	Hipoglucemia	1	2,7
	Inflamación de la zona de inyección	1	2,7
	Liquen plano	1	2,7
	Malestar general	1	2,7
	Mareo	1	2,7
	Palidez	1	2,7
	Prurito	4	10,8
	Reacción en el zona de aplicación	1	2,7
	Reacción en la zona de inyección	1	2,7
	Temblor	1	2,7
	Urticaria	4	10,8
Vómitos	1	2,7	

A10AD04 – INSULINA LISPRO + INSULINA LISPRO PROTAMINA (9 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Aragón	1	11,1
	Castilla-la Mancha	2	22,2
	Cataluña	1	11,1
	Comunidad Valenciana	1	11,1
	Galicia	1	11,1
	Comunidad de Madrid	2	22,2
	Pruebas	1	11,1
	año	2001	3
	2002	1	11,1
	2006	1	11,1
	2007	2	22,2
	2008	2	22,2
grupos de edad	0 a 15	1	12,5
	25 a 34	1	12,5
	55 a 64	2	25,0
	65 a 74	2	25,0
	=>75	2	25,0

A10AD04 – INSULINA LISPRO + INSULINA LISPRO PROTAMINA (continuación)		N	%
género	mujer	4	50,0
	hombre	4	50,0
gravedad UE	No grave	4	44,4
	Grave	5	55,6
mortal	no	4	80,0
	sí	1	20,0
posición según sospecha	1	7	77,8
	2	1	11,1
	3	1	11,1
tipo de fármaco	especialidad	9	100,0
genérico	marca comercial	9	100,0
sospecha	sospechoso	9	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	5	55,6
	5-8 probable	4	44,4
especialidad farmacéutica	HUMALOG MIX25 100UI/ML PEN 5 PLUM PREC CAR	2	22,2
	HUMALOG Mix25 Pen 100 U/ml suspensión inyectable 5	4	44,4
	HUMALOG MIX50 100UI/ML PEN 5 PLUM PREC CAR	2	22,2
	HUMALOG Mix50 Pen 100 U/ml suspensión inyectable 5	1	11,1
forma farmacéutica	cartuchos	5	55,6
	plumas precargadas	4	44,4
vía de administración	subcutánea	8	88,9
	transplacentaria	1	11,1
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	7	87,5
	Diabetes mellitus tipo 1	1	12,5
Órgano	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	6,3
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	12,5
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	25,0
	Trastornos del oído y del laberinto	1	6,3
	Trastornos del sistema inmunológico	1	6,3
	Trastornos del sistema nervioso	1	6,3
	Trastornos gastrointestinales	1	6,3
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2	12,5
	Trastornos renales y urinarios	1	6,3
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	12,5
Término de alto nivel (MedDRA)	Anormalidades de la orina	1	5,9
	Anormalidades de la respiración	1	5,9
	Broncoespasmo y obstrucción	1	5,9

A10AD04 – INSULINA LISPRO + INSULINA LISPRO PROTAMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Cefaleas NCOC	1	5,9
	Edema NCOC	1	5,9
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	5,9
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	5,9
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	5,9
	Síntomas y signos del oído interno	1	5,9
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	5,9
	Temblor (excl congénito)	1	5,9
	Trastornos alérgicos NCOC	1	5,9
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	3	17,6
	Trastornos musculoesqueléticos del cráneo, congénitos	1	5,9
	Urticarias	1	5,9
Término preferente (MedDRA)	Broncoespamo	1	5,6
	Cefalea	1	5,6
	Disnea	1	5,6
	Edema periférico	1	5,6
	Erupción	1	5,6
	Hematuria	1	5,6
	Hiperglucemia	1	5,6
	Hipersensibilidad	1	5,6
	Hipoglucemia	3	16,7
	Malformación craneal	1	5,6
	Náuseas	1	5,6
	Respuesta terapéutica disminuida	1	5,6
	Temblor	1	5,6
	Urticaria	1	5,6
	Vértigo	1	5,6
	Vómitos	1	5,6

A10AD05 – INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA (29 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	5	17,2
	Aragón	2	6,9
	Canarias	1	3,4
	Cantabria	1	3,4
	Castilla y León	2	6,9
	Castilla-la Mancha	2	6,9
	Cataluña	3	10,3
	Comunidad Valenciana	4	13,8

A10AD05 – INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Galicia	4	13,8
	Comunidad de Madrid	2	6,9
	Comunidad Foral de Navarra	1	3,4
	País Vasco	2	6,9
año	2003	3	10,3
	2004	8	27,6
	2005	7	24,1
	2006	1	3,4
	2007	5	17,2
	2008	5	17,2
grupos de edad	16 a 24	1	3,6
	35 a 44	1	3,6
	45 a 54	6	21,4
	55 a 64	6	21,4
	65 a 74	8	28,6
	=>75	6	21,4
género	mujer	16	57,1
	hombre	12	42,9
gravedad UE	No grave	15	51,7
	Grave	14	48,3
mortal	no	14	100,0
posición según sospecha	1	25	86,2
	2	2	6,9
	3	2	6,9
tipo de fármaco	especialidad	29	100,0
genérico	marca comercial	29	100,0
sospecha	sospechoso	25	86,2
	sospechoso por interacción	4	13,8
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	15	51,7
	5-8 probable	14	48,3
especialidad farmacéutica	NOVOMIX 30 Flexpen 100 U/ml, suspensión inyectable en una pluma precargada 5	29	100,0
forma farmacéutica	plumas precargadas	29	100,0
vía de administración	desconocida	5	17,2
	intramuscular	1	3,4
	parenteral	1	3,4
	subcutánea	22	75,9
indicación terapéutica	Complicación diabética	2	8,0
	Diabetes mellitus	18	72,0

A10AD05 – INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA (continuación)		N	%	
indicación terapéutica	Diabetes mellitus tipo 1	2	8,0	
	Diabetes mellitus tipo 2	3	12,0	
Órgano	Exploraciones complementarias	1	2,4	
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	4,9	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5	12,2	
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	13	31,7	
	Trastornos del sistema inmunológico	3	7,3	
	Trastornos del sistema nervioso	4	9,8	
	Trastornos gastrointestinales	1	2,4	
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	22,0	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	4,9	
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	2,4	
	Término de alto nivel (MedDRA)	Administración incorrecta de medicación	1	2,2
		Alergias a alimentos, aditivos, medicamentos y otras sustancias químicas	1	2,2
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC		1	2,2	
Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incl diabetes)		1	2,2	
Angioedemas		1	2,2	
Anormalidades de la respiración		1	2,2	
Artropatías NCOC		1	2,2	
Cefaleas NCOC		1	2,2	
Diabetes mellitus (incl subtipos)		1	2,2	
Dolores musculares		1	2,2	
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC		9	20,0	
Eritemas		1	2,2	
Errores de medicación NCOC		1	2,2	
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares		1	2,2	
Problema en los componentes de un dispositivo médico		1	2,2	
Pruritus NCOC		3	6,7	
Reacciones en la zona de inyección		3	6,7	
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas		5	11,1	
Signos y síntomas neurológicos NCOC		1	2,2	
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos		1	2,2	
Trastornos alérgicos NCOC		2	4,4	
Trastornos asténicos		1	2,2	

A10AD05 – INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos hipoglucémicos NCOC	4	8,9
	Urticarias	2	4,4
Término preferente (MedDRA)	Angioedema	1	2,2
	Artritis	1	2,2
	Astenia	1	2,2
	Baja calidad de la medicación administrada	1	2,2
	Cefalea	1	2,2
	Diabetes mellitus	1	2,2
	Disnea	1	2,2
	Error de medicación	1	2,2
	Erupción eritematosa	1	2,2
	Fallo de dispositivo	1	2,2
	Fármaco ineficaz	1	2,2
	Glucosa elevada en sangre	1	2,2
	Hiperglucemia	9	19,6
	Hipersensibilidad	2	4,3
	Hipersensibilidad a fármaco	1	2,2
	Hipoglucemia	3	6,5
	Hipoglucemia no conocida	1	2,2
	Infarto cerebral	1	2,2
	Inflamación de la zona de inyección	1	2,2
	Mareo	1	2,2
	Masa en la zona de inyección	1	2,2
	Mialgia	1	2,2
	Náuseas	1	2,2
	Prurito	3	6,5
Reacción en la zona de inyección	2	4,3	
Respuesta terapéutica disminuida	4	8,7	
Síncope	1	2,2	
Urticaria	2	4,3	

A10AE01 – INSULINA ZINC 90% (1 registro)		N	%
Comunidad Autónoma	Cataluña	1	100,0
año	2000	1	100,0
grupos de edad	45 a 54	1	100,0
género	hombre	1	100,0
gravedad UE	No grave	1	100,0
posición según sospecha	1	1	100,0
tipo de fármaco	especialidad	1	100,0

A10AE01 – INSULINA ZINC 90% (continuación)		N	%
genérico	marca comercial	1	100,0
sospecha	sospechoso	1	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	100,0
especialidad farmacéutica	ULTRATARD 40UI/ML 1 VIAL 10ML SUSP INY	1	100,0
forma farmacéutica	vial (líquido)	1	100,0
vía de administración	subcutánea	1	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	1	100,0
Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	100,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	100,0
Término preferente (MedDRA)	Respuesta terapéutica disminuida	1	100,0

A10AE04 - INSULINA GLARGINA (57 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	8	14,0
	Aragón	2	3,5
	Principado de Asturias	1	1,8
	Islas Baleares	1	1,8
	Canarias	1	1,8
	Cantabria	1	1,8
	Castilla y León	2	3,5
	Cataluña	5	8,8
	Comunidad Valenciana	7	12,3
	Extremadura	3	5,3
	Galicia	8	14,0
	Comunidad de Madrid	7	12,3
	Región de Murcia	7	12,3
	País Vasco	2	3,5
	La Rioja	2	3,5
año	2004	19	33,3
	2005	10	17,5
	2006	8	14,0
	2007	9	15,8
	2008	11	19,3
grupos de edad	0 a 15	6	12,8
	16 a 24	1	2,1
	25 a 34	6	12,8
	35 a 44	5	10,6
	45 a 54	3	6,4
	55 a 64	9	19,1

A10AE04 - INSULINA GLARGINA (continuación)		N	%
grupos de edad	65 a 74	8	17,0
	=>75	9	19,1
género	mujer	24	45,3
	hombre	29	54,7
gravedad UE	No grave	22	38,6
	Grave	35	61,4
mortal	no	34	97,1
	sí	1	2,9
posición según sospecha	1	46	80,7
	2	9	15,8
	4	1	1,8
	6	1	1,8
tipo de fármaco	especialidad	56	98,2
	principio activo	1	1,8
genérico	marca comercial	56	100,0
sospecha	sospechoso	53	93,0
	sospechoso por interacción	4	7,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	30	52,6
	5-8 probable	27	47,4
especialidad farmacéutica	LANTUS 100U/ML SOLOSTAR 5 PLUMAS 3ML SOL INYECTABLE	2	3,6
	LANTUS 100UI/ML 1 VIAL 10ML	10	17,9
	LANTUS 100UI/ML 1 VIAL 5ML	1	1,8
	LANTUS 100UI/ML 10 CARTUCHOS 3ML	1	1,8
	LANTUS 100UI/ML 4 CARTUCHOS 3ML	1	1,8
	LANTUS 100UI/ML 5 CART 3ML OPTICLIK SOL IN	2	3,6
	LANTUS 100UI/ML 5 CARTUCHOS 3ML	6	10,7
	LANTUS 100UI/ML OPTISET 10 PLUMAS PRECARG	6	10,7
	LANTUS 100UI/ML OPTISET 3 PLUMAS PRECARG D	4	7,1
	LANTUS 100UI/ML OPTISET 5 PLUMAS PRECARG D	23	41,1
forma farmacéutica	cartuchos	10	17,9
	plumas precargadas	35	62,5
	vial (líquido)	11	19,6
vía de administración	desconocida	11	19,3
	intramuscular	1	1,8
	intravenosa no especificada	1	1,8
	subcutánea	42	73,7
	transplacentaria	2	3,5

A10AE04 - INSULINA GLARGINA (continuación)		N	%
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	2	3,9
	Diabetes mellitus	43	84,3
	Diabetes mellitus tipo 1	3	5,9
	Diabetes mellitus tipo 2	3	5,9
Órgano	Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1	1,2
	Exploraciones complementarias	2	2,4
	Infecciones e infestaciones	1	1,2
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	1,2
	Trastornos cardíacos	3	3,6
	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	2	2,4
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	7	8,3
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	2,4
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	30	35,7
	Trastornos del oído y del laberinto	1	1,2
	Trastornos del sistema inmunológico	1	1,2
	Trastornos del sistema nervioso	3	3,6
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	19	22,6
	Trastornos hepatobiliares	2	2,4
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	1,2
	Trastornos oculares	2	2,4
	Trastornos psiquiátricos	3	3,6
	Trastornos renales y urinarios	1	1,2
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,2
	Trastornos vasculares	1	1,2
Término de alto nivel (MedDRA)	Aborto no especificado como inducido o espontáneo	1	1,2
	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1	1,2
	Alergias a alimentos, aditivos, medicamentos y otras sustancias químicas	1	1,2
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	1	1,2
	Alteraciones vasculíticas NCOC	1	1,2
	Análisis de monitorización de fármacos	2	2,4
	Angioedemas	2	2,4
	Comportamiento suicida o autolesivo	1	1,2
	Confusión y desorientación	1	1,2
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	2	2,4
	Edemas pulmonares	1	1,2
	Enfermedad de Hodgkin NCOC	1	1,2
	Enfermedades ampollasas	1	1,2

A10AE04 - INSULINA GLARGINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	14	16,5
	Eritemas	2	2,4
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	1,2
	Estados de coma	2	2,4
	Hallazgos mucosos anormales	1	1,2
	Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	1	1,2
	Infecciones NCOC	1	1,2
	Insuficiencia cardiaca NCOC	2	2,4
	Insuficiencia y deterioro renales	1	1,2
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	2	2,4
	Leucopenias NCOC	1	1,2
	Miopatías	1	1,2
	Neutropenias	1	1,2
	Pruritus NCOC	1	1,2
	Reacciones en la zona de inyección	6	7,1
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	7	8,2
	Síntomas de ansiedad	1	1,2
	Síntomas y signos del oído interno	1	1,2
	Síntomas y signos generales NCOC	2	2,4
	Trastornos asténicos	3	3,5
	Trastornos cerebrales congénitos	2	2,4
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	1,2
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	13	15,3
Trastornos visuales NCOC	2	2,4	
Término preferente (MedDRA)	Aborto	1	1,2
	Absceso en el lugar de aplicación	1	1,2
	Alteración renal	1	1,2
	Alteración visual	1	1,2
	Anencefalia	1	1,2
	Angioedema	2	2,4
	Ansiedad	1	1,2
	Atrofia en la zona de inyección	1	1,2
	Cetosis	1	1,2
	Coma diabético	2	2,4
	Dermatitis bullosa	1	1,2
	Diabetes mellitus	2	2,4
	Dolor en la zona de inyección	2	2,4
	Edema pulmonar	1	1,2
	Empeoramiento de la enfermedad	2	2,4

A10AE04 - INSULINA GLARGINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Enanema	1	1,2
	Enfermedad de Hodgkin	1	1,2
	Erupción	1	1,2
	Erupción eritematosa	2	2,4
	Estado confusional	1	1,2
	Fatiga	2	2,4
	Hepatitis	2	2,4
	Hiperglucemia	14	16,5
	Hiperhidrosis	1	1,2
	Hipersensibilidad a fármaco	1	1,2
	Hipoglucemia	11	12,9
	Ictus isquémico	1	1,2
	Insuficiencia cardiaca	2	2,4
	Intento de suicidio	1	1,2
	Lesión cerebral congénita	1	1,2
	Leucopenia	1	1,2
	Malestar general	1	1,2
	Neutropenia	1	1,2
	Presencia de anticuerpos a un fármaco específico	2	2,4
	Prurito	1	1,2
	Rabdomiolisis	1	1,2
	Reacción en la zona de inyección	3	3,5
	Respuesta terapéutica disminuida	7	8,2
	Shock hipoglucémico	2	2,4
	Síndrome coronario agudo	1	1,2
	Vasculitides	1	1,2
Vértigo	1	1,2	
Visión borrosa	1	1,2	

A10AE05 – INSULINA DETEMIR (37 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	2,7
	Principado de Asturias	1	2,7
	Canarias	2	5,4
	Cantabria	1	2,7
	Castilla y León	2	5,4
	Castilla-la Mancha	2	5,4
	Cataluña	12	32,4
	Comunidad Valenciana	4	10,8
	Comunidad de Madrid	6	16,2

A10AE05 – INSULINA DETEMIR (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Comunidad Foral de Navarra	2	5,4
	País Vasco	4	10,8
año	2005	8	21,6
	2006	15	40,5
	2007	6	16,2
	2008	8	21,6
grupos de edad	0 a 15	4	12,1
	16 a 24	4	12,1
	25 a 34	2	6,1
	35 a 44	4	12,1
	45 a 54	6	18,2
	55 a 64	2	6,1
	65 a 74	4	12,1
	=>75	7	21,2
género	mujer	26	72,2
	hombre	10	27,8
gravedad UE	No grave	20	54,1
	Grave	17	45,9
mortal	no	16	94,1
	sí	1	5,9
posición según sospecha	1	36	97,3
	2	1	2,7
tipo de fármaco	especialidad	37	100,0
genérico	marca comercial	37	100,0
sospecha	sospechoso	37	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	12	32,4
	5-8 probable	25	67,6
especialidad farmacéutica	LEVEMIR 100U/ML 5 PLUMAS PREC 3ML (FLEXPEN)	35	94,6
	LEVEMIR 100U/ML 5 PLUMAS PREC 3ML (INNOLET)	2	5,4
forma farmacéutica	plumas precargadas	37	100,0
vía de administración	desconocida	3	8,1
	INTRAUTERINA	1	2,7
	parenteral	1	2,7
	subcutánea	31	83,8
	transplacentaria	1	2,7
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	1	2,9
	Complicación diabética	1	2,9
	Diabetes gestacional	2	5,7
	Diabetes mellitus	25	71,4

A10AE05 – INSULINA DETEMIR (continuación)		N	%
indicación terapéutica	Diabetes mellitus tipo 1	3	8,6
	Diabetes mellitus tipo 2	2	5,7
	Diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina	1	2,9
Órgano	Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2	4,0
	Infecciones e infestaciones	2	4,0
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	4,0
	Trastornos cardiacos	1	2,0
	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	3	6,0
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	12	24,0
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	8,0
	Trastornos del sistema inmunológico	2	4,0
	Trastornos del sistema nervioso	1	2,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	19	38,0
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	2,0
	Trastornos vasculares	1	2,0
	Término de alto nivel (MedDRA)	Abortos espontáneos	1
Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)		1	1,8
Administración incorrecta de medicación		1	1,8
Alteraciones congénitas de la piel y tejido subcutáneo NCOC		1	1,8
Cefaleas NCOC		1	1,8
Complicaciones diabéticas NCOC		1	1,8
Dolor y molestias NCOC		1	1,8
Edema NCOC		3	5,5
Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC		1	1,8
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC		1	1,8
Eritemas		6	10,9
Erupción, sarpullido y exantema NCOC		2	3,6
Hipertensiones pulmonares		1	1,8
Infecciones bacterianas NCOC		2	3,6
Lipodistrofias		2	3,6
Pruritus NCOC		4	7,3
Reacciones anafilácticas		2	3,6
Reacciones en la zona de inyección		16	29,1
Sobredosis		1	1,8
Trastornos del embarazo asociados a la hipertensión		1	1,8
Trastornos endocrinos congénitos NCOC		1	1,8
Trastornos hipoglucémicos NCOC		1	1,8
Trastornos musculoesqueléticos del cráneo, congénitos		1	1,8

A10AE05 – INSULINA DETEMIR (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos vasculares periféricos NCOC	1	1,8
	Urticarias	1	1,8
	Valvulopatía tricúspide	1	1,8
Término preferente (MedDRA)	Aborto espontáneo	1	1,7
	Cefalea	1	1,7
	Celulitis	2	3,4
	Cetoacidosis	1	1,7
	Cetoacidosis diabética	1	1,7
	Dolor	1	1,7
	Dolor en la zona de inyección	1	1,7
	Edema	3	5,2
	Edema de la zona de inyección	2	3,4
	Eritema	1	1,7
	Eritema en la zona de inyección	1	1,7
	Error en el procedimiento de uso de un medicamento	1	1,7
	Erupción	1	1,7
	Erupción eritematosa	5	8,6
	Erupción maculopapular	1	1,7
	Fetopatía diabética	1	1,7
	Hiperglucemia	1	1,7
	Hipertensión pulmonar	1	1,7
	Hipoglucemia	1	1,7
	Induración de la zona de inyección	1	1,7
	Inflamación de la zona de inyección	3	5,2
	Insuficiencia de la válvula tricúspide	1	1,7
	Lipodistrofia adquirida	2	3,4
	Lipodistrofia congénita generalizada	1	1,7
	Malformación craneal	1	1,7
	Preeclampsia	1	1,7
	Prurito	4	6,9
	Prurito en la zona de inyección	1	1,7
	Reacción anafiláctica	2	3,4
	Reacción cutánea	1	1,7
	Reacción en la zona de inyección	9	15,5
	Rubefacción	1	1,7
	Sobredosis accidental	1	1,7
Urticaria	1	1,7	
Urticaria en la zona de inyección	1	1,7	

A10AF01 – INSULINA HUMANA POR INHALACIÓN (8 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	2	25,0
	Principado de Asturias	1	12,5
	Cantabria	1	12,5
	Castilla-la Mancha	1	12,5
	Galicia	2	25,0
	País Vasco	1	12,5
año	2007	8	100,0
grupos de edad	16 a 24	1	12,5
	25 a 34	2	25,0
	35 a 44	2	25,0
	45 a 54	1	12,5
	55 a 64	1	12,5
	65 a 74	1	12,5
género	mujer	8	100,0
gravedad UE	No grave	1	12,5
	Grave	7	87,5
mortal	no	7	100,0
posición según sospecha	1	8	100,0
tipo de fármaco	especialidad	8	100,0
genérico	marca comercial	8	100,0
sospecha	sospechoso	8	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	8	100,0
especialidad farmacéutica	EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis 270	2	25,0
	EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis 90	3	37,5
	EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis 90	3	37,5
forma farmacéutica	polvo para inhalación	8	100,0
vía de administración	nasal	2	25,0
	respiratoria (inhalación)	6	75,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	5	71,4
	Diabetes mellitus tipo 1	2	28,6
Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	10,0
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	40,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3	30,0
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	20,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Anormalidades de la respiración	1	7,7
	Broncoespasmo y obstrucción	1	7,7
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	2	15,4

A10AF01 – INSULINA HUMANA POR INHALACIÓN (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	3	23,1
	Eritemas	1	7,7
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	3	23,1
	Tos y síntomas asociados	1	7,7
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	7,7
Término preferente (MedDRA)	Broncoespasmo	1	7,7
	Control inadecuado de la diabetes mellitus	2	15,4
	Disnea	1	7,7
	Efecto farmacológico aumentado	1	7,7
	Efecto farmacológico disminuido	1	7,7
	Eritema	1	7,7
	Hiperglucemia	3	23,1
	Hipoglucemia	1	7,7
	Respuesta terapéutica disminuida	1	7,7
	Tos	1	7,7

A10BA02 – METFORMINA (455 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	76	16,7
	Aragón	47	10,3
	Principado de Asturias	22	4,8
	Islas Baleares	19	4,2
	Canarias	12	2,6
	Cantabria	8	1,8
	Castilla y León	22	4,8
	Castilla-la Mancha	15	3,3
	Cataluña	84	18,5
	Comunidad Valenciana	18	4,0
	Extremadura	14	3,1
	Galicia	26	5,7
	Comunidad de Madrid	36	7,9
	Región de Murcia	6	1,3
	Comunidad Foral de Navarra	18	4,0
	País Vasco	26	5,7
	La Rioja	5	1,1
	Pruebas	1	,2
	año	2000	15
2001		18	4,0
2002		49	10,8
2003		54	11,9

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
	2004	57	12,5
	2005	56	12,3
	2006	76	16,7
	2007	62	13,6
	2008	68	14,9
grupos de edad	0 a 15	1	,2
	16 a 24	2	,5
	25 a 34	2	,5
	35 a 44	15	3,4
	45 a 54	49	11,2
	55 a 64	119	27,2
	65 a 74	149	34,0
	=>75	101	23,1
género	mujer	268	59,7
	hombre	181	40,3
gravedad UE	No grave	318	69,9
	Grave	137	30,1
mortal	no	116	84,7
	sí	21	15,3
posición según sospecha	1	389	85,5
	2	42	9,2
	3	11	2,4
	4	6	1,3
	5	6	1,3
	7	1	,2
tipo de fármaco	especialidad	326	71,6
	principio activo	129	28,4
genérico	genérico	71	21,8
	marca comercial	255	78,2
sospecha	sospechoso	415	91,2
	sospechoso por interacción	40	8,8
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	190	41,8
	5-8 probable	265	58,2
especialidad farmacéutica	DIANBEN 500 mg polvo para solución oral en sobres , 30 sobres	1	,3
	DIANBEN 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	49	15,0
	DIANBEN 850 mg, comprimidos con cubierta pelicular, 50 comprimidos	205	62,9
	METFORMINA BEXAL 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	3	,9
	METFORMINA CINFA 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	3	,9

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
especialidad farmacéutica	METFORMINA GEMINIS 850MG 50 COMPRIM CUB PELIC EFG	21	6,4
	METFORMINA GENERIX 850 mg comprimidos con cubierta pelicular 50	2	,6
	METFORMINA GENKERN 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	3	,9
	METFORMINA KERN 850 mg comprimidos- 50 comprimidos recubiertos con película	3	,9
	METFORMINA KERN PHARMA 850 mg comprimidos recubiertos con película, 50 comprimidos	3	,9
	METFORMINA PLACASOD 850 mg comprimidos recubiertos con película , 50 comprimidos	1	,3
	METFORMINA SANDOZ 850 mg comprimidos con cubierta pelicular , 50 comprimidos	3	,9
	METFORMINA SANDOZ 850 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR, 50 comprimidos	24	7,4
	METFORMINA SANDOZ 850 mg comprimidos recubiertos con película , 50 comprimidos	5	1,5
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	325	99,7
	polvo para solución oral	1	,3
vía de administración	desconocida	13	2,9
	oftálmica	1	,2
	oral	440	96,7
	transplacentaria	1	,2
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	2	,5
	Coma diabético	1	,2
	Complicación diabética	1	,2
	Déficit de lipoproteínas	1	,2
	Diabetes mellitus	309	75,4
	Diabetes mellitus tipo 1	1	,2
	Diabetes mellitus tipo 2	75	18,3
	Hiperglucemia	9	2,2
	Hipoglucemia	1	,2
	Obesidad	2	,5
	Ovarios poliquísticos	2	,5
	Prueba hemática anormal	4	1,0
	Trastorno vascular diabético	1	,2
Vejiga urinaria hipotónica	1	,2	
Órgano	Circunstancias sociales	2	,3
	Exploraciones complementarias	9	1,5
	Infecciones e infestaciones	1	,2
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	,5
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	,2
	Trastornos cardiacos	10	1,6

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	,2
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	43	7,0
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	9	1,5
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	8	1,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	126	20,6
	Trastornos del oído y del laberinto	1	,2
	Trastornos del sistema inmunológico	2	,3
	Trastornos del sistema nervioso	50	8,2
	Trastornos gastrointestinales	234	38,2
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	34	5,6
	Trastornos hepatobiliares	11	1,8
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	12	2,0
	Trastornos oculares	2	,3
	Trastornos psiquiátricos	16	2,6
	Trastornos renales y urinarios	24	3,9
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	1,6
	Trastornos vasculares	3	,5
Término de alto nivel (MedDRA)	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	68	9,4
	Agrandamiento de las glándulas salivales	1	,1
	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	1	,1
	Alteraciones de la percepción	1	,1
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	3	,4
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	5	,7
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	2	,3
	Análisis de la coagulación y del sangrado	1	,1
	Análisis de la función hepática	3	,4
	Análisis de monitorización de fármacos	1	,1
	Anemia NCOC	4	,6
	Anemias carenciales	2	,3
	Anomalías sensitivas NCOC	11	1,5
	Anormalidades de la respiración	3	,4
	Anormalidades del habla y del lenguaje	1	,1
	Arritmias ventriculares y parada cardíaca	1	,1
	Aspectos sociales	2	,3
	Cefaleas NCOC	11	1,5
	Coagulopatías	1	,1
	Colestasis e ictericia	6	,8
Colitis (excl infecciosa)	1	,1	
Confusión y desorientación	5	,7	

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Deficiencias nutricionales generales NCOC	1	,1
	Déficit de vitaminas hidrosolubles	2	,3
	Déficit de vitaminas NCOC	1	,1
	Dermatitis y eczema	2	,3
	Desequilibrio iónico del potasio	2	,3
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	1	,1
	Diarrea (excl infecciosa)	135	18,6
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	54	7,5
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2	,3
	Dolor y molestias NCOC	4	,6
	Dolores musculares	4	,6
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	1	,1
	Edema NCOC	3	,4
	Enfermedades ampollosas	1	,1
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	1	,1
	Enfermedades inflamatorias e inmunológicas del tracto respiratorio bajo	1	,1
	Enfermedades por fotosensibilidad	1	,1
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	4	,6
	Envenenamiento y toxicidad	1	,1
	Eritemas	8	1,1
	Errores de medicación NCOC	1	,1
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	16	2,2
	Esofagitis (excl infecciosa)	1	,1
	Estados de coma	2	,3
	Estomatitis y ulceración	1	,1
	Flatulencia y distensión abdominal	17	2,3
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	6	,8
	Hemorragias gingivales	1	,1
	Infección e inflamación de las glándulas salivales	1	,1
	Infecciones abdominales y gastrointestinales	1	,1
	Insuficiencia y deterioro renales	23	3,2
	Insuficiencias respiratorias (excl neonatal)	1	,1
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	5	,7
	Lesiones traumáticas del riñón y del tracto urinario NCOC	1	,1
	Leucocitosis NCOC	1	,1
	Miopatías	1	,1
Muerte y muerte súbita	1	,1	
Neoplasias gastrointestinales bajas benignas	1	,1	

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Neutropenias	1	,1
	Pancreatitis aguda y crónica	10	1,4
	Parestesias y disestesias	4	,6
	Pérdida de memoria (excl demencia)	1	,1
	Procedimientos de exploración física	4	,6
	Pruritus NCOC	9	1,2
	Púrpura y enfermedades relacionadas	2	,3
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	,1
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	1	,1
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	2	,3
	Signos y síntomas mamarios	1	,1
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	20	2,8
	Síndromes de mala absorción	1	,1
	Síntomas de ansiedad	7	1,0
	Síntomas y signos anales y rectales	1	,1
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	5	,7
	Síntomas y signos de la lengua	3	,4
	Síntomas y signos del oído interno	1	,1
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	1	,1
	Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	1	,1
	Síntomas y signos dispépticos	25	3,5
	Síntomas y signos generales NCOC	1	,1
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	3	,4
	Síntomas y signos relacionados con los huesos	1	,1
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	1	,1
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	53	7,3
	Sobredosis	1	,1
	Temblor (excl congénito)	2	,3
	Tos y síntomas asociados	4	,6
	Trastornos acidobásicos mixtos	9	1,2
	Trastornos alérgicos NCOC	2	,3
	Trastornos asténicos	23	3,2
	Trastornos de la alimentación NCOC	1	,1
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	6	,8
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2	,3
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	4	,6
	Trastornos de secreción y distrofias de la mucosa gastrointestinal	2	,3
	Trastornos del apetito	10	1,4
	Trastornos del deseo sexual	1	,1

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos del nervio olfatorio	1	,1
	Trastornos del sueño NCOC	1	,1
	Trastornos esofágicos congénitos	1	,1
	Trastornos febriles	3	,4
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	4	,6
	Trastornos gastrointestinales NCOC	1	,1
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	31	4,3
	Trastornos psoriásicos	1	,1
	Trastornos vasculares hipotensivos	3	,4
	Trastornos visuales NCOC	2	,3
	Trastornos vulvovaginales NCOC	1	,1
	Urticarias	3	,4
	Vasculitis de la piel	1	,1
	Término preferente (MedDRA)	Acidosis	9
Acidosis láctica		62	8,3
Acidosis metabólica		6	,8
Adenoma rectal		1	,1
Agitación		1	,1
Alteración renal		1	,1
Alucinación		1	,1
Amnesia		1	,1
Anemia		3	,4
Anemia microcítica		1	,1
Anemia por déficit de vitamina B12		2	,3
Anorexia		9	1,2
Ansiedad		3	,4
Anuria		2	,3
Apetito aumentado		1	,1
Arcadas		7	,9
Artralgia		3	,4
Astenia		9	1,2
Atresia esofágica		1	,1
Aumento anormal de peso		1	,1
Aumento de tamaño de la glándula salival		1	,1
Bulimia nerviosa		1	,1
Cambio de color de la lengua		1	,1
Cambio de color de la piel		1	,1
Cefalea		11	1,5
Coagulopatía		1	,1
Colitis		1	,1

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Coma	1	,1
	Coma hipoglucémico	1	,1
	Contraindicación de tratamiento médico	2	,3
	Control inadecuado de la diabetes mellitus	1	,1
	Coordinación anormal	1	,1
	Déficit de vitamina B12	2	,3
	Dermatitis	1	,1
	Desorientación	2	,3
	Diarrea	135	18,1
	Disfagia	1	,1
	Disfunción eréctil	6	,8
	Disgeusia	11	1,5
	Disnea	3	,4
	Dispepsia	25	3,4
	Distensión abdominal	4	,5
	Dolor	2	,3
	Dolor abdominal	48	6,4
	Dolor de mama	1	,1
	Dolor en la zona superior del abdomen	6	,8
	Dolor en una extremidad	2	,3
	Dolor orofaríngeo	1	,1
	Dolor óseo	1	,1
	Dolor renal	1	,1
	Dolor torácico	2	,3
	Eczema	1	,1
	Edema de cara	1	,1
	Edema de la boca	1	,1
	Edema de la lengua	1	,1
	Edema periférico	2	,3
	Empeoramiento de la enfermedad	1	,1
	Enzimas hepáticos aumentados	2	,3
	Eritema	3	,4
	Eritema multiforme	1	,1
	Error de medicación	1	,1
	Erupción	10	1,3
	Erupción eritematosa	5	,7
	Erupción maculopapular	5	,7
	Erupción morbiliforme	1	,1
	Esofagitis	1	,1
	Espasmos musculares	1	,1

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Estado confusional	3	,4
	Estomatitis aftosa	1	,1
	Estreñimiento	4	,5
	Extrasístoles	1	,1
	Fatiga	3	,4
	Flatulencia	14	1,9
	Gastroenteritis	1	,1
	Glosodinia	1	,1
	Glutamyltransferasa gamma elevada	1	,1
	Hematemesis	1	,1
	Hematoma renal	1	,1
	Hemorragia gastrointestinal	3	,4
	Hemorragia gastrointestinal alta	1	,1
	Hemorragia gingival	1	,1
	Hemorragia vaginal	1	,1
	Hepatitis	4	,5
	Hepatitis autoinmunitaria	1	,1
	Hepatitis colestática	6	,8
	Hiperclorhidria	2	,3
	Hiperglucemia	4	,5
	Hiperhidrosis	4	,5
	Hiperlactacidemia	1	,1
	Hiperpotasemia	1	,1
	Hipersensibilidad	2	,3
	Hipocaliemia	1	,1
	Hipoglucemia	31	4,2
	Hipotensión	3	,4
	Hipovitaminosis	1	,1
	Ictericia	1	,1
	Infarto de miocardio	2	,3
	Inflamación de la glándula parótida	1	,1
	Insomnio	3	,4
	Insuficiencia renal aguda	19	2,6
	Insuficiencia respiratoria	1	,1
	Lesión traumática hepatocelular	1	,1
	Leucocitosis	1	,1
	Libido disminuida	1	,1
	Mala absorción	1	,1
	Malestar general	13	1,7
	Mareo	20	2,7

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Melenas	2	,3
	Mialgia	4	,5
	Miopatía	1	,1
	Molestia abdominal	1	,1
	Molestia anorrectal	1	,1
	Muerte repentina	1	,1
	Náuseas	32	4,3
	Nerviosismo	4	,5
	Neumonitis	1	,1
	Neutropenia	1	,1
	Nivel de conciencia disminuido	1	,1
	Nivel de protrombina elevado	1	,1
	Niveles de fármaco elevados	1	,1
	Oliguria	1	,1
	Palpitaciones	5	,7
	Pancreatitis	7	,9
	Pancreatitis aguda	3	,4
	Parada cardiorrespiratoria	1	,1
	Parestesia	4	,5
	Parosmia	1	,1
	Peso aumentado	1	,1
	Peso disminuido	3	,4
	Pirexia	3	,4
	Prurito	9	1,2
	Psoriasis	1	,1
	Purpura	2	,3
	Reacción de fotosensibilidad	1	,1
	Respuesta terapéutica disminuida	1	,1
	Sensación de calor	1	,1
	Síncope	2	,3
	Sobredosificación	1	,1
	Somnolencia	2	,3
	Taquicardia	1	,1
	Temblor	2	,3
	Tos	4	,5
	Toxicidad medicamentosa	1	,1
Transaminasas elevadas	1	,1	
Trastorno del habla	1	,1	
Trastorno del sueño	1	,1	
Trastorno gastrointestinal	1	,1	

A10BA02 – METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Urticaria	3	,4
	Vasculitis leucocitoclástica	1	,1
	Vértigo	1	,1
	Visión borrosa	2	,3
	Vómitos	26	3,5

A10BA03 – BUFORMINA (3 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Cataluña	1	33,3
	Comunidad Valenciana	1	33,3
	Comunidad de Madrid	1	33,3
año	2002	1	33,3
	2003	2	66,7
grupos de edad	65 a 74	3	100,0
género	mujer	3	100,0
gravedad UE	No grave	2	66,7
	Grave	1	33,3
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	3	100,0
tipo de fármaco	especialidad	2	66,7
	principio activo	1	33,3
genérico	marca comercial	2	100,0
sospecha	sospechoso	3	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	33,3
	5-8 probable	2	66,7
especialidad farmacéutica	SILUBIN RETARD 100MG 100 GRAGEAS	1	50,0
	SILUBIN RETARD 100MG 30 GRAGEAS	1	50,0
forma farmacéutica	grageas	2	100,0
vía de administración	oral	3	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	2	100,0
Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	33,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	33,3
	Trastornos gastrointestinales	1	33,3
Término de alto nivel (MedDRA)	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1	20,0
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	1	20,0
	Flatulencia y distensión abdominal	1	20,0
	Pruritus NCOC	1	20,0
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	20,0
Término preferente (MedDRA)	Acidosis láctica	1	20,0
	Distensión abdominal	1	20,0

A10BA03 – BUFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Dolor abdominal	1	20,0
	Prurito	1	20,0
	Vómitos	1	20,0

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (124 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	15	12,1
	Aragón	10	8,1
	Principado de Asturias	3	2,4
	Islas Baleares	2	1,6
	Canarias	4	3,2
	Cantabria	3	2,4
	Castilla y León	10	8,1
	Castilla-la Mancha	4	3,2
	Cataluña	14	11,3
	Comunidad Valenciana	6	4,8
	Extremadura	1	,8
	Galicia	31	25,0
	Comunidad de Madrid	4	3,2
	Comunidad Foral de Navarra	2	1,6
	País Vasco	15	12,1
año	2000	11	8,9
	2001	11	8,9
	2002	23	18,5
	2003	15	12,1
	2004	15	12,1
	2005	17	13,7
	2006	19	15,3
	2007	8	6,5
	2008	5	4,0
grupos de edad	16 a 24	1	,8
	35 a 44	3	2,5
	45 a 54	8	6,8
	55 a 64	14	11,9
	65 a 74	38	32,2
	=>75	54	45,8
género	mujer	81	65,9
	hombre	42	34,1
gravedad UE	No grave	51	41,1
	Grave	73	58,9

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
mortal	No	72	98,6
	sí	1	1,4
posición según sospecha	1	75	60,5
	2	30	24,2
	3	9	7,3
	4	4	3,2
	5	5	4,0
	10	1	,8
tipo de fármaco	especialidad	113	91,1
	principio activo	11	8,9
genérico	marca comercial	113	100,0
sospecha	sospechoso	92	74,2
	sospechoso por interacción	32	25,8
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	48	38,7
	5-8 probable	76	61,3
especialidad farmacéutica	DAONIL 5 mg comprimidos 100 Comprimido	3	2,7
	DAONIL 5 mg comprimidos, 100 comprimidos	1	,9
	DAONIL 5 mg comprimidos, 30 comprimidos	12	10,6
	DAONIL 5MG COMPRIMIDOS, 30 COMPRIMIDOS	44	38,9
	DAONIL 5MG 100 COMPRIMIDOS	4	3,5
	DAONIL 5MG COMPRIMIDOS, 100 COMPRIMIDOS	5	4,4
	EUGLUCON 5 5MG 100 COMPRIMIDOS	8	7,1
	EUGLUCON 5 5MG 30 COMPRIMIDOS	29	25,7
	EUGLUCON 5, comprimidos, 100 comprimidos	1	,9
	GLUCOLON 5MG 100 COMPRIMIDOS	1	,9
	GLUCOLON 5MG 30 COMPRIMIDOS	2	1,8
	GLUCOLON comprimidos , 100 cápsulas	1	,9
	GLUCOLON comprimidos , 30 comprimidos	1	,9
	NORGLICEM 5MG, 100 COMPRIMIDOS	1	,9
forma farmacéutica	comprimidos	113	100,0
vía de administración	desconocida	3	2,4
	oral	121	97,6
indicación terapéutica	Control inadecuado de la diabetes mellitus	1	,9
	Diabetes mellitus	75	70,8
	Diabetes mellitus tipo 2	21	19,8
	Hiperglucemia	1	,9
	Prueba hemática anormal	7	6,6
	Trastorno cardiovascular	1	,9
Órgano	Exploraciones complementarias	2	1,2
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	1,2

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
Órgano	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	,6
	Trastornos cardiacos	5	2,9
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	15	8,8
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	9	5,3
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	,6
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	64	37,6
	Trastornos del oído y del laberinto	1	,6
	Trastornos del sistema nervioso	18	10,6
	Trastornos gastrointestinales	20	11,8
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	2,9
	Trastornos hepatobiliares	8	4,7
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	,6
	Trastornos oculares	1	,6
	Trastornos psiquiátricos	7	4,1
	Trastornos renales y urinarios	6	3,5
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	,6
	Trastornos vasculares	3	1,8
	Término de alto nivel (MedDRA)	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1
Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio		2	1,1
Alteraciones de la percepción		1	,5
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC		4	2,2
Alteraciones vasculíticas NCOC		1	,5
Anemia NCOC		2	1,1
Anomalías sensitivas NCOC		1	,5
Anormalidades de la orina		1	,5
Anormalidades de la respiración		1	,5
Cefaleas NCOC		2	1,1
Coagulopatías		1	,5
Colestasis e ictericia		4	2,2
Comportamiento anormal NCOC		1	,5
Confusión y desorientación		3	1,6
Deficiencias nutricionales generales NCOC		1	,5
Depresión medular y anemias hipoplásicas		1	,5
Dermatitis adscrita a un agente específico		1	,5
Desequilibrio del metabolismo del sodio		1	,5
Diarrea (excl infecciosa)		8	4,4
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)		2	1,1
Dolor y molestias NCOC	1	,5	

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Dolores musculares	1	,5
	Enfermedades por fotosensibilidad	3	1,6
	Envenenamiento y toxicidad	1	,5
	Eritemas	2	1,1
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	3	1,6
	Esclerosis múltiple aguda y progresiva	1	,5
	Estados de coma	4	2,2
	Hemorragia NCOC	1	,5
	Hemorragia peritoneal y retroperitoneal	1	,5
	Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	1	,5
	Hemorragias gingivales	2	1,1
	Insuficiencia y deterioro renales	3	1,6
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	4	2,2
	Lesiones traumáticas del riñón y del tracto urinario NCOC	1	,5
	Leucopenias NCOC	2	1,1
	Miopatías	1	,5
	Neoplasias gastrointestinales bajas benignas	1	,5
	Pancreatitis aguda y crónica	3	1,6
	Procedimientos de exploración física	2	1,1
	Pruritus NCOC	6	3,3
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	,5
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	5	2,7
	Síntomas de ansiedad	2	1,1
	Síntomas vesicales y uretrales	1	,5
	Síntomas y signos cardíacos NCOC	1	,5
	Síntomas y signos del oído interno	1	,5
	Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	1	,5
	Síntomas y signos dispépticos	1	,5
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	,5
	Tembor (excl congénito)	2	1,1
	Trastornos acidobásicos mixtos	2	1,1
	Trastornos asténicos	3	1,6
	Trastornos cardíacos de conducción	1	,5
	Trastornos de la alimentación NCOC	1	,5
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	3	1,6
	Trastornos de la mama NCOC	1	,5
	Trastornos de la pupila	1	,5
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	,5

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos del apetito	2	1,1
	Trastornos del nervio olfatorio	1	,5
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	1	,5
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	58	31,9
	Trastornos por debilidad muscular	1	,5
	Trastornos vasculares hipotensivos	1	,5
	Trombocitopenias	3	1,6
	Úlceras y perforación pépticas	1	,5
	Urticarias	1	,5
	Vasculitis de la piel	1	,5
Término preferente (MedDRA)	Acidosis	2	1,1
	Acidosis láctica	1	,5
	Adenoma rectal	1	,5
	Ageusia	1	,5
	Alucinación	1	,5
	Anemia	2	1,1
	Anorexia	2	1,1
	Anuria	1	,5
	Aplasia eritrocitaria pura	1	,5
	Astenia	3	1,6
	Ataxia	2	1,1
	Aumento anormal de peso	1	,5
	Bloqueo auriculoventricular	1	,5
	Bulimia nerviosa	1	,5
	Cefalea	2	1,1
	Coagulopatía	1	,5
	Coma	2	1,1
	Coma hipoglucémico	2	1,1
	Comportamiento anormal	1	,5
	Desorientación	1	,5
	Diarrea	8	4,3
	Disnea	1	,5
	Dispepsia	1	,5
	Dolor abdominal	2	1,1
	Dolor renal	1	,5
	Dolor torácico	1	,5
	Erupción	2	1,1
	Erupción eritematosa	2	1,1
	Erupción maculopapular	1	,5
	Erupción medicamentosa	1	,5

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Esclerosis múltiple	1	,5
	Estado confusional	2	1,1
	Estreñimiento	1	,5
	Extrasístoles	1	,5
	Fármaco ineficaz	1	,5
	Ginecomastia	1	,5
	Hematoma	1	,5
	Hematoma renal	1	,5
	Hematuria	1	,5
	Hemorragia gingival	2	1,1
	Hemorragia retroperitoneal	1	,5
	Hemorragia subaracnoidea	1	,5
	Hepatitis	4	2,2
	Hepatitis colestática	4	2,2
	Hipoglucemia	58	31,5
	Hiponatremia	1	,5
	Hipotensión	1	,5
	Insuficiencia renal aguda	2	1,1
	Leucopenia	2	1,1
	Mareo	5	2,7
	Mialgia	1	,5
	Midriasis	1	,5
	Miopatía	1	,5
	Náuseas	1	,5
	Nerviosismo	2	1,1
	Nivel de conciencia disminuido	2	1,1
	Palpitaciones	1	,5
	Pancitopenia	1	,5
	Pancreatitis	2	1,1
	Pancreatitis aguda	1	,5
	Parosmia	1	,5
	Pérdida de fuerza muscular	1	,5
	Peso disminuido	2	1,1
	Prurito	6	3,3
	Reacción de fotosensibilidad	3	1,6
	Retención urinaria	1	,5
	Síncope	1	,5
	Somnolencia	1	,5
	Sudor frío	1	,5
	Taquicardia	2	1,1

A10BB01 – GLIBENCLAMIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Temblor	2	1,1
	Toxicidad medicamentosa	1	,5
	Trombocitopenia	3	1,6
	Úlcera péptica	1	,5
	Urticaria	1	,5
	Vasculitides	1	,5
	Vasculitis leucocitoclástica	1	,5
	Vértigo	1	,5
	Vómitos	1	,5

A10BB02 – CLORPROPAMIDA (3 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Galicia	1	33,3
	Comunidad de Madrid	2	66,7
año	2000	1	33,3
	2003	1	33,3
	2006	1	33,3
grupos de edad	55 a 64	1	33,3
	=>75	2	66,7
género	mujer	3	100,0
gravedad UE	No grave	1	33,3
	Grave	2	66,7
mortal	no	2	100,0
posición según sospecha	1	2	66,7
	4	1	33,3
tipo de fármaco	especialidad	3	100,0
genérico	marca comercial	3	100,0
sospecha	sospechoso	3	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	2	66,7
	5-8 probable	1	33,3
especialidad farmacéutica	DIABINESE COMPRIMIDOS, 30 comprimidos	2	66,7
	DIABINESE COMPRIMIDOS, 30 Comprimidos	1	33,3
forma farmacéutica	comprimidos	3	100,0
vía de administración	oral	3	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	2	66,7
	Diabetes mellitus tipo 2	1	33,3
Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	25,0
	Trastornos endocrinos	1	25,0
	Trastornos hepato biliares	1	25,0
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	25,0

A10BB02 – CLORPROPAMIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Colestasis e ictericia	1	25,0
	Miopatías	1	25,0
	Síndromes de mala absorción o de intolerancia a los alimentos (excl intolerancia al azúcar)	1	25,0
	Trastornos de la hipófisis posterior	1	25,0
Término preferente (MedDRA)	Hepatitis colestática	1	25,0
	Intolerancia al alcohol	1	25,0
	Rabdomiolisis	1	25,0
	Secreción inadecuada de hormona antidiurética	1	25,0

A10BB07 – GLIPIZIDA (8 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	12,5
	Castilla-la Mancha	1	12,5
	Cataluña	2	25,0
	Comunidad Valenciana	1	12,5
	Galicia	1	12,5
	Comunidad de Madrid	1	12,5
	La Rioja	1	12,5
año	2000	1	12,5
	2002	1	12,5
	2004	2	25,0
	2006	2	25,0
	2007	2	25,0
grupos de edad	35 a 44	1	12,5
	45 a 54	1	12,5
	55 a 64	1	12,5
	65 a 74	5	62,5
género	mujer	2	25,0
	hombre	6	75,0
gravedad UE	No grave	4	50,0
	Grave	4	50,0
mortal	no	4	100,0
posición según sospecha	1	4	50,0
	2	3	37,5
	8	1	12,5
tipo de fármaco	especialidad	7	87,5
	principio activo	1	12,5
genérico	marca comercial	7	100,0
sospecha	sospechoso	7	87,5
	sospechoso por interacción	1	12,5

A10BB07 – GLIPIZIDA (continuación)		N	%
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	6	75,0
	5-8 probable	2	25,0
especialidad farmacéutica	GLIBENESE 5MG 30 COMPRIMIDOS	1	14,3
	MINODIAB 5 MG, 100 COMPRIMIDOS	1	14,3
	MINODIAB 5 MG, 30 COMPRIMIDOS	2	28,6
	MINODIAB 5MG 30 COMPRIMIDOS	3	42,9
forma farmacéutica	comprimidos	6	85,7
	tabletas	1	14,3
vía de administración	oral	8	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	5	71,4
	Diabetes mellitus tipo 2	2	28,6
Órgano	Exploraciones complementarias	1	11,1
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	33,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	44,4
	Trastornos gastrointestinales	1	11,1
Término de alto nivel (MedDRA)	Depresión medular y anemias hipoplásicas	1	11,1
	Diarrea (excl infecciosa)	1	11,1
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	2	22,2
	Neutropenias	1	11,1
	Procedimientos de exploración física	1	11,1
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	2	22,2
	Trombocitopenias	1	11,1
Término preferente (MedDRA)	Diarrea	1	10,0
	Hiperglucemia	2	20,0
	Hipoglucemia	2	20,0
	Insuficiencia de médula ósea	1	10,0
	Neutropenia	1	10,0
	Pancitopenia	1	10,0
	Peso disminuido	1	10,0
	Trombocitopenia	1	10,0

A10BB08 – GLIQUIDONA (3 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Canarias	1	33,3
	Extremadura	1	33,3
	País Vasco	1	33,3
año	2003	1	33,3
	2006	1	33,3
	2007	1	33,3

A10BB08 – GLIQUIDONA (continuación)		N	%
grupos de edad	55 a 64	1	33,3
	65 a 74	1	33,3
	=>75	1	33,3
género	mujer	1	33,3
	hombre	2	66,7
gravedad UE	No grave	3	100,0
posición según sospecha	1	2	66,7
	2	1	33,3
tipo de fármaco	especialidad	3	100,0
genérico	marca comercial	3	100,0
sospecha	sospechoso	2	66,7
	sospechoso por interacción	1	33,3
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	2	66,7
	5-8 probable	1	33,3
especialidad farmacéutica	GLURENOR, 60 COMPRIMIDOS	1	33,3
	GLURENOR, 20 COMPRIMIDOS	2	66,7
forma farmacéutica	comprimidos	3	100,0
vía de administración	oral	3	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	2	66,7
	Prueba hemática anormal	1	33,3
Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	33,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	33,3
	Trastornos gastrointestinales	1	33,3
Término de alto nivel (MedDRA)	Eritemas	1	25,0
	Pruritus NCOC	1	25,0
	Síntomas y signos dispépticos	1	25,0
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	25,0
Término preferente (MedDRA)	Dispepsia	1	25,0
	Erupción eritematosa	1	25,0
	Hipoglucemia	1	25,0
	Prurito	1	25,0

A10BB09 – GLICLAZIDA (39 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	6	15,4
	Aragón	1	2,6
	Principado de Asturias	1	2,6
	Canarias	1	2,6
	Cantabria	2	5,1
	Castilla y León	4	10,3

A10BB09 – GLICLAZIDA (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Cataluña	7	17,9
	Comunidad Valenciana	2	5,1
	Galicia	4	10,3
	Comunidad de Madrid	5	12,8
	Comunidad Foral de Navarra	2	5,1
	País Vasco	3	7,7
	La Rioja	1	2,6
año	2000	3	7,7
	2001	2	5,1
	2002	9	23,1
	2003	1	2,6
	2004	5	12,8
	2005	8	20,5
	2006	4	10,3
	2007	1	2,6
	2008	6	15,4
grupos de edad	35 a 44	1	2,6
	45 a 54	4	10,5
	55 a 64	10	26,3
	65 a 74	12	31,6
	=>75	11	28,9
género	mujer	22	57,9
	hombre	16	42,1
gravedad UE	No grave	26	66,7
	Grave	13	33,3
mortal	no	12	92,3
	sí	1	7,7
posición según sospecha	1	27	69,2
	2	6	15,4
	3	3	7,7
	6	3	7,7
tipo de fármaco	especialidad	35	89,7
	principio activo	4	10,3
genérico	marca comercial	35	100,0
sospecha	sospechoso	34	87,2
	sospechoso por interacción	5	12,8
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	18	46,2
	5-8 probable	21	53,8
especialidad farmacéutica	DIAMICRON 80MG 20 COMPRIMIDOS	20	57,1
	DIAMICRON 80MG 60 COMPRIMIDOS	2	5,7

A10BB09 – GLICLAZIDA (continuación)		N	%
especialidad farmacéutica	DIAMICRON; 20 COMPRIMIDOS	1	2,9
	UNIDIAMICRON 30 mg comprimidos de liberación modificada, 100 comprimidos	1	2,9
	UNIDIAMICRON 30 mg comprimidos de liberación modificada, 20 comprimidos	2	5,7
	UNIDIAMICRON 30 mg comprimidos de liberación modificada, 60 comprimidos	9	25,7
forma farmacéutica	comprimidos	23	65,7
	comprimidos de liberación modificada	6	17,1
	comprimidos de liberación prolongada	6	17,1
vía de administración	desconocida	4	10,3
	oral	35	89,7
indicación terapéutica	Control inadecuado de la diabetes mellitus	1	3,0
	Diabetes mellitus	28	84,8
	Diabetes mellitus tipo 2	3	9,1
	Prueba hemática anormal	1	3,0
Órgano	Exploraciones complementarias	2	3,8
	Infecciones e infestaciones	1	1,9
	Trastornos cardiacos	2	3,8
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	7	13,5
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5	9,6
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	3,8
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6	11,5
	Trastornos del sistema nervioso	4	7,7
	Trastornos gastrointestinales	8	15,4
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	1,9
	Trastornos hepatobiliares	6	11,5
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3	5,8
	Trastornos oculares	1	1,9
	Trastornos renales y urinarios	2	3,8
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,9
	Trastornos vasculares	1	1,9
Término de alto nivel (MedDRA)	Análisis de la función hepática	2	3,5
	Cefaleas NCOC	1	1,8
	Coagulopatías	1	1,8
	Colecistitis y coledocistitis	1	1,8
	Colestasis e ictericia	3	5,3
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	1	1,8
	Diarrea (excl infecciosa)	4	7,0
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	2	3,5

A10BB09 – GLICLAZIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Edema NCOC	1	1,8
	Edemas pulmonares	1	1,8
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	1	1,8
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	1,8
	Estados de coma	1	1,8
	Fibrosis y cirrosis hepáticas	1	1,8
	Glomerulonefritis (incl síndrome nefrótico)	1	1,8
	Insuficiencia cardíaca NCOC	1	1,8
	Insuficiencia y deterioro renales	1	1,8
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	1	1,8
	Leucopenias NCOC	2	3,5
	Miopatías	1	1,8
	Neutropenias	2	3,5
	Pancreatitis aguda y crónica	1	1,8
	Parestesias y disestesias	1	1,8
	Pruritus NCOC	3	5,3
	Púrpura y enfermedades relacionadas	1	1,8
	Sepsis, bacteriemia, viremia y funguemia NCOC	1	1,8
	Signos y síntomas del tracto reproductor NCOC	1	1,8
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	1	1,8
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	1	1,8
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	3	5,3
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	1	1,8
	Trastornos de la lactación	1	1,8
	Trastornos de la pupila	1	1,8
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	1	1,8
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	5	8,8
	Trastornos por debilidad muscular	1	1,8
	Trastornos vasculares hepáticos	1	1,8
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	1	1,8
Urticarias	2	3,5	
Término preferente (MedDRA)	Agranulocitosis	1	1,8
	Artralgia	1	1,8
	Cefalea	1	1,8
	Cirrosis hepática	1	1,8
	Coagulopatía	1	1,8
	Colelitiasis	1	1,8
	Coma	1	1,8
	Diabetes mellitus	1	1,8

A10BB09 – GLICLAZIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Diarrea	4	7,0
	Dolor abdominal	2	3,5
	Edema	1	1,8
	Edema pulmonar	1	1,8
	Erupción	1	1,8
	Estreñimiento	1	1,8
	Galactorrea	1	1,8
	Granulocitopenia	1	1,8
	Hepatitis	1	1,8
	Hepatitis colestática	2	3,5
	Hipertensión portal	1	1,8
	Hipoglucemia	5	8,8
	Ictericia	1	1,8
	Insuficiencia cardiaca	1	1,8
	Insuficiencia renal aguda	1	1,8
	Leucopenia	2	3,5
	Mareo	1	1,8
	Miosis	1	1,8
	Náuseas	1	1,8
	Pancreatitis	1	1,8
	Parestesia	1	1,8
	Pérdida de fuerza muscular	1	1,8
	Piel seca	1	1,8
	Prurito	3	5,3
	Prurito genital	1	1,8
	Purpura	1	1,8
	Rabdomiolisis	1	1,8
	Rubefacción	1	1,8
	Shock séptico	1	1,8
	Síndrome nefrótico	1	1,8
	Taquicardia	1	1,8
Transaminasas elevadas	2	3,5	
Urticaria	2	3,5	
Vómitos	2	3,5	

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (83 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	8	9,6
	Aragón	3	3,6
	Principado de Asturias	2	2,4
	Canarias	1	1,2

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Cantabria	1	1,2
	Castilla y León	7	8,4
	Castilla-la Mancha	3	3,6
	Cataluña	5	6,0
	Comunidad Valenciana	8	9,6
	Extremadura	3	3,6
	Galicia	22	26,5
	Comunidad de Madrid	5	6,0
	Región de Murcia	1	1,2
	Comunidad Foral de Navarra	5	6,0
	País Vasco	8	9,6
	Pruebas	1	1,2
	año	2000	5
2001		12	14,5
2002		10	12,0
2003		5	6,0
2004		11	13,3
2005		12	14,5
2006		8	9,6
2007		9	10,8
2008		11	13,3
grupos de edad	35 a 44	4	5,0
	45 a 54	5	6,3
	55 a 64	19	23,8
	65 a 74	26	32,5
	=>75	26	32,5
género	mujer	37	44,6
	hombre	46	55,4
gravedad UE	No grave	52	62,7
	Grave	31	37,3
mortal	no	30	96,8
	sí	1	3,2
posición según sospecha	1	66	79,5
	2	11	13,3
	3	4	4,8
	5	2	2,4
tipo de fármaco	especialidad	81	97,6
	principio activo	2	2,4

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
genérico	genérico	1	1,2
	marca comercial	80	98,8
sospecha	sospechoso	78	94,0
	sospechoso por interacción	5	6,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	40	48,2
	5-8 probable	43	51,8
especialidad farmacéutica	AMARYL 1 mg comprimidos, 30 comprimidos	2	2,5
	AMARYL 1MG 120 COMPRIMIDOS	4	4,9
	AMARYL 1MG 30 COMPRIMIDOS	1	1,2
	AMARYL 2 mg comprimidos, 30 comprimidos	4	4,9
	AMARYL 2MG 120 COMPRIMIDOS	2	2,5
	AMARYL 2MG 30 COMPRIMIDOS	25	30,9
	AMARYL 4 mg comprimidos, 120 comprimidos	1	1,2
	AMARYL 4 mg comprimidos, 30 comprimidos	8	9,9
	AMARYL 4MG 120 COMPRIMIDOS	1	1,2
	AMARYL 4MG 30 COMPRIMIDOS	11	13,6
	Glimepirida Sandoz 2 mg comprimidos , 120 comprimidos	1	1,2
	RONAME 1MG 120 COMPRIMIDOS	3	3,7
	RONAME 1MG 30 COMPRIMIDOS	5	6,2
	RONAME 2MG 30 COMPRIMIDOS	10	12,3
RONAME 4MG 30 COMPRIMIDOS	3	3,7	
forma farmacéutica	comprimidos	81	100,0
vía de administración	desconocida	3	3,6
	oral	80	96,4
indicación terapéutica	Coma diabético	1	1,5
	Diabetes mellitus	51	75,0
	Diabetes mellitus tipo 2	14	20,6
	Prueba hemática anormal	2	2,9
Órgano	Exploraciones complementarias	8	7,0
	Trastornos cardiacos	2	1,8
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	15	13,2
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	1,8
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	1,8
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	24	21,1
	Trastornos del sistema nervioso	15	13,2
	Trastornos endocrinos	1	,9
	Trastornos gastrointestinales	16	14,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	7,9
	Trastornos hepatobiliares	4	3,5

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	,9
	Trastornos oculares	4	3,5
	Trastornos psiquiátricos	5	4,4
	Trastornos renales y urinarios	3	2,6
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	2,6
Término de alto nivel (MedDRA)	Alteraciones cutáneas con hiperpigmentación	1	,8
	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	1	,8
	Alteraciones de la marcha	1	,8
	Alteraciones del comportamiento o de la socialización	1	,8
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	1	,8
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	4	3,2
	Alteraciones isquémicas de las coronarias	1	,8
	Análisis de la función hepática	8	6,5
	Anormalidades de la respiración	3	2,4
	Anormalidades del habla y del lenguaje	1	,8
	Cefaleas NCOC	4	3,2
	Colestasis e ictericia	2	1,6
	Comportamiento anormal NCOC	1	,8
	Confusión y desorientación	1	,8
	Crisis y trastornos convulsivos NCOC	1	,8
	Delirios	1	,8
	Depresión medular y anemias hipoplásicas	1	,8
	Dermatitis y eczema	1	,8
	Desequilibrio del metabolismo del sodio	1	,8
	Diarrea (excl infecciosa)	6	4,8
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	6	4,8
	Dolor y molestias NCOC	1	,8
	Edema NCOC	2	1,6
	Enfermedades ampollosas	1	,8
	Enfermedades por fotosensibilidad	1	,8
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	,8
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	2	1,6
	Estados de coma	1	,8
	Flatulencia y distensión abdominal	1	,8
	Hallazgos mucosos anormales	1	,8
	Infecciones de dermis profunda y tejido subcutáneo	1	,8
	Insuficiencia y deterioro renales	2	1,6

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	1	,8
	Miopatías	1	,8
	Parestesias y disestesias	1	,8
	Pérdida de memoria (excl demencia)	1	,8
	Pruritus NCOC	4	3,2
	Púrpura y enfermedades relacionadas	1	,8
	Sequedad oral y alteración de la saliva	2	1,6
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	1	,8
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	3	2,4
	Síntomas de ansiedad	1	,8
	Síntomas vesicales y uretrales	1	,8
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	1	,8
	Síntomas y signos dispépticos	1	,8
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	4	3,2
	Trastornos asténicos	4	3,2
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	2	1,6
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	1	,8
	Trastornos de la hipófisis posterior	1	,8
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	2	1,6
	Trastornos hepáticos y hepatobiliares NCOC	1	,8
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	22	17,7
	Trastornos oculares NCOC	1	,8
	Trastornos psoriásicos	1	,8
	Trastornos visuales NCOC	3	2,4
	Trombocitopenias	1	,8
Urticarias	1	,8	
Término preferente (MedDRA)	Agresión	1	,8
	Alanina aminotransferasa elevada	3	2,3
	Alteración de la marcha	1	,8
	Alteración visual	2	1,6
	Amnesia	1	,8
	Angina de pecho	1	,8
	Ansiedad	1	,8
	Aspartato aminotransferasa elevada	3	2,3
	Astenia	2	1,6
	Ataxia	1	,8
	Boca seca	1	,8
	Cefalea	4	3,1
	Coma hipoglucémico	1	,8

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Comportamiento anormal	1	,8
	Convulsión	1	,8
	Daño hepático	1	,8
	Delirio	1	,8
	Dermatitis	1	,8
	Diarrea	6	4,7
	Diplopía	1	,8
	Disfagia	1	,8
	Disfunción eréctil	1	,8
	Disnea	3	2,3
	Dispepsia	1	,8
	Dolor abdominal	6	4,7
	Dolor ocular	1	,8
	Dolor torácico	1	,8
	Edema de cara	1	,8
	Edema generalizado	1	,8
	Enzimas hepáticos aumentados	4	3,1
	Eritema multiforme	1	,8
	Eritema nudoso	1	,8
	Erupción	1	,8
	Erupción maculopapular	1	,8
	Estado confusional	1	,8
	Extrasístoles	1	,8
	Fatiga	1	,8
	Flatulencia	1	,8
	Glutamiltransferasa gamma elevada	1	,8
	Hepatitis	1	,8
	Hepatitis colestática	1	,8
	Hiperglucemia	1	,8
	Hiperhidrosis	2	1,6
	Hiperpigmentación de la piel	1	,8
	Hipoglucemia	21	16,4
	Hipoglucemia no conocida	1	,8
	Hiponatremia	1	,8
	Ictericia	1	,8
	Inflamación de mucosa	1	,8
	Insomnio	1	,8
	Insuficiencia eyaculatoria	1	,8
	Insuficiencia renal aguda	2	1,6

A10BB12 – GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Malestar general	1	,8
	Mareo	3	2,3
	Náuseas	2	1,6
	Palpitaciones	1	,8
	Pancitopenia	1	,8
	Parestesia	1	,8
	Prurito	3	2,3
	Prurito generalizado	1	,8
	Psoriasis	1	,8
	Purpura	1	,8
	Rabdomiolisis	1	,8
	Reacción de fotosensibilidad	1	,8
	Retención urinaria	1	,8
	Saliva alterada	1	,8
	Secreción inadecuada de hormona antidiurética	1	,8
	Síncope	1	,8
	Somnolencia	3	2,3
	Transaminasas elevadas	1	,8
	Trastorno del habla	1	,8
	Trombocitopenia	1	,8
Urticaria	1	,8	
Vómitos	2	1,6	

A10BB91 – GLISENTIDA (1 registro)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	100,0
año	2006	1	100,0
grupos de edad	55 a 64	1	100,0
género	mujer	1	100,0
gravedad UE	No grave	1	100,0
posición según sospecha	2	1	100,0
tipo de fármaco	especialidad	1	100,0
genérico	marca comercial	1	100,0
sospecha	sospechoso	1	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	100,0
especialidad farmacéutica	STATICUM 5MG 30 COMPRIMIDOS	1	100,0
forma farmacéutica	comprimidos	1	100,0
vía de administración	oral	1	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	1	100,0

A10BB91 – GLISENTIDA (continuación)		N	%
Órgano	Exploraciones complementarias	1	50,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	50,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Edema NCOOC	1	50,0
	Procedimientos de exploración física	1	50,0
Término preferente (MedDRA)	Edema	1	33,3
	Edema periférico	1	33,3
	Peso aumentado	1	33,3

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (65 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	3	4,6
	Aragón	3	4,6
	Principado de Asturias	1	1,5
	Islas Baleares	1	1,5
	Canarias	1	1,5
	Cantabria	3	4,6
	Castilla y León	1	1,5
	Castilla-la Mancha	4	6,2
	Cataluña	10	15,4
	Comunidad Valenciana	4	6,2
	Extremadura	2	3,1
	Galicia	17	26,2
	Comunidad de Madrid	4	6,2
	Región de Murcia	3	4,6
	Comunidad Foral de Navarra	4	6,2
País Vasco	4	6,2	
año	2004	2	3,1
	2005	8	12,3
	2006	18	27,7
	2007	26	40,0
	2008	11	16,9
grupos de edad	35 a 44	4	6,5
	45 a 54	11	17,7
	55 a 64	20	32,3
	65 a 74	20	32,3
	=>75	7	11,3
género	mujer	33	51,6
	hombre	31	48,4
gravedad UE	No grave	39	60,0
	Grave	26	40,0

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (continuación)		N	%
mortal	No	26	100,0
posición según sospecha	1	62	95,4
	2	3	4,6
tipo de fármaco	especialidad	65	100,0
genérico	marca comercial	65	100,0
sospecha	sospechoso	62	95,4
	sospechoso por interacción	3	4,6
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	32	49,2
	5-8 probable	33	50,8
especialidad farmacéutica	AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película 112	15	23,1
	AVANDAMET 2MG/1000MG 56 COMP RECUB CON PEL	21	32,3
	AVANDAMET 2MG/500MG 112 COMPRIMIDOS	12	18,5
	AVANDAMET 4MG/1000MG 56 COMPR RECUB CON PE	17	26,2
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	65	100,0
vía de administración	desconocida	4	6,2
	intramuscular	1	1,5
	oral	60	92,3
indicación terapéutica	Control inadecuado de la diabetes mellitus	1	1,8
	Diabetes mellitus	44	77,2
	Diabetes mellitus tipo 2	12	21,1
Órgano	Exploraciones complementarias	12	10,9
	Infecciones e infestaciones	1	,9
	Trastornos cardiacos	8	7,3
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5	4,5
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	9	8,2
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	,9
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5	4,5
	Trastornos del sistema nervioso	8	7,3
	Trastornos gastrointestinales	13	11,8
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25	22,7
	Trastornos hepatobiliares	1	,9
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	6	5,5
	Trastornos oculares	3	2,7
	Trastornos psiquiátricos	3	2,7
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9	8,2
Trastornos vasculares	1	,9	
Término de alto nivel (MedDRA)	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1	,8
	Alteraciones del pensamiento	1	,8

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Análisis de hematíes	1	,8
	Análisis de la función hepática	3	2,5
	Análisis de monitorización de fármacos	1	,8
	Análisis leucocitarios	1	,8
	Anemia NCOC	6	4,9
	Angioedemas	2	1,6
	Anomalías sensitivas NCOC	1	,8
	Anormalidades de la respiración	8	6,6
	Arritmias supraventriculares	1	,8
	Artropatías NCOC	1	,8
	Cefaleas NCOC	1	,8
	Crisis y trastornos convulsivos NCOC	1	,8
	Depresión medular y anemias hipoplásicas	1	,8
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	1	,8
	Diarrea (excl infecciosa)	4	3,3
	Disfunción de la unión neuromuscular	1	,8
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	3	2,5
	Dolor y molestias NCOC	2	1,6
	Dolores musculares	2	1,6
	Edema NCOC	16	13,1
	Enfermedad de Alzheimer (incl subtipos)	1	,8
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	2	1,6
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	,8
	Flatulencia y distensión abdominal	2	1,6
	Hiperlipidemias NCOC	1	,8
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	1	,8
	Infecciones del tracto urinario	1	,8
	Insuficiencia cardíaca NCOC	7	5,7
	Interacciones	1	,8
	Leucopenias NCOC	1	,8
	Parestesias y disestesias	1	,8
	Procedimientos de exploración física	7	5,7
	Pruritus NCOC	3	2,5
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	,8
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	3	2,5
	Síntomas de ansiedad	1	,8
	Síntomas y signos cardíacos NCOC	1	,8
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	1	,8
	Síntomas y signos generales NCOC	1	,8

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	1	,8
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	6	4,9
	Trastornos asténicos	5	4,1
	Trastornos cardíacos de conducción	1	,8
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	1	,8
	Trastornos de los movimientos del párpado	1	,8
	Trastornos del apetito	1	,8
	Trastornos del sueño NCOC	1	,8
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	2	1,6
	Trastornos hemorrágicos o vasculares de la retina (excl retinopatía)	1	,8
	Trastornos hepáticos y hepatobiliares NCOC	1	,8
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	1	,8
	Trastornos óseos NCOC	1	,8
	Trastornos por debilidad muscular	1	,8
	Trombocitopenias	1	,8
	Urticarias	1	,8
Término preferente (MedDRA)	Acidosis láctica	1	,8
	Alanina aminotransferasa elevada	1	,8
	Anemia	4	3,2
	Anemia hipocrómica	1	,8
	Anemia normocítica normocrómica	1	,8
	Angioedema	2	1,6
	Anorexia	1	,8
	Apetito disminuido	1	,8
	Artralgia	1	,8
	Artritis	1	,8
	Aspartato aminotransferasa elevada	1	,8
	Astenia	3	2,4
	Bloqueo auriculoventricular	1	,8
	Bradifrenia	1	,8
	Cefalea	1	,8
	Convulsión	1	,8
	Daño hepático	1	,8
	Demencia de tipo Alzheimer	1	,8
	Diabetes mellitus	1	,8
	Diarrea	4	3,2
Disfunción eréctil	1	,8	

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Disgeusia	1	,8
	Disnea	6	4,8
	Disnea de esfuerzo	2	1,6
	Dolor abdominal	1	,8
	Dolor en la zona superior del abdomen	2	1,6
	Dolor torácico	1	,8
	Edema	11	8,8
	Edema gravitacional	1	,8
	Edema palpebral	1	,8
	Edema periférico	4	3,2
	Empeoramiento de la enfermedad	1	,8
	Enzimas hepáticas aumentados	1	,8
	Erupción	1	,8
	Estreñimiento	2	1,6
	Fatiga	2	1,6
	Fibrilación auricular	1	,8
	Flatulencia	2	1,6
	Hemoglobina disminuida	1	,8
	Hiperglucemia	2	1,6
	Hiperlipidemia	1	,8
	Hipertensión	1	,8
	Infección del tracto urinario	1	,8
	Insuficiencia cardiaca	6	4,8
	Insuficiencia cardiaca congestiva	1	,8
	Interacción medicamentosa	1	,8
	Leucopenia	1	,8
	Malestar general	1	,8
	Malestar torácico	1	,8
	Mareo	3	2,4
	Mialgia	2	1,6
	Miastenia gravis	1	,8
	Náuseas	2	1,6
	Nerviosismo	1	,8
	Niveles de fármaco disminuidos	1	,8
	Osteonecrosis	1	,8
	Palpitaciones	1	,8
	Pancitopenia	1	,8
	Parestesia	1	,8
	Pérdida de fuerza muscular	1	,8

A10BD03 – ROSIGLITAZONA + METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Peso aumentado	6	4,8
	Peso disminuido	1	,8
	Prurito	3	2,4
	Ptois palpebral	1	,8
	N disminuido de neutrófilos	1	,8
	Respuesta terapéutica disminuida	1	,8
	Sensación de ahogo	1	,8
	Transaminasas elevadas	1	,8
	Trastorno del sueño	1	,8
	Trombocitopenia	1	,8
	Trombosis de la arteria retiniana	1	,8
	Urticaria	1	,8
	Vómitos	4	3,2

A10BD04 – ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDA (10 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	10,0
	Principado de Asturias	1	10,0
	Cataluña	1	10,0
	Comunidad Valenciana	2	20,0
	Extremadura	1	10,0
	Galicia	2	20,0
	Comunidad de Madrid	1	10,0
	Región de Murcia	1	10,0
año	2007	7	70,0
	2008	3	30,0
grupos de edad	35 a 44	2	20,0
	45 a 54	2	20,0
	55 a 64	2	20,0
	65 a 74	1	10,0
	=>75	3	30,0
género	mujer	3	30,0
	hombre	7	70,0
gravedad UE	No grave	6	60,0
	Grave	4	40,0
mortal	no	4	100,0
posición según sospecha	1	9	90,0
	2	1	10,0
tipo de fármaco	especialidad	10	100,0

A10BD04 – ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
genérico	marca comercial	10	100,0
sospecha	sospechoso	10	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	5	50,0
	5-8 probable	5	50,0
especialidad farmacéutica	AVAGLIM 4MG/4MG 28 COMP RECUB PELIC	9	90,0
	AVAGLIM 8MG/4MG 28 COMP RECUB PELIC	1	10,0
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	10	100,0
vía de administración	oral	10	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	7	77,8
	Diabetes mellitus tipo 2	1	11,1
	Hiper glucemia	1	11,1
Órgano	Exploraciones complementarias	2	13,3
	Trastornos cardiacos	1	6,7
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	13,3
	Trastornos del sistema nervioso	1	6,7
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2	13,3
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	6,7
	Trastornos psiquiátricos	2	13,3
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4	26,7
Término de alto nivel (MedDRA)	Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos	1	5,9
	Alteraciones del pensamiento	1	5,9
	Anormalidades de la respiración	3	17,6
	Cefaleas NCOC	1	5,9
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1	5,9
	Edema NCOC	1	5,9
	Edemas pulmonares	1	5,9
	Enfermedades trombóticas y embólicas pulmonares	1	5,9
	Insuficiencia cardiaca NCOC	1	5,9
	Procedimientos de exploración física	2	11,8
	Síntomas de ansiedad	1	5,9
	Trastornos asténicos	1	5,9
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	2	11,8
	Término preferente (MedDRA)	Ansiedad	1
Cefalea		1	5,9
Disnea		3	17,6
Dolor en una extremidad		1	5,9
Edema periférico		1	5,9

A10BD04 – ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Edema pulmonar agudo	1	5,9
	Embolia pulmonar	1	5,9
	Estado de ánimo deprimido	1	5,9
	Fatiga	1	5,9
	Hipoglucemia	2	11,8
	Insuficiencia cardiaca	1	5,9
	Pensamiento anormal	1	5,9
	Peso aumentado	2	11,8

A10BD05 – PIOGLITAZONA + METFORMINA (4 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Aragón	2	50,0
	Galicia	1	25,0
	Comunidad de Madrid	1	25,0
año	2008	4	100,0
grupos de edad	45 a 54	1	25,0
	55 a 64	2	50,0
	=>75	1	25,0
género	mujer	2	50,0
	hombre	2	50,0
gravedad UE	No grave	4	100,0
posición según sospecha	1	4	100,0
tipo de fármaco	especialidad	4	100,0
genérico	marca comercial	4	100,0
sospecha	sospechoso	4	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	2	50,0
	5-8 probable	2	50,0
especialidad farmacéutica	COMPETACT 15MG/850MG 56 COMPRIMIDOS RECUB PEL	4	100,0
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	4	100,0
vía de administración	oral	4	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	3	75,0
	Diabetes mellitus tipo 2	1	25,0
Órgano	Exploraciones complementarias	1	20,0
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	20,0
	Trastornos gastrointestinales	1	20,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	20,0
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	20,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	1	14,3
	Dolores musculares	1	14,3

A10BD05 – PIOGLITAZONA + METFORMINA (4 registros)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Edema NCOC	1	14,3
	Procedimientos de exploración física	1	14,3
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	1	14,3
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	14,3
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	1	14,3
Término preferente (MedDRA)	Artralgia	1	14,3
	Disfunción eréctil	1	14,3
	Dolor abdominal	1	14,3
	Edema	1	14,3
	Mialgia	1	14,3
	Peso aumentado	1	14,3
	Vómitos	1	14,3

A10BD07 – SITAGLIPTINA + METFORMINA (1 registro)		N	%
Comunidad Autónoma	País Vasco	1	100,0
año	2008	1	100,0
grupos de edad	45 a 54	1	100,0
género	hombre	1	100,0
gravedad UE	Grave	1	100,0
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	1	100,0
tipo de fármaco	especialidad	1	100,0
genérico	marca comercial	1	100,0
sospecha	sospechoso por interacción	1	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	100,0
especialidad farmacéutica	JANUMET 50MG/1000MG 56 COMPRIMIDOS RECU CO	1	100,0
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	1	100,0
vía de administración	oral	1	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus tipo 2	1	100,0
Órgano	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	100,0
Término de alto nivel (MedDRA)	Coagulopatías	1	100,0
Término preferente (MedDRA)	Coagulopatía	1	100,0

A10BD08 – VILDAGLIPTINA + METFORMINA (7 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Aragón	1	14,3
	Cantabria	1	14,3
	Galicia	2	28,6
	Comunidad de Madrid	3	42,9

A10BD08 – VILDAGLIPTINA + METFORMINA (continuación)		N	%
año	2008	7	100,0
grupos de edad	55 a 64	1	14,3
	65 a 74	3	42,9
	=>75	3	42,9
género	mujer	5	71,4
	hombre	2	28,6
gravedad UE	No grave	6	85,7
	Grave	1	14,3
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	7	100,0
tipo de fármaco	especialidad	7	100,0
genérico	marca comercial	7	100,0
sospecha	sospechoso	7	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	3	42,9
	5-8 probable	4	57,1
especialidad farmacéutica	EUCREAS 50MG/1000MG 60 COMPRIMIDOS RECUB P	4	57,1
	EUCREAS 50MG/850MG 60 COMPRIMIDOS RECUB PE	3	42,9
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	7	100,0
vía de administración	oral	7	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	2	28,6
	Diabetes mellitus tipo 2	4	57,1
	Hiperglucemia	1	14,3
Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	18,2
	Trastornos del sistema nervioso	3	27,3
	Trastornos gastrointestinales	5	45,5
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	9,1
Término de alto nivel (MedDRA)	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	1	7,1
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	1	7,1
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	7,1
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	3	21,4
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	4	28,6
	Trastornos asténicos	1	7,1
	Trastornos de secreción y distrofias de la mucosa gastrointestinal	1	7,1
	Trastornos del metabolismo y depósito de los lípidos NCOC	1	7,1
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	7,1
Término preferente (MedDRA)	Dolor en la zona superior del abdomen	1	7,1
	Hiperclorhidria	1	7,1

A10BD08 – VILDAGLIPTINA + METFORMINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Hiperglucemia	1	7,1
	Hipocolesterolemia	1	7,1
	Hipoglucemia	1	7,1
	Malestar general	1	7,1
	Mareo	2	14,3
	Molestia de cabeza	1	7,1
	Náuseas	2	14,3
	Somnolencia	1	7,1
	Vómitos	2	14,3

A10BF01 – ACARBOSA (49 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	6	12,2
	Aragón	11	22,4
	Principado de Asturias	2	4,1
	Canarias	2	4,1
	Cantabria	2	4,1
	Castilla y León	1	2,0
	Castilla-la Mancha	1	2,0
	Cataluña	3	6,1
	Comunidad Valenciana	4	8,2
	Extremadura	1	2,0
	Galicia	7	14,3
	Comunidad de Madrid	2	4,1
	Región de Murcia	1	2,0
	Comunidad Foral de Navarra	4	8,2
	País Vasco	1	2,0
	Pruebas	1	2,0
año	2000	8	16,3
	2001	8	16,3
	2002	5	10,2
	2003	7	14,3
	2004	10	20,4
	2005	4	8,2
	2006	3	6,1
	2007	2	4,1
	2008	2	4,1
grupos de edad	45 a 54	6	12,5
	55 a 64	10	20,8
	65 a 74	24	50,0
	=>75	8	16,7

A10BF01 – ACARBOSA (continuación)		N	%
género	Mujer	33	67,3
	hombre	16	32,7
gravedad UE	No grave	36	73,5
	Grave	13	26,5
mortal	no	13	100,0
posición según sospecha	1	40	81,6
	2	5	10,2
	3	2	4,1
	4	2	4,1
tipo de fármaco	especialidad	47	95,9
	principio activo	2	4,1
genérico	marca comercial	47	100,0
sospecha	sospechoso	47	95,9
	sospechoso por interacción	2	4,1
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	19	38,8
	5-8 probable	30	61,2
especialidad farmacéutica	GLUCOBAY 100 100MG 100 COMPRIMIDOS	10	21,3
	GLUCOBAY 100 100MG 30 COMPRIMIDOS	9	19,1
	GLUCOBAY 50 50MG 100 COMPRIMIDOS	2	4,3
	GLUCOBAY 50 50MG 30 COMPRIMIDOS	15	31,9
	GLUCOBAY 50, 50 mg comprimidos, 100 comprimidos	1	2,1
	GLUCOBAY 50, 50 mg comprimidos, 30 comprimidos	1	2,1
	GLUCOBAY 50, comprimidos; 100 comprimidos	2	4,3
	GLUCOBAY 50, comprimidos; 30 comprimidos	1	2,1
	GLUMIDA 100MG 30 COMPRIMIDOS	2	4,3
	GLUMIDA 50, 30 comprimidos	1	2,1
	GLUMIDA 50MG 30 COMPRIMIDOS	3	6,4
forma farmacéutica	comprimidos	47	100,0
vía de administración	desconocida	1	2,0
	oral	48	98,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	36	87,8
	Diabetes mellitus tipo 2	4	9,8
	Glucosa elevada en sangre	1	2,4
Órgano	Exploraciones complementarias	5	7,9
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	8	12,7
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	1,6
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6	9,5
	Trastornos del sistema inmunológico	1	1,6
	Trastornos gastrointestinales	21	33,3

A10BF01 – ACARBOSA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4	6,3
	Trastornos hepatobiliares	11	17,5
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3	4,8
	Trastornos psiquiátricos	2	3,2
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,6
Término de alto nivel (MedDRA)	Análisis de la función hepática	4	5,1
	Anormalidades de la respiración	1	1,3
	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	1	1,3
	Coagulopatías	1	1,3
	Colestasis e ictericia	4	5,1
	Dermatitis y eczema	1	1,3
	Diarrea (excl infecciosa)	11	13,9
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	4	5,1
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1	1,3
	Dolores musculares	1	1,3
	Edema NCOC	2	2,5
	Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal (excl infecciones e infestaciones)	1	1,3
	Enfermedades por fotosensibilidad	1	1,3
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	1,3
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	4	5,1
	Flatulencia y distensión abdominal	11	13,9
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	7	8,9
	Procedimientos de exploración física	1	1,3
	Pruritus NCOC	4	5,1
	Síntomas de ansiedad	1	1,3
	Síntomas y signos anales y rectales	1	1,3
	Síntomas y signos de la lengua	1	1,3
	Síntomas y signos dispépticos	2	2,5
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	1	1,3
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	2	2,5
	Trastornos alérgicos NCOC	1	1,3
	Trastornos asténicos	2	2,5
	Trastornos del apetito	2	2,5
	Trastornos del estado de ánimo NCOC	1	1,3
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	3	3,8
	Úlceras y perforación duodenales	1	1,3

A10BF01 – ACARBOSA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Alanina aminotransferasa elevada	1	1,2
	Anorexia	1	1,2
	Apatía	1	1,2
	Apetito aumentado	1	1,2
	Artralgia	1	1,2
	Aspartato aminotransferasa elevada	1	1,2
	Astenia	2	2,5
	Coagulopatía	1	1,2
	Diarrea	11	13,6
	Disnea	1	1,2
	Dispepsia	2	2,5
	Dolor abdominal	4	4,9
	Dolor de espalda	1	1,2
	Eczema	1	1,2
	Edema de cara	2	2,5
	Edema de la lengua	1	1,2
	Enzimas hepáticos aumentados	3	3,7
	Erupción	2	2,5
	Erupción maculopapular	2	2,5
	Flatulencia	11	13,6
	Glutamilttransferasa gamma elevada	1	1,2
	Hemorragia de úlcera de duodeno	1	1,2
	Hepatitis	7	8,6
	Hepatitis colestática	2	2,5
	Hiperbilirrubinemia	1	1,2
	Hiperglucemia	1	1,2
	Hipersensibilidad	1	1,2
	Hipertransaminasemia	1	1,2
	Hipoglucemia	2	2,5
	Hipoglucemia no conocida	1	1,2
	Ictericia	1	1,2
	Mialgia	1	1,2
	Náuseas	1	1,2
	Nerviosismo	1	1,2
Peso disminuido	1	1,2	
Prurito	4	4,9	
Reacción de fotosensibilidad	1	1,2	
Tenesmo rectal	1	1,2	
Trastorno de las uñas	1	1,2	
Vómitos	1	1,2	

A10BF02 – MIGLITOL (26 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	8	30,8
	Aragón	1	3,8
	Canarias	2	7,7
	Castilla y León	1	3,8
	Cataluña	6	23,1
	Comunidad Valenciana	2	7,7
	Extremadura	1	3,8
	Galicia	1	3,8
	Comunidad de Madrid	1	3,8
	Comunidad Foral de Navarra	1	3,8
	País Vasco	2	7,7
año	2000	10	38,5
	2001	8	30,8
	2002	4	15,4
	2003	1	3,8
	2004	1	3,8
	2006	2	7,7
grupos de edad	45 a 54	1	3,8
	55 a 64	7	26,9
	65 a 74	11	42,3
	=>75	7	26,9
género	mujer	13	50,0
	hombre	13	50,0
gravedad UE	No grave	26	100,0
posición según sospecha	1	25	96,2
	2	1	3,8
tipo de fármaco	especialidad	25	96,2
	principio activo	1	3,8
genérico	marca comercial	25	100,0
sospecha	sospechoso	25	96,2
	sospechoso por interacción	1	3,8
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	8	30,8
	5-8 probable	18	69,2
especialidad farmacéutica	DIASTABOL 100 100MG 30 COMPRIMIDOS	1	4,0
	DIASTABOL 50 50MG 30 COMPRIMIDOS	10	40,0
	PLUMAROL 100MG 30 COMPRIMIDOS	8	32,0
	PLUMAROL 100MG 90 COMPRIMIDOS	2	8,0
	PLUMAROL 50MG 30 COMPRIMIDOS	4	16,0
forma farmacéutica	comprimidos	25	100,0
vía de administración	oral	26	100,0

A10BF02 – MIGLITOL (continuación)		N	%
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	23	92,0
	Diabetes mellitus tipo 2	1	4,0
	Prueba hemática anormal	1	4,0
Órgano	Infecciones e infestaciones	1	2,9
	Trastornos cardiacos	1	2,9
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	5,7
	Trastornos del sistema nervioso	2	5,7
	Trastornos gastrointestinales	22	62,9
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	4	11,4
	Trastornos oculares	1	2,9
	Trastornos renales y urinarios	2	5,7
Término de alto nivel (MedDRA)	Arritmias supraventriculares	1	2,3
	Cefaleas NCOC	1	2,3
	Diarrea (excl infecciosa)	8	18,6
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	7	16,3
	Flatulencia y distensión abdominal	12	27,9
	Hemorragias intestinales	1	2,3
	Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	1	2,3
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	2,3
	Sangrado o trastornos vasculares de la conjuntiva o de la córnea	1	2,3
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	1	2,3
	Síntomas vesicales y uretrales	1	2,3
	Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	1	2,3
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	1	2,3
	Temperatura corporal alterada	1	2,3
	Trastornos asténicos	2	4,7
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	2	4,7
	Trastornos febriles	1	2,3
Término preferente (MedDRA)	Cefalea	1	2,2
	Diarrea	8	17,8
	Distensión abdominal	1	2,2
	Dolor abdominal	7	15,6
	Fibrilación auricular	1	2,2
	Flatulencia	12	26,7
	Hemorragia conjuntival	1	2,2
	Hemorragia rectal	1	2,2
	Hiperhidrosis	1	2,2
	Hipotermia	1	2,2

A10BF02 – MIGLITOL (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Incontinencia urinaria	1	2,2
	Malestar general	2	4,4
	Mareo	1	2,2
	Náuseas	1	2,2
	Neumonía	1	2,2
	Pirexia	1	2,2
	Poliuria	1	2,2
	Respuesta terapéutica disminuida	1	2,2
	Sudor frío	1	2,2
	Vómitos	1	2,2

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (81 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	9	11,1
	Aragón	8	9,9
	Principado de Asturias	1	1,2
	Islas Baleares	2	2,5
	Cantabria	1	1,2
	Castilla y León	1	1,2
	Castilla-la Mancha	4	4,9
	Cataluña	14	17,3
	Comunidad Valenciana	5	6,2
	Galicia	15	18,5
	Comunidad de Madrid	7	8,6
	Región de Murcia	3	3,7
	Comunidad Foral de Navarra	1	1,2
	País Vasco	9	11,1
	Pruebas	1	1,2
año	2001	3	3,7
	2002	3	3,7
	2003	16	19,8
	2004	15	18,5
	2005	12	14,8
	2006	15	18,5
	2007	11	13,6
	2008	6	7,4
grupos de edad	35 a 44	2	2,7
	45 a 54	9	12,0
	55 a 64	21	28,0
	65 a 74	29	38,7
	=>75	14	18,7

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (continuación)		N	%
género	Mujer	51	63,0
	hombre	30	37,0
gravedad UE	No grave	40	49,4
	Grave	41	50,6
mortal	no	41	100,0
posición según sospecha	1	76	93,8
	2	4	4,9
	3	1	1,2
tipo de fármaco	especialidad	78	96,3
	principio activo	3	3,7
genérico	marca comercial	78	100,0
sospecha	sospechoso	77	95,1
	sospechoso por interacción	4	4,9
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	44	54,3
	5-8 probable	37	45,7
especialidad farmacéutica	AVANDIA 4MG 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	30	38,5
	AVANDIA 4MG 56 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	3	3,8
	AVANDIA 8 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 28 Comprimido recu	8	10,3
	AVANDIA 8MG 28 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	10	12,8
	AVANDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 28 Comprimido	20	25,6
	AVANDIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 56 Comprimido recu	7	9,0
forma farmacéutica	comprimidos	50	64,1
	comprimidos recubiertos con película	28	35,9
vía de administración	desconocida	2	2,5
	OFTÁLMICA	1	1,2
	oral	78	96,3
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	1	1,4
	Complicación diabética	2	2,8
	Diabetes mellitus	59	81,9
	Diabetes mellitus tipo 2	8	11,1
	Diabetes que complica el embarazo	1	1,4
	Trastorno vascular diabético	1	1,4
Órgano	Exploraciones complementarias	11	8,6
	Infecciones e infestaciones	1	,8
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	,8
	Trastornos cardíacos	11	8,6
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	6	4,7

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	17	13,3
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	,8
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9	7,0
	Trastornos del oído y del laberinto	1	,8
	Trastornos del sistema nervioso	8	6,3
	Trastornos gastrointestinales	12	9,4
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	27	21,1
	Trastornos hepato biliares	2	1,6
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	5	3,9
	Trastornos oculares	1	,8
	Trastornos psiquiátricos	5	3,9
	Trastornos renales y urinarios	1	,8
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	7	5,5
	Trastornos vasculares	2	1,6
	Término de alto nivel (MedDRA)	Alopecias	1
Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio		1	,7
Alteraciones de la percepción		1	,7
Alteraciones del comportamiento o de la socialización		1	,7
Alteraciones isquémicas de las coronarias		3	2,1
Análisis de enzimas tisulares NCOC		1	,7
Análisis de la función hepática		6	4,3
Anemia NCOC		14	9,9
Anemias hemolíticas NCOC		1	,7
Angioedemas		3	2,1
Anormalidades de la orina		1	,7
Anormalidades de la respiración		3	2,1
Cefaleas NCOC		5	3,5
Colecistitis y colelitiasis		1	,7
Desequilibrio iónico del potasio		1	,7
Diarrea (excl infecciosa)		4	2,8
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)		1	,7
Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo		1	,7
Dolor y molestias NCOC		1	,7
Edema NCOC		20	14,2
Edemas pulmonares		2	1,4
Elevación del colesterol		1	,7
Eritemas		1	,7
Estomatitis y ulceración		1	,7

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Flatulencia y distensión abdominal	2	1,4
	Fracturas patológicas y complicaciones	2	1,4
	Fracturas y luxaciones de la caja torácica	1	,7
	Hipertensiones pulmonares	1	,7
	Infecciones de estructuras cutáneas y tejidos blandos	1	,7
	Insuficiencia cardíaca NCOC	6	4,3
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	1	,7
	Leucopenias NCOC	2	1,4
	Miopatías	1	,7
	Neutropenias	1	,7
	Pancreatitis aguda y crónica	2	1,4
	Pneumotorax y derrames pleurales NCOC	1	,7
	Procedimientos de exploración física	5	3,5
	Pruritus NCOC	1	,7
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	,7
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	1	,7
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	1	,7
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	3	2,1
	Síntomas de ansiedad	3	2,1
	Síntomas y signos del oído interno	1	,7
	Síntomas y signos generales NCOC	1	,7
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	1	,7
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	3	2,1
	Trastornos asténicos	6	4,3
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	1	,7
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2	1,4
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	,7
	Trastornos del apetito	2	1,4
	Trastornos del deseo sexual	1	,7
	Trastornos del metabolismo y depósito de los lípidos NCOC	1	,7
	Trastornos del nervio olfatorio	1	,7
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	1	,7
Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	2	1,4	
Trastornos hipoglucémicos NCOC	4	2,8	
Trastornos visuales NCOC	1	,7	
Úlceras y perforación duodenales	1	,7	
Término preferente (MedDRA)	Acúfenos	1	,7
	Agitación	1	,7
	Alopecia	1	,7

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Alteración del equilibrio	1	,7
	Alteración visual	1	,7
	Alucinación	1	,7
	Anemia	12	8,4
	Anemia hemolítica	1	,7
	Anemia hipocrómica	1	,7
	Anemia megaloblástica	1	,7
	Angina de pecho	1	,7
	Angioedema	3	2,1
	Anorexia	2	1,4
	Anosmia	1	,7
	Ansiedad	1	,7
	Artralgia	1	,7
	Astenia	5	3,5
	Cefalea	5	3,5
	Colelitiasis	1	,7
	Derrame pleural	1	,7
	Diarrea	4	2,8
	Disfunción eréctil	1	,7
	Dislipidemia	1	,7
	Disnea	3	2,1
	Dolor abdominal	1	,7
	Dolor en una extremidad	1	,7
	Dolor torácico	1	,7
	Edema	11	7,7
	Edema de cara	3	2,1
	Edema generalizado	1	,7
	Edema gravitacional	2	1,4
	Edema periférico	4	2,8
	Edema pulmonar	2	1,4
	Empeoramiento de la enfermedad	1	,7
	Enzimas hepáticos aumentados	5	3,5
	Erupción eritematosa	1	,7
	Estomatitis aftosa	1	,7
	Estreñimiento	1	,7
	Fatiga	1	,7
	Flatulencia	2	1,4
	Fractura de costilla	1	,7
	Fractura patológica	2	1,4
	Furúnculo	1	,7

A10BG02 – ROSIGLITAZONA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Glutamyltransferasa gamma elevada	1	,7
	Granulocitopenia	1	,7
	Hematuria	1	,7
	Hemorragia de úlcera de duodeno	1	,7
	Hepatitis aguda	1	,7
	Hipercolesterolemia	1	,7
	Hiperhidrosis	1	,7
	Hiperpotasemia	1	,7
	Hipertensión	2	1,4
	Hipertensión pulmonar	1	,7
	Hipoglucemia	4	2,8
	Incontinencia fecal	1	,7
	Infarto agudo de miocardio	1	,7
	Insuficiencia cardiaca	6	4,2
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	1	,7
	Leucopenia	2	1,4
	Libido disminuida	1	,7
	Mareo	3	2,1
	Náuseas	3	2,1
	Nerviosismo	1	,7
	Pancreatitis	1	,7
	Pancreatitis aguda	1	,7
	Paranoia	1	,7
	Peso aumentado	5	3,5
	Prurito	1	,7
	Rabdomiolisis	1	,7
	Respuesta terapéutica disminuida	1	,7
	Sed	1	,7
Síndrome coronario agudo	1	,7	
Taquicardia	2	1,4	
Vómitos	1	,7	

A10BG03 – PIOGLITAZONA (65 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	7	10,8
	Aragón	7	10,8
	Principado de Asturias	1	1,5
	Islas Baleares	2	3,1
	Canarias	5	7,7
	Cantabria	1	1,5
	Castilla y León	3	4,6

A10BG03 – PIOGLITAZONA (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Castilla-la Mancha	2	3,1
	Cataluña	9	13,8
	Comunidad Valenciana	5	7,7
	Galicia	6	9,2
	Comunidad de Madrid	6	9,2
	Región de Murcia	2	3,1
	País Vasco	6	9,2
	La Rioja	1	1,5
	Pruebas	2	3,1
año	2000	1	1,5
	2002	7	10,8
	2003	10	15,4
	2004	11	16,9
	2005	8	12,3
	2006	5	7,7
	2007	15	23,1
	2008	8	12,3
grupos de edad	35 a 44	1	1,6
	45 a 54	15	24,2
	55 a 64	18	29,0
	65 a 74	19	30,6
	=>75	9	14,5
género	mujer	39	60,9
	hombre	25	39,1
gravedad UE	No grave	43	66,2
	Grave	22	33,8
mortal	no	22	100,0
posición según sospecha	1	65	100,0
tipo de fármaco	especialidad	62	95,4
	principio activo	3	4,6
genérico	marca comercial	62	100,0
sospecha	sospechoso	64	98,5
	sospechoso por interacción	1	1,5
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	27	41,5
	5-8 probable	38	58,5
especialidad farmacéutica	ACTOS 15 mg 28 comprimidos	11	17,7
	ACTOS 15MG 28 COMPRIMIDOS	8	12,9
	ACTOS 15MG 56 COMPRIMIDOS	2	3,2
	ACTOS 30 mg 28 comprimidos	17	27,4
	ACTOS 30MG 28 COMPRIMIDOS	17	27,4

A10BG03 – PIOGLITAZONA (continuación)		N	%
especialidad farmacéutica	ACTOS 30MG 50 COMPRIMIDOS	1	1,6
	ACTOS 30MG 56 COMPRIMIDOS	6	9,7
forma farmacéutica	comprimidos	62	100,0
vía de administración	desconocida	1	1,5
	oral	63	96,9
	transplacentaria	1	1,5
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	49	81,7
	Diabetes mellitus tipo 2	11	18,3
Órgano	Exploraciones complementarias	14	13,3
	Infecciones e infestaciones	1	1,0
	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	1,9
	Trastornos cardíacos	5	4,8
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	1,9
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	2,9
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	1,9
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5	4,8
	Trastornos del oído y del laberinto	2	1,9
	Trastornos del sistema nervioso	11	10,5
	Trastornos gastrointestinales	11	10,5
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	21	20,0
	Trastornos hepatobiliares	1	1,0
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	11	10,5
	Trastornos oculares	5	4,8
	Trastornos psiquiátricos	3	2,9
	Trastornos renales y urinarios	3	2,9
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	1,9
	Trastornos vasculares	1	1,0
	Término de alto nivel (MedDRA)	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	1
Alteraciones isquémicas de las coronarias		1	,9
Análisis de enzimas tisulares NCOC		1	,9
Análisis de la función hepática		7	6,0
Anemia NCOC		2	1,7
Anemias carenciales		1	,9
Angioedemas		1	,9
Anomalías sensitivas NCOC		1	,9
Anormalidades de la orina		3	2,6
Anormalidades de la respiración		2	1,7
Arritmias supraventriculares		1	,9
Artropatías NCOC		2	1,7

A10BG03 – PIOGLITAZONA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Cefaleas NCOC	3	2,6
	Colecistitis y colelitiasis	1	,9
	Colitis (excl infecciosa)	1	,9
	Diarrea (excl infecciosa)	1	,9
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	3	2,6
	Dolor y molestias NCOC	1	,9
	Dolores musculares	4	3,4
	Edema NCOC	17	14,5
	Elevación de los triglicéridos	1	,9
	Elevación del colesterol	1	,9
	Flatulencia y distensión abdominal	2	1,7
	Fracturas patológicas y complicaciones	1	,9
	Fracturas y luxaciones de miembros inferiores	1	,9
	Fracturas y luxaciones de miembros superiores	1	,9
	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	1	,9
	Infecciones bacterianas NCOC	1	,9
	Insuficiencia cardíaca NCOC	1	,9
	Lesiones traumáticas de localización inespecífica NCOC	1	,9
	Necrosis e insuficiencia vascular aórticas	1	,9
	Neuropatías periféricas NCOC	1	,9
	Parestesias y disestesias	1	,9
	Procedimientos de exploración física	7	6,0
	Pruritus NCOC	1	,9
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	6	5,1
	Síntomas de ansiedad	1	,9
	Síntomas y signos del oído interno	2	1,7
	Síntomas y signos dispépticos	1	,9
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	7	6,0
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	4	3,4
	Temblor (excl congénito)	1	,9
	Trastorno psicótico NCOC	1	,9
	Trastornos acidobásicos mixtos	1	,9
	Trastornos asténicos	3	2,6
	Trastornos cardíacos de conducción	1	,9
	Trastornos cardíacos NCOC	1	,9
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	2	1,7
	Trastornos del nervio óptico NCOC	1	,9
	Trastornos del sueño NCOC	1	,9
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	2	1,7

A10BG03 – PIOGLITAZONA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Trastornos tendinosos	2	1,7
	Trastornos visuales NCOOC	4	3,4
Término preferente (MedDRA)	Acidosis	1	,8
	Alanina aminotransferasa elevada	1	,8
	Alteración visual	2	1,7
	Anemia	2	1,7
	Anemia ferropénica	1	,8
	Angioedema	1	,8
	Ansiedad	1	,8
	Artralgia	7	5,8
	Artritis	2	1,7
	Aspartato aminotransferasa elevada	1	,8
	Astenia	2	1,7
	Bloqueo trifascicular	1	,8
	Caída	1	,8
	Cefalea	3	2,5
	Celulitis	1	,8
	Colelitiasis	1	,8
	Colitis necrosante	1	,8
	Conjuntivitis	1	,8
	Diarrea	1	,8
	Disfunción eréctil	2	1,7
	Disnea	2	1,7
	Dispepsia	1	,8
	Distensión abdominal	1	,8
	Dolor	1	,8
	Dolor abdominal	2	1,7
	Dolor en la zona superior del abdomen	1	,8
	Edema	5	4,1
	Edema de cara	2	1,7
	Edema generalizado	2	1,7
	Edema periférico	9	7,4
	Enzimas hepáticos aumentados	5	4,1
	Estenosis valvular aórtica	1	,8
	Fatiga	1	,8
	Fibrilación auricular	1	,8
	Flatulencia	1	,8
	Fractura de cadera	1	,8
Fractura de húmero	1	,8	
Fractura patológica	1	,8	

A10BG03 – PIOGLITAZONA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Glutamyltransferasa gamma elevada	2	1,7
	Hematuria	3	2,5
	Hipercolesterolemia	1	,8
	Hipertrigliceridemia	1	,8
	Hipoestesia	1	,8
	Hipoglucemia	1	,8
	Hipoglucemia neonatal	1	,8
	Infarto de miocardio	1	,8
	Insuficiencia cardiaca	1	,8
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	1	,8
	Mareo	6	5,0
	Mialgia	4	3,3
	Náuseas	3	2,5
	Neuritis óptica	1	,8
	Neuropatía periférica	1	,8
	Parestesia	1	,8
	Peso aumentado	7	5,8
	Prurito	1	,8
	Síncope	1	,8
	Temblor	1	,8
	Tendinitis	2	1,7
	Trastorno cardiaco	1	,8
	Trastorno del sueño	1	,8
	Trastorno psicótico	1	,8
Vértigo	2	1,7	
Visión borrosa	2	1,7	
Vómitos	2	1,7	

A10BH01 – SITAGLIPTINA (32 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	5	15,6
	Aragón	3	9,4
	Islas Baleares	1	3,1
	Canarias	1	3,1
	Castilla y León	1	3,1
	Castilla-la Mancha	1	3,1
	Cataluña	3	9,4
	Comunidad Valenciana	1	3,1
	Extremadura	1	3,1
	Galicia	6	18,8

A10BH01 – SITAGLIPTINA (continuación)		N	%
Comunidad Autónoma	Región de Murcia	2	6,3
	País Vasco	7	21,9
año	2008	32	100,0
grupos de edad	35 a 44	1	3,3
	45 a 54	2	6,7
	55 a 64	12	40,0
	65 a 74	9	30,0
	=>75	6	20,0
género	mujer	18	56,3
	hombre	14	43,8
gravedad UE	No grave	21	65,6
	Grave	11	34,4
mortal	no	11	100,0
posición según sospecha	1	31	96,9
	2	1	3,1
tipo de fármaco	especialidad	32	100,0
genérico	marca comercial	32	100,0
sospecha	sospechoso	31	96,9
	sospechoso por interacción	1	3,1
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	17	53,1
	5-8 probable	15	46,9
especialidad farmacéutica	JANUVIA 100MG 28 COMPRIMIDOS RECUB CON PEL	30	93,8
	JANUVIA 100MG 50 COMPRIMIDOS RECUB CON PEL	2	6,3
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	32	100,0
vía de administración	oral	32	100,0
indicación terapéutica	Diabetes insípida	1	3,2
	Diabetes mellitus	8	25,8
	Diabetes mellitus tipo 2	22	71,0
Órgano	Infecciones e infestaciones	3	7,0
	Trastornos cardiacos	1	2,3
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	20,9
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	2,3
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	2,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3	7,0
	Trastornos del sistema nervioso	4	9,3
	Trastornos gastrointestinales	5	11,6
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	11,6
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	6	14,0

A10BH01 – SITAGLIPTINA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos oculares	1	2,3
	Trastornos psiquiátricos	1	2,3
	Trastornos renales y urinarios	1	2,3
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	2,3
	Trastornos vasculares	1	2,3
Término de alto nivel (MedDRA)	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	4	7,8
	Broncoespasmo y obstrucción	1	2,0
	Confusión y desorientación	1	2,0
	Diarrea (excl infecciosa)	3	5,9
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	1	2,0
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1	2,0
	Dolor y molestias NCOC	1	2,0
	Dolores musculares	3	5,9
	Edema NCOC	2	3,9
	Enfermedades ampollosas	1	2,0
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	1	2,0
	Enfermedades exfoliativas	2	3,9
	Enfermedades por fotosensibilidad	1	2,0
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	2	3,9
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	1	2,0
	Infecciones del tracto respiratorio alto	2	3,9
	Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	1	2,0
	Pruritus NCOC	1	2,0
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	1	2,0
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	1	2,0
	Síntomas vesicales y uretrales	1	2,0
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	1	2,0
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	4	7,8
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	2	3,9
	Trastornos asténicos	1	2,0
	Trastornos de la lactación	1	2,0
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	2,0
	Trastornos eosinofílicos	1	2,0
	Trastornos febriles	1	2,0
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	1	2,0
	Trastornos lagrimales	1	2,0
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	1	2,0
	Ulceraciones de la piel y del tejido subcutáneo	1	2,0

A10BH01 – SITAGLIPTINA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Urticarias	2	3,9
	Vasculitis de la piel	1	2,0
Término preferente (MedDRA)	Arcadas	1	1,8
	Artralgia	4	7,3
	Broncoespamo	1	1,8
	Bronquitis	1	1,8
	Crisis asmática	1	1,8
	Dermatitis bullosa	1	1,8
	Dermatitis exfoliativa	2	3,6
	Diarrea	3	5,5
	Dolor abdominal	1	1,8
	Dolor torácico	1	1,8
	Edema	1	1,8
	Edema periférico	1	1,8
	Eosinofilia	1	1,8
	Erupción vesicular	1	1,8
	Estado confusional	1	1,8
	Galactorrea	1	1,8
	Hinchazón articular	1	1,8
	Hiperglucemia	2	3,6
	Hiperhidrosis	1	1,8
	Hipoglucemia	1	1,8
	Incontinencia urinaria	1	1,8
	Malestar general	1	1,8
	Mareo	1	1,8
	Mialgia	3	5,5
	Molestia musculoesquelética	1	1,8
	Nasofaringitis	2	3,6
	Náuseas	1	1,8
	Ojo seco	1	1,8
	Palpitaciones	1	1,8
	Pirexia	1	1,8
	Prurito generalizado	1	1,8
	Reacción cutánea	1	1,8
	Reacción de fotosensibilidad	1	1,8
	Rigidez articular	2	3,6
Rubefacción	1	1,8	
Sensación de frío	1	1,8	
Síncope	1	1,8	
Somnolencia	3	5,5	

A10BH01 – SITAGLIPTINA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Úlcera de la piel	1	1,8
	Urticaria	2	3,6
	Vasculitis leucocitoclástica	1	1,8

A10BX02 – REPAGLINIDA (82 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	7	8,5
	Aragón	9	11,0
	Principado de Asturias	2	2,4
	Islas Baleares	2	2,4
	Canarias	2	2,4
	Cantabria	2	2,4
	Castilla y León	4	4,9
	Castilla-la Mancha	5	6,1
	Cataluña	8	9,8
	Comunidad Valenciana	8	9,8
	Extremadura	4	4,9
	Galicia	13	15,9
	Comunidad de Madrid	6	7,3
	Región de Murcia	1	1,2
	Comunidad Foral de Navarra	2	2,4
	País Vasco	6	7,3
	La Rioja	1	1,2
año	2000	9	11,0
	2001	10	12,2
	2002	17	20,7
	2003	10	12,2
	2004	5	6,1
	2005	9	11,0
	2006	7	8,5
	2007	7	8,5
	2008	8	9,8
grupos de edad	35 a 44	3	3,8
	45 a 54	7	8,9
	55 a 64	18	22,8
	65 a 74	30	38,0
	=>75	21	26,6
género	mujer	48	59,3
	hombre	33	40,7
gravedad UE	No grave	63	76,8
	Grave	19	23,2

A10BX02 – REPAGLINIDA (continuación)		N	%
Mortal	no	19	100,0
posición según sospecha	1	66	80,5
	2	11	13,4
	3	4	4,9
	4	1	1,2
tipo de fármaco	especialidad	76	92,7
	principio activo	6	7,3
genérico	marca comercial	76	100,0
sospecha	sospechoso	75	91,5
	sospechoso por interacción	7	8,5
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	35	42,7
	5-8 probable	47	57,3
especialidad farmacéutica	NOVONORM 0,5MG 90 COMPRIMIDOS	26	34,2
	NOVONORM 1MG 90 COMPRIMIDOS	14	18,4
	NOVONORM 2MG 90 COMPRIMIDOS	15	19,7
	PRANDIN 0,5MG 90 COMPRIMIDOS	7	9,2
	PRANDIN 1MG 90 COMPRIMIDOS	8	10,5
	PRANDIN 2MG 90 COMPRIMIDOS	6	7,9
forma farmacéutica	comprimidos	76	100,0
vía de administración	desconocida	4	4,9
	oral	78	95,1
indicación terapéutica	Cetoacidosis diabética	1	1,3
	Coma diabético	1	1,3
	Complicación diabética	2	2,6
	Diabetes mellitus	51	67,1
	Diabetes mellitus tipo 2	15	19,7
	Hiper glucemia	3	3,9
	Prueba hemática anormal	3	3,9
Órgano	Exploraciones complementarias	3	2,8
	Infecciones e infestaciones	1	,9
	Trastornos cardiacos	5	4,7
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	21	19,8
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	1,9
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	,9
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	8	7,5
	Trastornos del sistema inmunológico	1	,9
	Trastornos del sistema nervioso	11	10,4
	Trastornos gastrointestinales	27	25,5
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	4,7
	Trastornos hepaticos	11	10,4

A10BX02 – REPAGLINIDA (continuación)		N	%
Órgano	Trastornos oculares	1	,9
	Trastornos psiquiátricos	5	4,7
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	2,8
	Trastornos vasculares	1	,9
Término de alto nivel (MedDRA)	Alopecias	1	,8
	Alteraciones afectivas NCOC	1	,8
	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	1	,8
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	1	,8
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	1	,8
	Análisis de enzimas tisulares NCOC	1	,8
	Análisis de la función hepática	3	2,4
	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	1	,8
	Cefaleas NCOC	3	2,4
	Coagulopatías	1	,8
	Colestasis e ictericia	4	3,2
	Confusión y desorientación	1	,8
	Desequilibrio del metabolismo del sodio	1	,8
	Diarrea (excl infecciosa)	8	6,3
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	10	7,9
	Dolor y molestias NCOC	2	1,6
	Enfermedades ampollasas	2	1,6
	Enfermedades por fotosensibilidad	1	,8
	Eritemas	5	4,0
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	5	4,0
	Estados de coma	1	,8
	Estados disociativos	1	,8
	Estomatitis y ulceración	1	,8
	Flatulencia y distensión abdominal	1	,8
	Gastritis (excl infecciosa)	1	,8
	Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	1	,8
	Hemorragias intestinales	1	,8
	Hipertensiones pulmonares	1	,8
	Infecciones del tracto respiratorio alto	1	,8
	Insuficiencia cardiaca NCOC	1	,8
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	7	5,6
	Neutropenias	1	,8
	Pancreatitis aguda y crónica	1	,8
	Parestesias y disestesias	2	1,6

A10BX02 – REPAGLINIDA (continuación)		N	%
Término de alto nivel (MedDRA)	Pruritus NCOC	4	3,2
	Sequedad oral y alteración de la saliva	2	1,6
	Signos y síntomas del tracto reproductor NCOC	1	,8
	Signos y síntomas mamarios	1	,8
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	1	,8
	Síntomas de ansiedad	4	3,2
	Síntomas y signos anales y rectales	1	,8
	Síntomas y signos cardíacos NCOC	2	1,6
	Síntomas y signos dispépticos	3	2,4
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	8	6,3
	Temblor (excl congénito)	1	,8
	Tos y síntomas asociados	2	1,6
	Trastornos alérgicos NCOC	1	,8
	Trastornos asténicos	3	2,4
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2	1,6
	Trastornos de la mama NCOC	1	,8
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	3	2,4
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	1	,8
	Trastornos hipoglucémicos NCOC	7	5,6
	Trastornos psoriásicos	1	,8
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	1	,8
Trastornos visuales NCOC	1	,8	
Urticarias	1	,8	
Término preferente (MedDRA)	Acaloramiento	1	,7
	Alanina aminotransferasa elevada	1	,7
	Alopecia	1	,7
	Alteración visual	1	,7
	Ansiedad	1	,7
	Aspartato aminotransferasa elevada	1	,7
	Astenia	1	,7
	Ataxia	1	,7
	Aumento de tamaño de la mama	1	,7
	Boca seca	2	1,5
	Cefalea	3	2,2
	Coagulopatía	1	,7
	Colestasis	1	,7
	Coma hipoglucémico	1	,7
	Despersonalización	1	,7
	Diarrea	8	6,0
	Dispepsia	3	2,2

A10BX02 – REPAGLINIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Dolor	1	,7
	Dolor abdominal	10	7,5
	Dolor de mama	1	,7
	Dolor perineal	1	,7
	Dolor torácico	1	,7
	Enzimas hepáticos aumentados	2	1,5
	Erupción	3	2,2
	Erupción eritematosa	5	3,7
	Erupción maculopapular	2	1,5
	Estado confusional	1	,7
	Esteatosis hepática	1	,7
	Estomatitis	1	,7
	Estreñimiento	1	,7
	Fatiga	1	,7
	Flatulencia	1	,7
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada	1	,7
	Gastritis	1	,7
	Glutamyltransferasa gamma elevada	1	,7
	Granulocitopenia	1	,7
	Hemoptisis	1	,7
	Hemorragia rectal	1	,7
	Hepatitis	2	1,5
	Hepatitis autoinmunitaria	1	,7
	Hepatitis colestática	3	2,2
	Hiperbilirrubinemia	1	,7
	Hiperestesia	1	,7
	Hiperhidrosis	3	2,2
	Hipersensibilidad	1	,7
	Hipertensión pulmonar	1	,7
	Hipertransaminasemia	1	,7
	Hipoglucemia	7	5,2
	Hiponatremia	1	,7
	Ictus isquémico	1	,7
	Insomnio	1	,7
	Insuficiencia cardiaca	1	,7
	Labilidad afectiva	1	,7
	Lesión traumática hepatocelular	3	2,2
	Malestar general	2	1,5
	Mareo	1	,7
	Náuseas	6	4,5

A10BX02 – REPAGLINIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Necrosis epidérmica tóxica	2	1,5
	Nerviosismo	3	2,2
	Palpitaciones	2	1,5
	Pancreatitis aguda	1	,7
	Parestesia	1	,7
	Prurito	4	3,0
	Prurito anal	1	,7
	Psoriasis	1	,7
	Reacción de fotosensibilidad	1	,7
	Rinitis	1	,7
	Rubefacción	1	,7
	Somnolencia	1	,7
	Taquicardia	2	1,5
	Temblor	1	,7
	Tenesmo rectal	1	,7
	Tos	1	,7
	Urticaria	1	,7
Vómitos	4	3,0	

A10BX03 – NATEGLINIDA (7 registros)		N	%
Comunidad Autónoma	Andalucía	1	14,3
	Aragón	1	14,3
	Cataluña	1	14,3
	Comunidad Valenciana	1	14,3
	Galicia	2	28,6
	Comunidad de Madrid	1	14,3
año	2002	4	57,1
	2003	2	28,6
	2006	1	14,3
grupos de edad	35 a 44	1	20,0
	45 a 54	1	20,0
	65 a 74	2	40,0
	=>75	1	20,0
género	mujer	4	57,1
	hombre	3	42,9
gravedad UE	No grave	6	85,7
	Grave	1	14,3
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	6	85,7
	2	1	14,3

A10BX03 – NATEGLINIDA (continuación)		N	%
tipo de fármaco	especialidad	7	100,0
genérico	marca comercial	7	100,0
sospecha	sospechoso	7	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	2	28,6
	5-8 probable	5	71,4
especialidad farmacéutica	STARLIX 120MG 84 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	3	42,9
	STARLIX 180MG 84 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	1	14,3
	STARLIX 60MG 84 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	3	42,9
forma farmacéutica	comprimidos recubiertos con película	7	100,0
vía de administración	oral	7	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	6	85,7
	Diabetes mellitus tipo 2	1	14,3
Órgano	Exploraciones complementarias	1	8,3
	Trastornos cardiacos	1	8,3
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	8,3
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	8,3
	Trastornos del sistema nervioso	2	16,7
	Trastornos gastrointestinales	3	25,0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2	16,7
	Trastornos hepato biliarios	1	8,3
Término de alto nivel (MedDRA)	Cefaleas migrañosas	1	7,1
	Cefaleas NCOC	1	7,1
	Diarrea (excl infecciosa)	1	7,1
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	2	14,3
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	1	7,1
	Flatulencia y distensión abdominal	1	7,1
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	1	7,1
	Procedimientos de exploración física	1	7,1
	Pruritus NCOC	1	7,1
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	1	7,1
	Trastornos asténicos	1	7,1
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	1	7,1
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	1	7,1
	Término preferente (MedDRA)	Astenia	1
Cefalea		1	7,1
Diarrea		1	7,1
Dolor abdominal		2	14,3

A10BX03 – NATEGLINIDA (continuación)		N	%
Término preferente (MedDRA)	Estreñimiento	1	7,1
	Flatulencia	1	7,1
	Hepatitis	1	7,1
	Hiperglucemia	1	7,1
	Migraña	1	7,1
	Peso aumentado	1	7,1
	Prurito	1	7,1
	Respuesta terapéutica disminuida	1	7,1
	Taquicardia	1	7,1

A10BX04 – EXENATIDA (1 registro)		N	%
Comunidad Autónoma	Región de Murcia	1	100,0
año	2008	1	100,0
grupos de edad	45 a 54	1	100,0
género	hombre	1	100,0
gravedad UE	Grave	1	100,0
mortal	no	1	100,0
posición según sospecha	1	1	100,0
tipo de fármaco	especialidad	1	100,0
genérico	marca comercial	1	100,0
sospecha	sospechoso	1	100,0
algoritmo (resultado de la evaluación)	1-4 posible	1	100,0
especialidad farmacéutica	BYETTA 5MCG 1 PLUMA PREC SOL INY	1	100,0
forma farmacéutica	jeringas precargadas	1	100,0
vía de administración	subcutánea	1	100,0
indicación terapéutica	Diabetes mellitus	1	100,0
Órgano	Trastornos cardiacos	1	33,3
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	33,3
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	33,3
Término de alto nivel (MedDRA)	Arritmias supraventriculares	1	25,0
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	1	25,0
	Trastornos asténicos	1	25,0
	Trastornos por debilidad muscular	1	25,0
Término preferente (MedDRA)	Fatiga	1	25,0
	Fibrilación auricular	1	25,0
	Palpitaciones	1	25,0
	Pérdida de fuerza muscular	1	25,0

ANEXO 6. VALORES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS CUALITATIVO.

Anexo 6. 1. Número de notificaciones, fármacos y reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos. Razones de notificación.

año	recuento (N)			Razones de notificación	
	notificaciones	RAMs	fármacos	nº RAMs/ notificación	nº fármacos/ notificación
2000	66	105	152	1,6	2,3
2001	79	136	245	1,7	3,1
2002	132	236	358	1,8	2,7
2003	121	197	330	1,6	2,7
2004	153	236	377	1,5	2,5
2005	155	259	434	1,7	2,8
2006	180	274	500	1,5	2,8
2007	171	282	526	1,6	3,1
2008	196	324	581	1,7	3
Total	1253	2049	3503	1,6	2,8
Media	139,2	227,7	389,2	1,6	2,8
Δ 2000-2008	197,0	208,6	282,2	-	-

Anexo 6. 2. Número de notificaciones de reacciones adversas con subgrupos farmacológicos antidiabéticos implicados (RA_{ADB}). Tasa de notificación anual y global.

año	Número de notificaciones					Tasa de notificación (RA _{ADB} /10 ⁶ habitantes)	
	Insulinas* (a)	AHOs* (b)	(a+b)	TOTAL ** (A10A ó A10B ó A10A+A10B)	politerapia insulina+AHOs	Insulinas	AHOs
2000	5	62	67	66	1	0,12	1,53
2001	10	70	80	78	2	0,24	1,70
2002	9	125	134	132	2	0,22	2,99
2003	8	114	122	121	1	0,19	2,67
2004	33	126	159	153	6	0,76	2,92
2005	34	124	158	152	6	0,77	2,81
2006	33	149	182	177	5	0,74	3,33
2007	37	143	180	171	9	0,82	3,16
2008	40	165	205	195	10	0,87	3,57
Subtotal	209	1078	1287	1245	42	0,54	2,77
% Subtotal	16,2	83,8	100	-	-	-	-
% politerap	96,6		-	100	3,4	-	-

*Se cuantifican las notificaciones donde se presentan tanto solos como en combinación con el otro subgrupo farmacológico. **Las notificaciones en las que se registra combinación de Insulinas y AHOs se cuantifican una sola vez. Hay 8 notificaciones de las 1253 originales en las que todos los antidiabéticos presentes sólo se codifican como A10, se desconoce el subgrupo farmacológico afectado (1253-1245=8).

Anexo 6. 3. Resumen del número de notificaciones de reacciones adversas a subgrupo terapéutico y subgrupos farmacológicos antidiabéticos.

Subgrupo terapéutico / Subgrupos farmacológicos	año									TOTAL
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10A*	5	10	9	8	33	34	33	37	40	209
A10B*	62	70	125	114	126	124	149	143	165	1078
Total (A10)	66	79	132	121	153	155	180	171	196	1253

*Se cuantifican las notificaciones donde se presentan tanto solos como en combinación con el otro subgrupo farmacológico.

Anexo 6. 4. Riesgo estimado (notificaciones de sospechas de RAs/100.000 pacientes/año) de reacciones adversas a subgrupo terapéutico y subgrupos farmacológicos antidiabéticos.

Subgrupo terapéutico / Subgrupos farmacológicos	año									Media
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10A	1,2	2,5	2,2	1,9	5,8	5,8	5,5	5,8	5,9	4,1
A10B	5,4	5,5	9,0	7,6	7,6	7,0	7,9	7,2	7,8	7,2
Total (A10)	4,2	4,7	7,3	6,3	6,9	6,6	7,2	6,5	7,0	6,3

Anexo 6. 5. Número de notificaciones de reacciones adversas a subgrupos químicos antidiabéticos.

Subgrupos químicos	año									TOTAL
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10AB	1	2	1	3	4	7	6	7	14	45
A10AC	1	5	5	1	2	5	4	3	5	31
A10AD	2	5	4	4	12	8	7	8	10	60
A10AE	1	0	0	0	20	19	24	22	21	107
A10AF	0	0	0	0	0	0	0	8	0	8
A10BA	17	19	55	63	69	65	82	76	82	528
A10BB	24	33	56	41	40	47	50	34	35	360
A10BD	0	0	0	0	2	8	18	34	27	89
A10BF	19	17	12	8	12	5	7	3	4	87
A10BG	1	4	10	26	26	21	20	27	15	150
A10BH	0	0	0	0	0	0	0	0	33	33
A10BX	9	11	21	13	9	11	9	8	12	103

Anexo 6. 6. Riesgo estimado de reacciones adversas a subgrupos químicos antidiabéticos.

Subgrupos químicos	año									Media
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10AB	2,7	5,6	2,7	7,4	6,9	10,3	7,6	7,7	13,4	7,1
A10AC	0,4	2,2	2,2	0,4	0,8	2,3	2,1	1,9	3,9	1,8
A10AD	1,5	3,7	2,7	2,6	5,2	3,5	3,1	3,5	4,4	3,3
A10AE	74,8	0,0		0,0	79,1	31,9	21,9	13,4	9,6	28,8
A10AF								2354,6	0,0	1177,3
A10BA	12,6	10,3	22,1	19,8	16,9	13,1	13,7	10,7	9,7	14,3
A10BB	2,8	3,6	5,8	4,1	4,0	4,8	5,1	3,6	3,8	4,2
A10BD					177,6	53,4	67,9	89,8	54,8	88,7
A10BF	13,9	12,0	8,8	6,1	9,7	4,5	7,1	3,6	5,8	7,9
A10BG			743,9	617,2	83,4	54,8	46,9	59,8	34,4	234,3
A10BH								0,0	153,3	76,6
A10BX	47,5	33,9	46,4	25,8	8,4	9,0	6,5	5,2	7,1	21,1

Anexo 6. 7. Número de notificaciones de reacciones adversas a principios activos antidiabéticos.

Principios activos	año									TOTAL
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10AB01	1	0	0	0	2	0	1	0	1	5
A10AB04	0	2	1	1	1	3	1	3	3	15
A10AB05	0	0	0	2	1	4	4	4	9	24
A10AB06	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
A10AC01	1	5	5	1	2	5	4	3	5	31
A10AD01	2	2	3	1	4	1	4	1	1	19
A10AD04	0	3	1	0	0	0	3	2	2	11
A10AD05	0	0	0	3	8	7	2	5	7	32
A10AE01	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
A10AE04	0	0	0	0	20	10	9	16	12	67
A10AE05	0	0	0	0	0	9	15	6	9	39
A10AF01	0	0	0	0	0	0	0	8	0	8
A10BA02	17	19	54	61	69	65	82	76	82	525
A10BA03	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3
A10BB01	12	16	27	27	17	22	27	13	9	170
A10BB02	1	0	1	1	0	0	1	0	0	4
A10BB07	1	0	4	1	3	2	2	2	2	17
A10BB08	0	0	1	1	0	0	1	1	0	4
A10BB09	4	4	10	3	8	9	8	5	7	58

(continuación Anexo 6. 7)

Principios activos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
A10BB12	6	13	13	8	12	14	10	14	17	107
A10BB91	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
A10BD03	0	0	0	0	2	8	18	27	12	67
A10BD04	0	0	0	0	0	0	0	7	3	10
A10BD05	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
A10BD07	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
A10BD08	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7
A10BF01	9	9	6	7	10	4	4	3	3	55
A10BF02	10	8	6	1	2	1	3	0	1	32
A10BG02	0	3	3	16	15	13	15	12	6	83
A10BG03	1	1	7	10	11	8	5	15	9	67
A10BH01	0	0	0	0	0	0	0	0	33	33
A10BX02	9	11	17	11	9	11	8	8	11	95
A10BX03	0	0	4	2	0	0	1	0	0	7
A10BX04	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Anexo 6. 8. Riesgo estimado de reacciones adversas a principios activos antidiabéticos.

Principios activos	año									Media
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10AB01	3,2	0,0	0,0	0,0	6,6	0,0	4,5	0,0	5,3	2,2
A10AB04	0,0	23,2	9,9	8,4	6,8	17,2	4,8	12,3	11,3	10,4
A10AB05					7,6	15,0	11,2	8,9	17,6	12,1
A10AB06								0,0	12,4	6,2
A10AC01	0,4	2,2	2,2	0,4	0,8	2,3	2,2	2,0	4,1	1,8
A10AD01	1,6	1,5	2,0	0,6	2,7	0,8	5,3	1,6	1,7	2,0
A10AD04	0,0	3455,6	36049,4	0,0	0,0	0,0	6,5	4,0	3,8	4391,0
A10AD05					18,0	9,8	1,9	4,3	5,9	8,0
A10AE01	74,8	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,3
A10AE04				0,0	80,7	18,4	10,9	13,9	7,9	22,0
A10AE05						178,3	56,4	12,3	13,3	65,1
A10AF01								2354,6	0,0	1177,3
A10BA02	13,6	10,8	22,4	19,6	17,0	13,1	13,7	10,7	9,7	14,5
A10BA03	0,0	0,0	13,1	30,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8
A10BB01	3,0	4,1	7,2	7,5	4,9	6,7	8,6	4,5	3,4	5,6
A10BB02	13,6	0,0	17,4	19,7	0,0	0,0	32,3	0,0	0,0	9,2
A10BB07	1,5	0,0	6,8	1,8	5,9	4,3	4,7	5,2	5,7	4,0
A10BB08	0,0	0,0	15,5	15,7	0,0	0,0	18,7	19,5	0,0	7,7
A10BB09	3,2	3,0	7,0	2,0	5,3	6,0	5,3	3,3	4,7	4,4

(continuación Anexo 6. 8)

Principios activos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Media
A10BB12	2,6	4,3	3,6	2,0	2,8	3,1	2,2	3,0	3,7	3,0
A10BB91	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	0,0	19,8	0,0	0,0	3,6
A10BD03					177,6	53,4	67,9	82,0	38,4	83,9
A10BD04								142,1	24,4	83,2
A10BD05									120,4	120,4
A10BD07									540,7	540,7
A10BD08									315,9	315,9
A10BF01	7,9	8,6	5,9	7,0	10,5	4,5	5,1	4,4	5,3	6,6
A10BF02	42,6	22,0	17,1	3,2	7,2	4,3	15,8	0,0	8,0	13,3
A10BG02					90,9	68,3	75,9	63,2	37,5	67,1
A10BG03			520,8	237,4	75,0	41,5	21,9	57,3	32,6	140,9
A10BH01								0,0	155,5	77,8
A10BX02	80,7	43,2	45,9	24,3	9,1	9,5	6,0	5,3	6,7	25,6
A10BX03			191,4	61,4	0,0	0,0	60,9	0,0	0,0	44,8
A10BX04									2250,3	2250,3

Anexo 6. 9. Número de fármacos por notificación. Subgrupo farmacológico, subgrupos químicos y principios activos de Insulinas.

INSULINAS		nº de fármacos / notificación												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14
Subgrupo farmacológico	A10A	95	44	13	13	10	19	4	5	3	0	1	1	1
Subgrupo químico	A10AB	9	20	3	1	3	6	0	0	2	0	0	1	0
	A10AC	12	3	2	4	2	4	2	2	0	0	0	0	0
	A10AD	29	9	5	3	4	5	2	2	0	0	1	0	0
	A10AE	42	29	9	6	5	8	0	3	3	0	0	1	1
	A10AF	3	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Principio activo	A10AB01	2	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	A10AB04	2	7	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
	A10AB05	5	12	1	0	1	4	0	0	0	0	0	1	0
	A10AB06	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A10AC01	12	3	2	4	2	4	2	2	0	0	0	0	0
	A10AD01	7	6	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	A10AD04	4	2	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	A10AD05	18	1	2	2	2	3	1	2	0	0	1	0	0
	A10AE01	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A10AE04	20	20	6	4	4	6	0	2	3	0	0	1	1
	A10AE05	21	9	3	2	1	2	0	1	0	0	0	0	0
	A10AF01	3	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0

Anexo 6. 10. Número de fármacos por notificación. Subgrupo farmacológico, subgrupos químicos y principios activos de AHOs.

AHOs		nº de fármacos / notificación												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14
Subgrupo farmacológico	A10B	522	129	100	85	78	96	29	18	10	5	3	2	1
Subgrupo químico	A10BA	221	66	63	46	37	57	15	13	4	2	2	1	1
	A10BB	91	51	42	46	44	53	13	9	4	4	1	1	1
	A10BD	42	12	6	9	8	5	6	0	1	0	0	0	0
	A10BF	38	14	8	9	6	6	2	2	2	0	0	0	0
	A10BG	69	19	13	14	15	12	5	0	1	0	1	1	0
	A10BH	16	4	1	1	3	6	0	1	1	0	0	0	0
	A10BX	45	13	10	8	8	9	4	1	4	1	0	0	0
Principio activo	A10BA02	220	65	62	46	37	57	15	13	4	2	2	1	1
	A10BA03	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A10BB01	37	28	17	24	22	26	10	3	0	2	1	0	0
	A10BB02	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	A10BB07	2	4	2	2	2	2	1	0	0	1	0	0	1
	A10BB08	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	A10BB09	12	7	3	10	7	13	2	3	1	0	0	0	0
	A10BB12	40	13	16	10	10	12	0	2	3	1	0	0	0
	A10BB91	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	A10BD03	27	11	6	7	8	3	4	0	1	0	0	0	0
	A10BD04	6	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	A10BD05	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	A10BD07	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	A10BD08	6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	A10BF01	22	9	6	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0
	A10BF02	16	5	2	4	1	3	0	0	1	0	0	0	0
	A10BG02	45	11	3	6	6	6	3	0	1	0	1	1	0
	A10BG03	24	8	10	8	9	6	2	0	0	0	0	0	0
	A10BH01	16	4	1	1	3	6	0	1	1	0	0	0	0
	A10BX02	41	10	10	8	8	8	4	1	4	1	0	0	0
A10BX03	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A10BX04	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

Anexo 6. 11. Número de Antidiabéticos por notificación. Subgrupo farmacológico, subgrupos químicos y principios activos de Insulinas.

INSULINAS		número de antidiabéticos / notificación				
		1	2	3	4	7
Subgrupo farmacológico	A10A	130	53	22	3	1
Subgrupo químico	A10AB	12	26	6	0	1
	A10AC	19	6	5	1	0
	A10AD	39	15	5	1	0
	A10AE	57	32	15	2	1
	A10AF	3	4	0	0	1
Principio activo	A10AB01	2	2	1	0	0
	A10AB04	3	9	2	0	1
	A10AB05	7	14	3	0	0
	A10AB06	0	1	0	0	0
	A10AC01	19	6	5	1	0
	A10AD01	13	5	0	1	0
	A10AD04	4	4	2	1	0
	A10AD05	22	6	3	1	0
	A10AE01	1	0	0	0	0
	A10AE04	30	24	10	2	1
	A10AE05	26	8	5	0	0
A10AF01	3	4	0	0	1	

Anexo 6. 12. Número de Antidiabéticos por notificación. Subgrupo farmacológico, subgrupos químicos y principios activos de AHOS.

AHOS		número de antidiabéticos / notificación				
		1	2	3	4	5
Subgrupo farmacológico	A10B	798	219	56	4	1
Subgrupo químico	A10BA	338	140	45	4	1
	A10BB	173	141	43	2	1
	A10BD	62	21	5	0	1
	A10BF	52	23	11	1	0
	A10BG	86	47	16	1	0
	A10BH	19	6	6	1	1
	A10BX	68	25	8	1	1
Principio activo	A10BA02	337	139	44	4	1
	A10BA03	1	1	1	0	0
	A10BB01	77	71	21	1	0
	A10BB02	3	1	0	0	0

(continuación Anexo 6. 12)

AHOS		número de antidiabéticos / notificación				
		1	2	3	4	5
Principio activo	A10BB07	4	9	4	0	0
	A10BB08	2	2	0	0	0
	A10BB09	29	23	6	0	0
	A10BB12	58	34	13	1	1
	A10BB91	0	2	0	0	0
	A10BD03	47	17	3	0	0
	A10BD04	6	3	1	0	0
	A10BD05	3	0	1	0	0
	A10BD07	0	0	0	0	1
	A10BD08	6	1	0	0	0
	A10BF01	31	15	8	1	0
	A10BF02	21	8	3	0	0
	A10BG02	53	23	7	0	0
	A10BG03	33	24	9	1	0
	A10BH01	19	6	6	1	1
	A10BX02	64	21	8	1	1
	A10BX03	4	3	0	0	0
	A10BX04	0	1	0	0	0

Anexo 6. 13. Medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación típica) anuales según edad y género notificados en las sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

GÉNERO	EDAD	año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
mujer	Media	66,3	69,5	65,7	62,7	62,8	64,1	65,1	66,3	67,3	65,5
	Desviación típica	11,0	12,1	12,9	15,2	18,3	18,5	16,7	14,1	12,8	15,2
hombre	Media	68,0	65,8	63,9	60,0	64,7	61,6	63,2	63,9	64,8	63,6
	Desviación típica	11,4	11,4	10,0	11,7	11,7	15,5	14,8	12,3	12,2	12,8

Anexo 6. 14. Medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación típica) anuales según edad y Comunidad Autónoma notificadas en las sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

Comunidad Autónoma	Edad	año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Andalucía	Media	69,4	64,7	65,8	58,1	59,1	57,4	62,2	61,2	58,8	61,4
	Desv. típica	6,4	9,7	13,0	14,4	16,9	16,5	14,1	14,6	13,5	14,2
Aragón	Media	68,0	71,6	63,6	63,0	64,5	65,4	73,9	68,1	66,3	67,3
	Desv. típica	12,8	18,1	11,1	10,8	17,1	12,0	11,1	10,3	12,3	13,1
Principado de Asturias	Media	.	70,3	71,0	48,0	64,0	65,0	62,1	69,4	67,0	65,8
	Desv. típica	.	4,2	11,3	.	14,1	13,4	12,8	10,3	15,6	11,8
Islas Baleares	Media	.	60,0	63,0	70,7	63,0	56,5	75,5	69,0	57,5	64,6
	Desv. típica	.	6,6	5,3	7,5	15,7	13,4	7,8	4,2	2,9	9,4
Canarias	Media	77,5	60,1	56,0	61,3	70,0	64,3	57,2	69,7	59,2	61,7
	Desv. típica	,7	17,7	7,1	6,4	.	11,9	10,9	14,5	20,2	13,5
Cantabria	Media	55,0	.	69,6	64,3	64,3	.	92,0	44,0	69,4	64,3
	Desv. típica	12,8	.	6,8	11,2	10,7	.	.	14,8	8,9	13,3
Castilla y León	Media	76,5	77,4	69,3	60,3	74,5	76,5	77,0	63,2	62,9	69,7
	Desv. típica	4,9	4,0	10,6	2,3	7,8	10,8	7,1	12,9	12,9	11,5
Castilla-la Mancha	Media	66,5	77,0	66,5	68,8	66,3	58,4	67,2	55,5	68,5	64,2
	Desv. típica	12,0	9,9	11,7	4,1	3,2	15,9	8,4	22,9	7,2	14,0
Cataluña	Media	63,9	69,2	66,9	71,0	65,1	62,9	55,3	68,0	65,1	64,1
	Desv. típica	12,4	11,0	9,4	6,5	14,2	15,7	21,7	10,6	14,0	15,0
Comunidad Valenciana	Media	67,5	67,3	65,8	58,1	62,8	53,5	60,7	62,5	70,0	63,7
	Desv. típica	12,8	18,1	3,5	19,9	12,3	21,1	17,1	13,8	13,0	14,8
Extremadura	Media	75,0	71,0	51,8	60,5	.	64,3	46,0	72,8	61,6	62,4
	Desv. típica	.	.	11,6	7,8	.	10,7	15,6	11,7	12,2	13,1
Galicia	Media	66,9	70,5	68,0	61,2	65,8	73,8	73,3	67,7	68,9	69,1
	Desv. típica	9,8	9,0	6,3	18,5	13,1	10,9	11,8	13,3	12,5	12,6
Comunidad de Madrid	Media	68,5	65,2	58,0	56,3	58,0	57,5	63,7	69,4	71,5	62,3
	Desv. típica	12,0	8,1	24,5	15,0	23,5	20,5	15,8	10,3	13,4	17,8
Región de Murcia	Media	.	.	59,5	61,0	51,5	55,5	58,6	67,2	65,0	59,8
	Desv. típica	.	.	3,5	.	21,7	26,2	12,2	10,8	9,0	14,6
Comunidad Foral de Navarra	Media	69,0	67,2	60,5	65,2	72,4	58,4	61,5	68,7	63,2	64,0
	Desv. típica	.	7,8	14,9	4,4	11,7	7,9	12,7	9,5	8,1	10,4
Pais Vasco	Media	67,0	73,0	66,9	64,0	71,8	59,3	63,9	62,5	68,8	65,8
	Desv. típica	.	5,2	12,0	17,9	8,7	26,6	7,0	17,0	9,8	15,7
La Rioja	Media	.	.	85,0	48,5	.	.	45,0	68,0	61,0	58,6
	Desv. típica	.	.	.	,7	.	.	12,7	5,7	.	15,3

Anexo 6. 15. Medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación típica) anuales según edad y gravedad notificadas en las sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos

GRAVEDAD (UE)	EDAD	año									
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
No grave	Media	65,9	68,4	65,2	61,5	62,9	59,9	63,2	66,2	66,2	64,2
	Desv. típica	10,5	12,2	10,5	10,4	13,9	16,3	15,0	11,5	11,1	12,9
Grave	Media	72,9	66,6	64,3	60,3	64,8	68,2	66,4	64,6	65,8	65,5
	Desv. típica	13,1	10,7	16,1	20,0	17,8	17,6	17,3	15,9	14,3	16,5

ANEXO 7. VALORES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A ANTIDIABÉTICOS EN ESPAÑA, 2000-2008: ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIAS MÚLTIPLES.

Anexo 7. 1. Resumen del modelo

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada	
		Total (Autovalores)	Inercia
1	,359	1,314	,438
2	,165	1,124	,375
Total		2,438	,813
Media	,270 ^a	1,219	,406

Inercia: una parte muy elevada de la varianza de los datos se explica por la solución ofrecida ya que con dos dimensiones explicamos el 81,3% de la varianza total, 43,8% con la primera dimensión y 37,5% con la segunda.

Anexo 7. 2. Correlaciones de las Variables transformadas

	CCAA	gravedad	género
CCAA	1,000	,305	,017
gravedad	,305	1,000	,012
género	,017	,012	1,000
Dimensión	1	2	3
Autovalores	1,306	,999	,695

En la primera dimensión, la correlación más baja es entre la variable género con las otras dos, lo que implica que no existe mucha relación entre ellas. Con respecto a la segunda dimensión, los valores disminuyen y la variable género sigue sin estar muy relacionada.

Anexo 7. 3. Medidas de discriminación

	Dimensión		Discriminación media
	1	2	
CCAA	,650	,590	,620
gravedad	,661	,002	,332
género	,003	,532	,268
Total activo	1,314	1,124	1,219

La varianza de la variable CCAA es la mayor en ambas dimensiones, con lo cual es la que más discrimina entre sus categorías en los dos ejes: hay más dispersión entre las CCAAs. Según la discriminación media, la CCAA seguida de la gravedad son las variables de mayor relevancia.

ANEXO 8. MINERÍA DE DATOS: PERFILES DE PACIENTES DIABÉTICOS QUE SUFREN RAMS.

Anexo 8. 1. Análisis de red de enlaces entre Insulina notificada como único fármaco y el primer término preferente (RAM-MedDRA) notificado.

principio activo	término preferente RAM	nº de enlaces
"A10AD05"	"Hiperglucemia"	7
"A10AE05"	"Reacción en la zona de inyección"	5
"A10AC01"	"Hipoglucemia"	5
"A10AE04"	"Hiperglucemia"	5
"A10AE05"	"Erupción eritematosa"	3
"A10AE04"	"Hipoglucemia"	3
"A10AE04"	"Reacción en la zona de inyección"	3
"A10AD05"	"Respuesta terapéutica disminuida"	3
"A10AD01"	"Hiperglucemia"	2
"A10AE04"	"Erupción eritematosa"	2
"A10AD05"	"Prurito"	2
"A10AE04"	"Diabetes mellitus"	2
"A10AC01"	"Hiperglucemia"	2

Anexo 8. 2. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 1: Notificaciones con un solo principio activo de Insulinas.

PERFIL 1.1				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
52 notificaciones x=0, y=0	Género:	mujer -> 59,62%	Gravedad:	no -> 100%
	Edad (años):	≥ 75 -> 21,15%	Mortal:	-
	CCAA:	Cataluña -> 17,31%		
	Año:	2006 -> 23,08%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 40,38%		
	ATC 5:	A10AE05 -> 26,92%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 67,31%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 36,54%		
RAM2	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 31,58%		
	HltRAM	Pruritus NCOC -> 15,79%		
RAM3	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -> 60%		
	HltRAM	Pruritus NCOC -> 40%		
	PtRAM	Prurito -> 40%		
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:			5-8 probable -> 63,46%	

PERFIL 1.2				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
1 notificación x=1, y=0	Género:	hombre -> 100%	Gravedad:	no -> 100%
	Edad (años):	-	Mortal:	-
	CCAA:	Islas Baleares -> 100%		
	Año:	2007 -> 100%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 100%		
	ATC 5:	A10AE04 -> 100%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 100%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 100%		
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:			5-8 probable -> 100%	

PERFIL 1.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
46 notificaciones x=2, y=0	Género:	mujer -> 54,35%	Gravedad:	sí -> 100%
	Edad (años):	-	Mortal:	no -> 100%
	CCAA:	Cataluña -> 21,74%		
	Año:	2008 -> 26,09%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 50%		
	ATC 5:	A10AE04 -> 32,61%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 73,91%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 54,35%		
RAM2	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 29,41%)		
	HltRAM	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas, Trastornos hipoglucémicos NCOC -> 17,65%		
RAM3	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%		
	HltRAM	Problema en los componentes de un dispositivo médico, Reacciones en la zona de inyección, Respuestas terapéuticas y no terapéuticas, Valvulopatía tricúspide -> 25%		
	PtRAM	Edema de la zona de inyección, Fallo de dispositivo, Fármaco ineficaz, Insuficiencia de la válvula tricúspide -> 25%		
RAM4	Órgano	Trastornos congénitos, familiares y genéticos -> 100%		
	HltRAM	Trastornos endocrinos congénitos NCOC -> 100%		
	PtRAM	Fetopatía diabética -> 100%		
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:			1-4 posible -> 56,52%	

Anexo 8. 3. Análisis de red de enlaces entre AHO notificado como único fármaco y el primer término preferente (RAM-MedDRA) notificado

principio activo	término preferente RAM	nº de enlaces
"A10BA02"	"Diarrea"	60
"A10BA02"	"Acidosis láctica"	28
"A10BB01"	"Hipoglucemia"	20
"A10BA02"	"Dolor abdominal"	11
"A10BA02"	"Dispepsia"	10
"A10BA02"	"Náuseas"	10
"A10BB12"	"Hipoglucemia"	9
"A10BG02"	"Anemia"	6
"A10BF01"	"Diarrea"	6
"A10BA02"	"Mareo"	6

Anexo 8. 4. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 2: Notificaciones con un solo principio activo de AHOs.

PERFIL 2.1				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
125 notificaciones x=0, y=0	Género:	mujer -> 58,4%	Gravedad:	sí -> 100%
	Edad (años):	≥ 75 -> 35,2%	Mortal:	no -> 95,2% sí -> 4,8%
	CCAA:	Cataluña -> 28,8%		
	Año:	2004 -> 21,6%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10BA -> 35,2%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 35,2%		
	Sospecha:	sospechoso -> 98,4%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 64%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM2	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos renales y urinarios -> 13,51%		
RAM3	Órgano	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -> 23,08%		
RAM4	Órgano	Trastornos del sistema nervioso, Trastornos gastrointestinales -> 20%		
	HltRAM	Anormalidades de la respiración, Anormalidades del habla y del lenguaje, Cefaleas NCOC, Colestasis e ictericia, Dolor gastrointestinal y abdominal (excl. oral y de garganta), Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo, Flatulencia y distensión abdominal, Infecciones de estructuras cutáneas y tejidos blandos, Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas, Trastornos visuales NCOC -> 10%		

PERFIL 2.1 (continuación)		
RAM5	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 66,67%
	HltRAM	Análisis de la función hepática, Diarrea (excl. infecciosa), Sintomatología asociada a náuseas y vómitos -> 33,33%
	PtRAM	Aspartato aminotransferasa elevada, Diarrea, Vómitos -> 33,33%
RAM6	Órgano	Trastornos psiquiátricos -> 100%
	HltRAM	Alteraciones de la percepción -> 100%
	PtRAM	Alucinación -> 100%
RAM7	Órgano	Trastornos del sistema nervioso -> 100%
	HltRAM	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio -> 100%
	PtRAM	Alteración del equilibrio -> 100%
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:		5-8 probable -> 57,6%

PERFIL 2.2				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
13 notificaciones x=1, y=0	Género:	mujer -> 61,54%	Gravedad:	no -> 100%
	Edad (años):	≥75 -> 53,85%	Mortal:	-
	CCAA:	Galicia -> 53,85%		
	Año:	2004, 2006, 2007 -> 23,08%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10BB -> 46,15%		
	ATC 5:	A10BB01 -> 30,77%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 76,92%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM2	Órgano	Exploraciones complementarias, Trastornos del sistema nervioso, Trastornos psiquiátricos -> 33,33%		
RAM3	Órgano	Trastornos psiquiátricos, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -> 50%		
RAM4	Órgano	Trastornos psiquiátricos -> 100%		
	HltRAM	Estados disociativos -> 100%		
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:		1-4 posible -> 69,23%		

PERFIL 2.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
388 notificaciones x=2, y=0	Género:	mujer -> 55,41%	Gravedad:	no -> 100%
	Edad (años):	65 a 74 -> 32,99%	Mortal:	-
	CCAA:	Aragón -> 22,68%		
	Año:	2008 -> 16,24%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10BA -> 46,13%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 45,88%		
	Sospecha:	sospechoso -> 99,74%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 66,49%		

PERFIL 2.3 (continuación)		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM2	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 50,6%
RAM3	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 49,25%
RAM4	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 50%
	HItRAM	Diarrea (excl infecciosa) -> 16,67%
RAM5	Órgano	Trastornos cardiacos, Trastornos gastrointestinales -> 50%
	HItRAM	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos, Síntomas y signos cardiacos NCOC -> 50%
	PtRAM	Palpitaciones, Vómitos -> 50%
RELACIÓN CAUSAL- Algoritmo de Karch y Lasagna:		5-8 probable -> 70,36%

Anexo 8. 5. Análisis de red de enlaces entre principios activos sospechosos y términos preferentes (RAM-MedDRA) notificados en primera y segunda posición en sospechas de RAs que incluyen Insulinas

principio activo sospechoso posición 1	principio activo sospechoso posición 2	término preferente RAM posición 1	término preferente RAM posición 2	nº de enlaces
"A10AE05"	"A10AB05"	-	-	3
"A10AC01"	-	"Hipoglucemia"	-	2
"A10AD04"	"A10AB04"	-	-	2
"A10AE04"	-	"Shock hipoglucémico"	-	2
"A10AB04"	"A10AC01"	-	-	2
"C09CA04"	"C03AA03"	-	-	2

Anexo 8. 6. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 3: Notificaciones con Insulina/s + principios activos no antidiabéticos

PERFIL 3.1				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
39 notificaciones x=0, y=0	Género:	mujer -> 53,85%	Gravedad:	sí -> 69,23%
	Edad (años):	25 a 34 -> 20,51%	Mortal:	no -> 64,1% sí -> 5,1%
	CCAA:	Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid -> 12,82%		
	Año:	2008 -> 23,08%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 39,47%		
	ATC 5:	A10AE04 -> 21,05%		
	Sospecha:	sospechoso -> 84,62%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 48,72%		
PA2	ATC 2:	A10 -> 71,79%		
	ATC 3:	A10A -> 71,79%		
	Sospecha:	sospechoso -> 43,59%		

PERFIL 3.1 (continuación)		
PA3	ATC 2:	A10 -> 55,56%
	ATC 3:	A10A -> 55,56%
	Sospecha:	sospechoso -> 70%
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 40%
PA4	ATC 3:	A10A -> 66,67%
	ATC 4:	A10AC, A10AE, C09AA -> 33,33%
	Sospecha:	sospechoso -> 66,67%
PA5	ATC 4:	A10AB, B03BB -> 50%
	ATC 5:	A10AB04, B03BB01 -> 50%
	Sospecha:	sospechoso -> 100%
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 50%
PA6	ATC 4:	B03BA -> 100%
	ATC 5:	B03BA01 -> 100%
	Sospecha:	sospechoso -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 28,21%
RAM2	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 26,67%
	HltRAM	Administración incorrecta de medicación, Edema NCOC, Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC -> 13,33%
RAM3	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -> 50%
	HltRAM	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca, Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC, Eritemas, Pruritus NCOC -> 25%
	PtRAM	Edema de la boca, Eritema, Hiperglucemia, Prurito -> 25%
RAM4	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -> 66,67%
	HltRAM	Eritemas, Reacciones en la zona de inyección, Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas -> 33,33%
	PtRAM	Eritema, Hiperhidrosis, Reacción en la zona de inyección -> 33,33%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		1-4 posible -> 64,1%
ALG2		1-4 posible -> 43,59%
ALG3		1-4 posible -> 70%
ALG4		1-4 posible -> 100%
ALG5		1-4 posible -> 100%
ALG6		1-4 posible -> 100%

PERFIL 3.2				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
5 notificaciones x=1, y=0	Género:	hombre -> 60%	Gravedad:	sí -> 80%
	Edad (años):	16 a 24, 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64, ≥75 -> 20%	Mortal:	no -> 80%
	CCAA:	Andalucía, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Comunidad de Madrid -> 20%		
	Año:	2006 -> 40%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AD, A10AE -> 40%		
	ATC 5:	A10AD01, A10AE05 -> 40%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 60%		
PA2	ATC 2:	A10 -> 40%		
	ATC 3:	A10A, C09A, J04A, L02A -> 20%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA3	ATC 2:	A11 -> 40%		
	ATC 3:	A11D, A11H, B01A, C09C, H03A -> 20%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA4	ATC 3:	C10A -> 100%		
	ATC 4:	C10AA -> 100%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 40%		
RAM2	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%		
	HltRAM	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC, Reacciones en la zona de inyección -> 50%		
RAM3	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos del sistema nervioso -> 50%		
	HltRAM	Infecciones de dermis profunda y tejido subcutáneo, Temblor (excl congénito) -> 50%		
	PtRAM	Eritema nudoso, Temblor -> 50%		
RAM4	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos del sistema inmunológico -> 50%		
	HltRAM	Trastornos alérgicos NCOC, Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas -> 50%		
	PtRAM	Hiperhidrosis, Hipersensibilidad -> 50%		
RAM5	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos vasculares -> 50%		
	HltRAM	Pruritus NCOC, Trastornos vasculares de localización específica NCOC -> 50%		
	PtRAM	Palidez, Prurito -> 50%		
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)				
ALG1		5-8 probable -> 60%		

PERFIL 3.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
24 notificaciones x=2, y=0	Género:	hombre, mujer -> 50%	Gravedad:	sí -> 50%, no -> 50%
	Edad (años):	≥ 75 -> 29,17%	Mortal:	no -> 50%
	CCAA:	Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana -> 20,83%		
	Año:	2004 -> 25%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 41,67%		
	ATC 5:	A10AE04 -> 33,33%		
	Sospecha:	sospechoso -> 91,67%		
PA2	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 83,33%		
	ATC 2:	A10 -> 47,83%		
	ATC 3:	A10A -> 43,48%		
PA3	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 66,67		
	ATC 2:	A10, B01 -> 17,39%		
	ATC 3:	B01A -> 17,39%		
PA4	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 91,67%		
	ATC 3:	B01A -> 16,67%		
	ATC 4:	B01AA, C09AA -> 12,5%		
PA5	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 95,83		
	ATC 4:	C03CA, C09AA, C10AA -> 11,11%		
	ATC 5:	C03CA01, C09AA02 -> 11,11%		
PA6	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
	ATC 4:	C10AA -> 21,43%		
	ATC 5:	B01AC06 -> 14,29%		
PA7	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
	ATC 4:	A10AB, J01DD, M01AB, R01AD -> 25%		
	ATC 5:	A10AB04, J01DD08, M01AB16, R01AD05 -> 25%		
PA7	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 75%		
	REACCIONES ADVERSAS (RAMs)			
	RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 50%	
RAM2	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 41,67%		
	HItRAM	Trastornos hipoglucémicos NCOC -> 25%		
RAM3	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%		
	HItRAM	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas -> 50%		
	PtRAM	Efecto farmacológico disminuido, Presencia de anticuerpos a un fármaco específico, Respuesta terapéutica disminuida, Retención urinaria -> 25%		
RAM4	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos oculares -> 50%		
	HItRAM	Trastornos hipoglucémicos NCOC, Trastornos lagrimales -> 50%		
	PtRAM	Hipoglucemia, Lagrimeo aumentado -> 50%		
RAM5	Órgano	Trastornos vasculares -> 100%		
	HItRAM	Trastornos vasculares periféricos NCOC -> 100%		
	PtRAM	Acaloramiento -> 100%		
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)				
ALG1		1-4 posible, 5-8 probable -> 50%		

Anexo 8. 7. Análisis de red de enlaces entre principios activos sospechosos y términos preferentes (RAM-MedDRA) notificados en primera y segunda posición en sospechas de RAs que incluyen AHOs. AHO en primera posición

principio activo sospechoso posición 1	principio activo sospechoso posición 2	término preferente RAM posición 1	término preferente RAM posición 2	nº de enlaces
"A10BA02"	"A10BB01"	-	-	11
"A10BB01"	-	"Hipoglucemia"	-	11
"A10BA02"	-	"Diarrea"	-	11
"A10BB01"	"A10BA02"	-	-	9
-	"A10BA02"	"Hipoglucemia"	-	8
"A10BA02"	-	"Hipoglucemia"	-	8
"A10BA02"	-	"Acidosis láctica"	-	7
-	"A10BB01"	"Hipoglucemia"	-	7
"A10BA02"	"A10BB12"	-	-	4
"A10BG03"	"A10BA02"	-	-	3
"A10BG02"	"A10BA02"	-	-	3
"A10BB12"	-	"Hipoglucemia"	-	3
-	"A10BB12"	"Hipoglucemia"	-	3
"A10BB01"	"C09AA02"	-	-	3
"A10BA02"	-	-	"Acidosis"	3

Anexo 8. 8. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 4: Notificaciones con AHO/s + principios activos no antidiabéticos. AHO en primera posición

PERFIL 4.1				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
190 notificaciones x=0, y=0	Género:	mujer -> 60%	Gravedad:	no -> 55,8%
	Edad (años):	65 a 74 -> 27,89%	Mortal:	-
	CCAA:	Galicia -> 18,95%		
	Año:	2006 -> 18,42%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10BA -> 35,26%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 34,21%		
	Sospecha:	sospechoso -> 90%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 64,21%		
PA2	ATC 1:	A -> 50,53%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 54,74%		
PA3	ATC 1:	C -> 40%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 67,02%		
PA4	ATC 1:	C -> 40,91%		
	Sospecha:	sospechoso -> 56%		
PA5	ATC 1:	C -> 45,45%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 45,45%		
PA6	ATC 1:	C -> 62,5%		
	Sospecha:	sospechoso -> 62,5%		

PERFIL 4.1 (continuación)		
PA7	ATC 1:	C,N -> 40%
	Sospecha:	sospechoso -> 60%
PA8	ATC 1:	A, B ,C ,H -> 25%
	ATC 2:	A02, B01, C05, H03 -> 25%
	Sospecha:	sospechoso -> 50%
PA9	ATC 4:	A02BC, C09AA -> 50%
	ATC 5:	A02BC02, C09AA01 -> 50%
	Sospecha:	sospechoso,sospechoso por interacción -> 50%
PA10	ATC 4:	N05BA -> 100%
	ATC 5:	N05BA05, N05BA06 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante),sospechoso -> 50%)
PA11	ATC 4:	A02BC -> 100%
	ATC 5:	A02BC02 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA12	ATC 4:	A10BB -> 100%
	ATC 5:	A10BB01 -> 100%
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 100%
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 28,95%
RAM2	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 34,38%
RAM3	Órgano	Trastornos del sistema nervioso, Trastornos gastrointestinales, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo -> 17,95%
RAM4	Órgano	Trastornos del sistema nervioso, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, Trastornos renales y urinarios -> 13,33%
RAM5	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 33,33%
	HItRAM	Trastornos asténicos -> 33,33%
	PtRAM	Astenia, Diabetes mellitus, Diarrea, Hipotensión, Insuficiencia renal aguda, Malestar general -> 16,67%
RAM6	Órgano	Trastornos gastrointestinales, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%
	HItRAM	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas, Sintomatología asociada a náuseas y vómitos -> 50%
	PtRAM	Respuesta terapéutica disminuida, Vómitos -> 50%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		1-4 posible -> 55,79%
ALG4		1-4 posible -> 62,5%
ALG5		1-4 posible -> 54,55%
ALG6		1-4 posible -> 75%
ALG7		1-4 posible -> 80%
ALG8		1-4 posible -> 75%
ALG9		1-4 posible, 5-8 probable -> 50%
ALG10		1-4 posible -> 50%
ALG12		5-8 probable -> 100%

PERFIL 4.2			
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN			
60 notificaciones x=1, y=0	Género:	mujer -> 60%	Gravedad: sí -> 56,7%
	Edad (años):	55 a 64 -> 30%	Mortal: no -> 51,7% sí -> 5%
	CCAA:	Cataluña -> 20%	
	Año:	2007 -> 25%	
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)			
PA1	ATC 4:	A10BA -> 41,67%	
	ATC 5:	A10BA02 -> 41,67%	
	Sospecha:	sospechoso -> 80%	
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 63,33%	
PA2	ATC 1:	A -> 38,98%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 68,33%	
PA3	ATC 1:	C -> 60,34%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 90%	
PA4	ATC 1:	C -> 41,51%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 92,86%	
PA5	ATC 1:	A, N -> 27,78%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 89,47%	
PA6	ATC 1:	N -> 40%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 80%	
PA7	ATC 1:	C -> 50%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 83,33%	
PA8	ATC 1:	C -> 100%	
	ATC 2:	C01 -> 50%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 80%	
PA9	ATC 4:	B01AC, C04AD -> 50%	
	ATC 5:	B01AC04, C04AD03 -> 50%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%	
PA10	ATC 4:	C08DB, N05BA -> 50%	
	ATC 5:	C08DB01, N05BA06 -> 50%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%	
PA11	ATC 4:	A10BB, N05CD -> 50%	
	ATC 5:	A10BB01, N05CD06 -> 50%	
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%	
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)			
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 25%	
RAM2	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 25%	
RAM3	Órgano	Trastornos del sistema nervioso -> 42,86%	
RAM4	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 50%	
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)			
ALG1		5-8 probable -> 55%	

PERFIL 4.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
167 notificaciones x=2, y=0	Género:	mujer -> 62,28%	Gravedad:	no -> 67,07%
	Edad (años):	65 a 74 -> 43,11%	Mortal:	-
	CCAA:	Cataluña -> 20,36%		
	Año:	2008 -> 16,77%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10BA -> 41,32%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 41,32%		
	Sospecha:	sospechoso -> 95,21%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 76,65%		
PA2	ATC 1:	A -> 41,21%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 86,83%		
PA3	ATC 1:	C -> 60,24%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 98,2%		
PA4	ATC 1:	C -> 58,68%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA5	ATC 1:	C -> 48,1%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 99,38%		
PA6	ATC 1:	C -> 48,65%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA7	ATC 1:	C -> 37,04%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 98,25%		
PA8	ATC 1:	A -> 30%		
	ATC 2:	A02, A10, B01, R03 -> 10%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 96,97%		
PA9	ATC 4:	A11HA -> 13,33%		
	ATC 5:	A11HA02 -> 13,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA10	ATC 4:	A02BC -> 28,57%		
	ATC 5:	A02BC01, A02BC02, A11DA01, B03BA01, C10AB04, N05BA06, R03BA05 -> 14,29%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA11	ATC 4:	A11HA, B01AA, B03BA, R03AC -> 25%		
	ATC 5:	A11HA04, B01AA07, B03BA01, R03AC12 -> 25%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA12	ATC 4:	A11CA, M01AB -> 50%		
	ATC 5:	A11CA01, M01AB05 -> 50%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Hipovitaminosis -> 50%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 25,75%		
RAM2	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 28,12%		
RAM3	Órgano	Trastornos del sistema nervioso, Trastornos gastrointestinales, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 15,79%		
RAM4	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 33,33%		
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)				
ALG1		5-8 probable -> 71,26%		

Anexo 8. 9. Análisis de red de enlaces entre principios activos sospechosos y términos preferentes (RAM-MedDRA) notificados en primera y segunda posición en sospechas de RAs que incluyen AHOs. Principio activo no antidiabético en primera posición

principio activo sospechoso posición 1	principio activo sospechoso posición 2	término preferente RAM posición 1	término preferente RAM posición 2	nº de enlaces
-	"A10BB01"	"Hipoglucemia"	-	5
"B01AA07"	"A10BB01"	-	-	4
-	"A10BA02"	-	"Náuseas"	3
"C09AA02"	"A10BA02"	-	-	3
"C10AB04"	-	"Hipoglucemia"	-	3
	"A10BB01"	"Hepatitis colestásica"	-	2
"C09CA03"	"A10BA02"	-	-	2
"C09CA04"	-	"Erupción eritematosa"	-	2
"C10AA01"	-	"Hepatitis colestásica"	-	2
"J01MA12"	-	"Hipoglucemia"	-	2
"N06DA03"	"A10BA02"	-	-	2
"N06DA03"	-	"Pírexia"	-	2
"N06DA03"	-	-	"Náuseas"	2
-	"A10BA02"	"Pírexia"	-	2
-	-	"Pírexia"	"Náuseas"	2

Anexo 8. 10. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 5: Notificaciones con AHO/s + principios activos no antidiabéticos. Principio activo no antidiabético en primera posición

PERFIL 5.1			
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN			
36 notificaciones x=0, y=0	Género:	hombre, mujer -> 50%	Gravedad: no -> 55,56%
	Edad (años):	65 a 74 -> 44,44%	Mortal: -
	CCAA:	Galicia -> 22,22%	
	Año:	2003 -> 25%	
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)			
PA1	ATC 1:	C -> 51,43%	
	Sospecha:	sospechoso -> 97,22%	
PA2	ATC 2:	A10 -> 22,22%	
	ATC 3:	A10B -> 22,22%	
	Sospecha:	sospechoso -> 97,22%	
PA3	ATC 1:	A -> 47,22%	
	ATC 2:	A10 -> 38,89%	
	Sospecha:	sospechoso -> 91,67%	
PA4	ATC 1:	A -> 37,93%	
	ATC 2:	A10 -> 31,03%	
	Sospecha:	sospechoso -> 93,33%	

PERFIL 5.1 (continuación)		
PA5	ATC 2:	A10 -> 43,75%
	ATC 3:	A10B -> 37,5%
	Sospecha:	sospechoso -> 72,22%
PA6	ATC 3:	A10B, M4A -> 23,08%
	ATC 4:	A10BB, M04AA-> 23,08%
	Sospecha:	sospechoso -> 60%
PA7	ATC 4:	A10BB, B01AA, B01AB, C01AA, C08DA, C09AA, H02AB, M01AE, M01AH, N06BC -> 10%
	ATC 5:	A10BB09, B01AA07, B01AB04, C01AA05, C08DA01, C09AA02, H02AB13, M01AE01, M01AH01, N06BC01 -> 10%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 63,64%
PA8	ATC 4:	A02BC,B03BB,C01DA,N06BC -> 25%
	ATC 5:	A02BC02,B03BB01,C01DA02,N06BC01 -> 25%
	Sospecha:	sospechoso -> 60%
PA9	ATC 4:	C09AA,N02BE -> 50%
	ATC 5:	C09AA02,N02BE01 -> 50%
	Sospecha:	sospechoso -> 66,67%
	Indicación terapéutica:	Migraña -> 50%
PA10	ATC 4:	N02CA -> 100%
	ATC 5:	N02CA02 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante),sospechoso -> 50%
	Indicación terapéutica:	Migraña -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -> 25%
RAM2	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 40%
RAM3	Órgano	Trastornos gastrointestinales, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 28,57%
	HltRAM	Trastornos asténicos -> 28,57%
	PtRAM	Malestar general -> 28,57%
RAM4	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 100%
	HltRAM	Diarrea (excl infecciosa), Síntomas y signos dispépticos -> 50%
	PtRAM	Diarrea, Dispepsia -> 50%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		1-4 posible -> 94,44%
ALG2		1-4 posible -> 91,67%
ALG3		1-4 posible -> 88,89%
ALG4		1-4 posible -> 90%
ALG5		1-4 posible -> 77,78%
ALG6		1-4 posible -> 66,67%
ALG8		1-4 posible -> 80%
ALG9		1-4 posible -> 66,67%
ALG10		1-4 posible -> 50%

PERFIL 5.2				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
22 notificaciones x=1, y=0	Género:	hombre -> 54,55%	Gravedad:	sí -> 63,64%
	Edad (años):	65 a 74 -> 36,36%	Mortal:	no -> 54,6% sí -> 9,1%
	CCAA:	Cataluña -> 18,18%		
	Año:	2008 -> 22,73%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 1:	C -> 50%		
	Sospecha:	sospechoso -> 81,82%		
PA2	ATC 2:	A10 -> 61,9%		
	ATC 3:	A10B -> 61,9%		
	Sospecha:	sospechoso -> 77,27%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 36,36%		
PA3	ATC 1:	A -> 53,85%		
	ATC 2:	A10 -> 38,46%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante), sospechoso -> 38,46%		
PA4	ATC 1:	A -> 50%		
	ATC 2:	A10 -> 50%		
	Sospecha:	sospechoso -> 41,67%		
PA5	ATC 2:	A10 -> 50%		
	ATC 3:	A10B -> 50%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante), sospechoso por interacción -> 42,86%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 42,86%		
PA6	ATC 3:	A02B, C08C, C10A, N05B, N06A -> 20%		
	ATC 4:	A02BC, C08CA, C10AA, N05BA, N06AB -> 20%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 60%		
	Indicación terapéutica:	Esofagitis, Insomnio, Isquemia de miocardio, Trastorno distímico -> 20%		
PA7	ATC 4:	A02BC, A10BB -> 50%		
	ATC 5:	A02BC01, A10BB09 -> 50%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Úlcera péptica -> 50%		
PA8	ATC 4:	J01MA -> 100%		
	ATC 5:	J01MA12 -> 100%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Estreñimiento, Infección -> 50%		
PA9	ATC 4:	C03CA, J01CA -> 50%		
	ATC 5:	C03CA01, J01CA04 -> 50%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Infección -> 50%		
PA10	ATC 4:	B01AA07 -> 100%		
	ATC 5:	B01AA07 -> 100%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Fibrilación auricular, Infección -> 50%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 18,18%		
RAM2	Órgano	Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Trastornos psiquiátricos, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -> 20%		

PERFIL 5.2 (continuación)		
RAM3	Órgano	Trastornos gastrointestinales -> 50%
	HItRAM	Diarrea (excl infecciosa), Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta), Insuficiencia y deterioro renales, Trastornos hipoglucémicos NCOC -> 25%
	PtRAM	Diarrea, Dolor abdominal, Hipoglucemia, Insuficiencia renal aguda -> 25%
RAM4	Órgano	Trastornos cardiacos, Trastornos vasculares -> 50%
	HItRAM	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC, Trastornos vasculares periféricos NCOC -> 50%
	PtRAM	Acaloramiento, Taquicardia -> 50%
RAM5	Órgano	Trastornos psiquiátricos, Trastornos vasculares -> 50%
	HItRAM	Síntomas de ansiedad, Trastornos vasculares periféricos NCOC -> 50%
	PtRAM	Nerviosismo, Rubefacción -> 50%
RAM6	Órgano	Trastornos renales y urinarios -> 100%
	HItRAM	Síntomas vesicales y uretrales -> 100%
	PtRAM	Retención urinaria -> 100%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
	ALG1	1-4 posible -> 72,73%
	ALG2	1-4 posible -> 77,27%
	ALG3	1-4 posible -> 46,15%
	ALG4	1-4 posible -> 45,45%
	ALG5	1-4 posible -> 57,14%
	ALG6	1-4 posible -> 60%
	ALG7	1-4 posible -> 100%
	ALG8	1-4 posible -> 100%
	ALG9	1-4 posible -> 100%
	ALG10	1-4 posible -> 100%

PERFIL 5.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
35 notificaciones x=2, y=0	Género:	mujer -> 62,86%	Gravedad:	sí -> 57,2%
	Edad (años):	≥ 75 -> 42,86%	Mortal:	no -> 57,2%
	CCAA:	Cataluña -> 31,43%		
	Año:	2005, 2007 -> 17,14%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 1:	C -> 44,12%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 74,29%		
PA2	ATC 2:	A10 -> 85,71%		
	ATC 3:	A10B -> 85,71%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 71,43%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 51,43%		
PA3	ATC 1:	C -> 60,71%		
	ATC 2:	C09 -> 25%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 64,29%		
PA4	ATC 1:	C -> 73,91%		
	ATC 2:	C09 -> 39,13%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 82,61%		

PERFIL 5.3		
PA5	ATC 2:	A10 -> 22,22%
	ATC 3:	A10B -> 22,22%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 83,33%
PA6	ATC 3:	B01A -> 23,08%
	ATC 4:	A02BC, A10BB, B01AC -> 15,38%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 84,62%
PA7	ATC 4:	A02BC, A10BA, C01AA, C01DA, C10AC, D06AX, J01MA -> 14,29%
	ATC 5:	A02BC03, A10BA02, C01AA05, C01DA02, C10AC01, D06AX07, J01MA12 -> 14,29%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 28,57%
PA8	ATC 4:	C01EB, D01AE -> 50%
	ATC 5:	C01EB15, D01AE18 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Dermatitis -> 50%
PA9	ATC 4:	D07AC, M04AC -> 50%
	ATC 5:	D07AC01, M04AC01 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Dermatitis -> 50%
PA10	ATC 4:	A03AA -> 100%
	ATC 5:	A03AA07 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Dermatitis -> 50%
PA11	ATC 4:	C04AD, D01AC -> 50%
	ATC 5:	C04AD03, D01AC08 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Infección por hongos -> 50%
PA12	ATC 4:	C10AA -> 100%
	ATC 5:	C10AA01 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
	Indicación terapéutica:	Dislipidemia -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 51,43%
RAM2	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 50%
RAM3	Órgano	Exploraciones complementarias, Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Trastornos psiquiátricos, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -> 25%
	HItRAM	Alteraciones del pensamiento, Anemia NCOC, Anormalidades de la respiración, Análisis de monitorización de fármacos -> 25%
	PtRAM	Anemia, Bradifrenia, Disnea, Niveles de fármaco elevados -> 25%
RAM4	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos gastrointestinales -> 50%
	HItRAM	Síntomas y signos de la lengua, Trastornos del apetito -> 50%
	PtRAM	Apetito disminuido, Edema de la lengua -> 50%
RAM5	Órgano	Exploraciones complementarias, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%
	HItRAM	Edema NCOC, Procedimientos de exploración física -> 50%
	PtRAM	Edema de cara, Peso disminuido -> 50%

PERFIL 5.3 (continuación)		
RAM6	Órgano	Trastornos del sistema nervioso -> 100%
	HItRAM	Anomalías sensitivas NCOC -> 100%
	PtRAM	Disgeusia -> 100%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		5-8 probable -> 60%
ALG2		5-8 probable -> 51,43%

Anexo 8. 11. Análisis de red de enlaces entre principios activos sospechosos y términos preferentes (RAM-MedDRA) notificados en primera y segunda posición en sospechas de RAs que incluyen Insulina/s y AHO/s

principio activo sospechoso posición 1	principio activo sospechoso posición 2	término preferente RAM posición 1	término preferente RAM posición 2	nº de enlaces
"A10BA02"	"A10BX02"	-	-	2
-	"A10BA02"	"Hipoglucemia"	-	2
"A10AE04"	-	"Hipoglucemia"	-	2
"A10BG03"	-	"Vértigo"	-	2

Anexo 8. 12. Perfiles de pacientes diabéticos que sufren RAMs. GRUPO 6: Notificaciones con combinaciones de Insulina/s y AHO/s.

PERFIL 6.1				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
15 notificaciones x=0, y=0	Género:	mujer -> 53,33%	Gravedad:	no -> 73,3%
	Edad (años):	45 a 54, 55 a 64, ≥ 75 -> 26,67%	Mortal:	-
	CCAA:	Extremadura -> 33,33%		
	Año:	2008 -> 26,67%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 33,33%, A10BA -> 26,67%		
	ATC 5:	A10BA02 -> 26,67%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 66,67%		
PA2	ATC 3:	A10A, A10B -> 26,67%		
	ATC 4:	A10BA -> 20%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 86,67%		
PA3	ATC 4:	C09AA -> 33,33%		
	ATC 5:	C09AA02 -> 33,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 93,33%		
PA4	ATC 2:	A10 -> 33,33%		
	ATC 3:	A10B,C08C -> 20%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		

PERFIL 6.1 (continuación)		
PA5	ATC 4:	B01AC -> 15,38%
	ATC 5:	A10AD01, A10AE04, A10BA02, A10BX02, B01AC04, B01AC06, C01BD01, C03DA01, C08CA13, C08DB01, C09AA05, C09CA01, C10AA01 -> 7,69%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA6	ATC 4:	B01AC -> 15,38%
	ATC 5:	B01AC06 -> 15,38%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA7	ATC 4:	A10BA, B01AC, B03AB, C03CA, C03DA, C03DB, C10AA, M01AE, N06AB -> 11,11%
	ATC 5:	A10BA02, B01AC06, B03AB09, C03CA01, C03DA01, C03DB01, C10AA05, M01AE17, N06AB05 -> 11,11%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA8	ATC 4:	A10AB, A12AA, C03AA, C03CA, C09AA, M04AA -> 16,67%
	ATC 5:	A10AB04, A12AA04, C03AA03, C03CA01, C09AA02, M04AA01 -> 16,67%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 83,33%
PA9	ATC 4:	A11CC, C03AA, C05CA, C10AA, N06AA -> 20%
	ATC 5:	A11CC05, C03AA03, C05CA03, C10AA01, N06AA09 -> 20%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA10	ATC 4:	A02BC, B01AC, N02AX -> 33,33%
	ATC 5:	A02BC01, B01AC04, N02AX02 -> 33,33%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA11	ATC 4:	B03AA, N05CD -> 50%
	ATC 5:	B03AA03, N05CD06 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA12	ATC 4:	A10AD, N05BA -> 50%
	ATC 5:	A10AD05, N05BA08 -> 50%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA13	ATC 4:	L01XE -> 100%
	ATC 5:	L01XE05 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA14	ATC 4:	C07AA -> 100%
	ATC 5:	C07AA05 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo -> 26,67%)
RAM2	Órgano	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración -> 50%
	HltRAM	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño, Confusión y desorientación, Dolores musculares, Edema NCOC, Reacciones en la zona de inyección, Respuestas terapéuticas y no terapéuticas -> 16,67%
	PtRAM	Edema, Estado confusional, Insomnio, Masa en la zona de inyección, Mialgia, Respuesta terapéutica disminuida -> 16,67%
RAM3	Órgano	Trastornos cardiacos -> 100%
	HltRAM	Síntomas y signos cardiacos NCOC -> 100%
	PtRAM	Palpitaciones -> 100%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		1-4 posible -> 66,67%

PERFIL 6.2				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
3 notificaciones x=1, y=0	Género:	hombre -> 66,67%	Gravedad:	no -> 66,7%
	Edad (años):	55 a 64 -> 66,67%	Mortal:	-
	CCAA:	Cataluña, Comunidad de Madrid, Principado de Asturias -> 33,33%		
	Año:	2001, 2006, 2007 -> 33,33%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE, A10BA, A10BX -> 33,33%		
	ATC 5:	A10AE04, A10BA02, A10BX02 -> 33,33%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 66,67%		
PA2	ATC 3:	A10A, B01A -> 50%		
	ATC 4:	A10AC, B01AB -> 50%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus, Profilaxis -> 33,33%		
PA3	ATC 4:	A10BA, C09AA, N02BE -> 33,33%		
	ATC 5:	A10BA02, C09AA02, N02BE01 -> 33,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
PA4	ATC 2:	A10, B01, G04 -> 33,33%		
	ATC 3:	A10A, B01A, G04B -> 33,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 66,67%		
PA5	ATC 4:	A10BB -> 100%		
	ATC 5:	A10BB01 -> 100%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%		
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)				
RAM1	Órgano	Exploraciones complementarias, Trastornos gastrointestinales, Trastornos vasculares -> 33,33%		
RAM2	Órgano	Exploraciones complementarias -> 100%		
	HltRAM	Análisis de la función hepática -> 100%		
	PtRAM	Glutamyltransferasa gamma elevada -> 100%		
RAM3	Órgano	Exploraciones complementarias -> 100%		
	HltRAM	Análisis de la función hepática -> 100%		
	PtRAM	Aspartato aminotransferasa elevada -> 100%		
RAM4	Órgano	Exploraciones complementarias -> 100%		
	HltRAM	Análisis de la función hepática -> 100%		
	PtRAM	Alanina aminotransferasa elevada -> 100%		
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)				
ALG1		1-4 posible -> 66,67%		

PERFIL 6.3				
DATOS DE LA NOTIFICACIÓN				
24 notificaciones x=2, y=0	Género:	mujer -> 62,5%	Gravedad:	no -> 54,2%
	Edad (años):	65 a 74 -> 45,83%	Mortal:	-
	CCAA:	Galicia -> 20,83%		
	Año:	2007,2008 -> 25%		
PRINCIPIOS ACTIVOS (PAs)				
PA1	ATC 4:	A10AE -> 20,83%		
	ATC 5:	A10AE04 -> 16,67%		
	Sospecha:	sospechoso -> 66,67%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 58,33%		
PA2	ATC 3:	A10B -> 54,17%		
	ATC 4:	A10BA -> 33,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 45,83%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 54,17%		
PA3	ATC 4:	A10BB -> 26,67%		
	ATC 5:	A10BA02, A10BB12, A10BX02 -> 13,33%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 43,75%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 60%		
PA4	ATC 2:	N05 -> 23,08%		
	ATC 3:	B01A, C10A -> 15,38%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 61,54%		
PA5	ATC 4:	A10BA, A10BB, B01AC, C03CA, C09AA, C09CA, N03AX, N05BA, N06AA -> 11,11%		
	ATC 5:	A10BA02, A10BB01, B01AC06, C03CA04, C09AA05, C09CA01, N03AX12, N05BA06, N06AA09 -> 11,11%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 55,56%		
PA6	ATC 4:	A10AC -> 25%		
	ATC 5:	A10AC01 -> 25%		
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 62,5%		
PA7	ATC 4:	A10BA, B01AC, N05AL -> 33,33%		
	ATC 5:	A10BA02, B01AC06, N05AL01 -> 33,33%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 50%		
PA8	ATC 4:	A10BB, C10AA, N05BA -> 33,33%		
	ATC 5:	A10BB07, C10AA05, N05BA01 -> 33,33%		
	Sospecha:	sospechoso por interacción -> 66,67%		
PA9	ATC 4:	A10AC, C09AA -> 50%		
	ATC 5:	A10AC01, C09AA01 -> 50%		
	Sospecha:	sospechoso, sospechoso por interacción -> 50%		
	Indicación terapéutica:	Diabetes mellitus -> 50%		
PA10	ATC 4:	N02BE -> 100%		
	ATC 5:	N02BE01 -> 100%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		
PA11	ATC 4:	N02AX -> 100%		
	ATC 5:	N02AX02 -> 100%		
	Sospecha:	sospechoso -> 100%		

PERFIL 6.3 (continuación)		
PA12	ATC 4:	M01AE -> 100%
	ATC 5:	M01AE01 -> 100%
	Sospecha:	sospechoso -> 100%
PA13	ATC 4:	B01AC -> 100%
	ATC 5:	B01AC06 -> 100%
	Sospecha:	no sospechoso (concomitante) -> 100%
PA14	ATC 4:	M01AB -> 100%
	ATC 5:	M01AB05 -> 100%
	Sospecha:	sospechoso -> 100%
REACCIONES ADVERSAS (RAMs)		
RAM1	Órgano	Trastornos del metabolismo y de la nutrición -> 25%
RAM2	Órgano	Trastornos del sistema nervioso -> 30%
	HItRAM	Reacciones en la zona de inyección -> 20%
	PtRAM	Bloqueo auriculoventricular, Cefalea, Edema de la zona de inyección, Error de medicación, Hipoglucemia, Insuficiencia cardíaca, Mareo, Reacción en la zona de inyección, Síncope, Visión borrosa -> 10%
RAM3	Órgano	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, Trastornos gastrointestinales -> 22,22%
	HItRAM	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos -> 22,22%
	PtRAM	Vómitos -> 22,22%
RAM4	Órgano	Trastornos gastrointestinales, Trastornos psiquiátricos, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -> 33,33%
	HItRAM	Confusión y desorientación, Edemas pulmonares, Sintomatología asociada a náuseas y vómitos -> 33,33%
	PtRAM	Desorientación, Edema pulmonar, Náuseas -> 33,33%
RAM5	Órgano	Trastornos gastrointestinales, Trastornos psiquiátricos -> 50%
	HItRAM	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño, Sintomatología asociada a náuseas y vómitos -> 50%
	PtRAM	Insomnio, Vómitos -> 50%
RAM6	Órgano	Trastornos del sistema nervioso -> 100%
	HItRAM	Temblor (excl congénito) -> 100%
	PtRAM	Temblor -> 100%
RELACIÓN CAUSAL - Algoritmo de Karch y Lasagna (ALG)		
ALG1		1-4 posible -> 58,33%
ALG2		1-4 posible -> 45,83%
ALG3		1-4 posible -> 46,67%
ALG7		1-4 posible -> 100%
ALG8		1-4 posible -> 100%
ALG9		1-4 posible -> 100%
ALG10		1-4 posible -> 100%
ALG11		1-4 posible -> 100%
ALG12		1-4 posible -> 100%
ALG14		1-4 posible -> 100%

ANEXO 9. MINERÍA DE DATOS: DETECCIÓN DE SEÑALES DE SEGURIDAD EN NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS.

Anexo 9. 1. Señales de seguridad positivas detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008. Riesgo relativo=1, False Discovery Rate (FDR)<0,05.

Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	N	valor esp.	post H ₀	FDR <0,05	FNR	Se	Sp
glibenclamida	Hipoglucemia	58	13,237	0,000	0,000	0,640	0,001	1,000
metformina	Diarrea	135	58,957	0,000	0,000	0,640	0,002	1,000
metformina	Acidosis láctica	62	21,694	0,000	0,000	0,640	0,003	1,000
miglitol	Flatulencia	12	0,694	0,000	0,000	0,640	0,004	1,000
glargina	Hiperglucemia	14	1,980	0,000	0,000	0,639	0,005	1,000
acarbosa	Flatulencia	11	1,249	0,000	0,000	0,639	0,006	1,000
rosiglitazona	Anemia	12	1,470	0,000	0,000	0,639	0,007	1,000
detemir	Reacción en la zona de inyección	9	0,378	0,000	0,000	0,639	0,008	1,000
rosiglitazona+ metformina	Edema	11	1,584	0,000	0,000	0,639	0,009	1,000
aspart+ aspart protamina	Hiperglucemia	9	1,072	0,000	0,000	0,638	0,010	1,000
rosiglitazona	Edema	11	1,813	0,000	0,000	0,638	0,011	1,000
pioglitazona	Edema periférico	9	1,202	0,000	0,000	0,638	0,011	1,000
metformina	Dolor abdominal	48	24,502	0,000	0,000	0,638	0,012	1,000
glargina	Respuesta terapéutica disminuida	7	0,728	0,000	0,000	0,637	0,013	1,000
metformina	Dispepsia	25	9,443	0,000	0,000	0,637	0,014	1,000
acarbosa	Hepatitis	7	0,999	0,001	0,000	0,637	0,015	1,000
pioglitazona	Artralgia	7	0,912	0,001	0,000	0,637	0,016	1,000
pioglitazona	Peso aumentado	7	1,036	0,001	0,000	0,636	0,017	1,000
glimepirida	Hipoglucemia	21	9,209	0,001	0,000	0,636	0,018	1,000
rosiglitazona+ metformina	Insuficiencia cardiaca	6	0,771	0,002	0,000	0,636	0,019	1,000
miglitol	Dolor abdominal	7	1,480	0,003	0,000	0,636	0,020	1,000
metformina	Náuseas	32	17,100	0,003	0,001	0,636	0,021	1,000
rosiglitazona	Insuficiencia cardiaca	6	0,882	0,004	0,001	0,635	0,022	1,000
rosiglitazona+ metformina	Peso aumentado	6	1,071	0,005	0,001	0,635	0,023	1,000
detemir	Erupción eritematosa	5	0,636	0,005	0,001	0,635	0,024	1,000
isofánica	Hipoglucemia	9	2,806	0,007	0,001	0,635	0,025	1,000
rosiglitazona+ metformina	Disnea	6	1,285	0,009	0,002	0,634	0,026	1,000
regular+ isofánica	Urticaria	4	0,304	0,010	0,002	0,634	0,027	1,000
regular+ isofánica	Hiperglucemia	5	0,862	0,011	0,002	0,634	0,028	1,000
torasemida	Insuficiencia renal aguda	4	0,289	0,011	0,002	0,634	0,029	1,000

(continuación Anexo 9. 1)

Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	N	valor esp.	post H ₀	FDR <0,05	FNR	Se	Sp
aspart+ aspart protamina	Respuesta terapéutica disminuida	4	0,394	0,013	0,003	0,634	0,030	1,000
metformina	Vómitos	26	14,548	0,013	0,003	0,633	0,030	1,000
sitagliptina	Artralgia	4	0,415	0,014	0,003	0,633	0,031	1,000
metformina	Disgeusia	11	3,828	0,015	0,004	0,633	0,032	1,000
repaglinida	Dolor abdominal	10	4,407	0,024	0,004	0,633	0,033	1,000
pioglitazona	Enzimas hepáticos aumentados	5	1,244	0,028	0,005	0,632	0,034	1,000
rosiglitazona	Peso aumentado	5	1,225	0,029	0,006	0,632	0,035	1,000
regular+ isofánica	Prurito	4	0,723	0,030	0,006	0,632	0,036	1,000
rosiglitazona+ glimepirida	Disnea	3	0,175	0,033	0,007	0,632	0,037	1,000
detemir	Inflamación de la zona de inyección	3	0,099	0,037	0,008	0,632	0,038	1,000
sitagliptina	Somnolencia	3	0,207	0,039	0,009	0,631	0,039	0,999
isofánica	Reacción en la zona de inyección	3	0,254	0,040	0,009	0,631	0,040	0,999
espironolactona	Insuficiencia renal aguda	3	0,223	0,041	0,010	0,631	0,041	0,999
pioglitazona	Mialgia	4	0,829	0,043	0,011	0,631	0,042	0,999
repaglinida	Erupción eritematosa	5	1,469	0,044	0,011	0,631	0,043	0,999
rosiglitazona	Enzimas hepáticos aumentados	5	1,470	0,044	0,012	0,630	0,043	0,999
pioglitazona	Edema	5	1,534	0,048	0,013	0,630	0,044	0,999
inhalada	Hiperglucemia	3	0,326	0,050	0,014	0,630	0,045	0,999
miglitol	Diarrea	8	3,561	0,051	0,015	0,630	0,046	0,999
rosiglitazona	Astenia	5	1,568	0,052	0,015	0,630	0,047	0,999
sitagliptina	Mialgia	3	0,377	0,054	0,016	0,629	0,048	0,999
pioglitazona	Mareo	6	2,321	0,057	0,017	0,629	0,049	0,999
aspart	Hipoglucemia	5	1,583	0,058	0,018	0,629	0,050	0,999
glimepirida	Alanina aminotransferasa elevada	3	0,351	0,062	0,018	0,629	0,051	0,998
glimepirida	Aspartato aminotransferasa elevada	3	0,351	0,062	0,019	0,629	0,052	0,998
enalapril	Hepatitis	3	0,456	0,063	0,020	0,628	0,052	0,998
pioglitazona	Hematuria	3	0,373	0,063	0,021	0,628	0,053	0,998
metformina	Arcadas	7	2,552	0,065	0,022	0,628	0,054	0,998
metformina	Anorexia	9	4,084	0,068	0,022	0,628	0,055	0,998
glargina	Hipoglucemia	11	6,115	0,069	0,023	0,628	0,056	0,998
detemir	Prurito	4	1,133	0,069	0,024	0,627	0,057	0,998
trimetoprim+ sulfametoxazol	Hipoglucemia	3	0,288	0,070	0,025	0,627	0,058	0,998
aspart	Hiperglucemia	3	0,513	0,073	0,025	0,627	0,059	0,997
glimepirida	Somnolencia	3	0,482	0,077	0,026	0,627	0,060	0,997

(continuación Anexo 9. 1)

Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	N	valor esp.	post H ₀	FDR <0,05	FNR	Se	Sp
repaglinida	Lesión traumática hepatocelular	3	0,505	0,081	0,027	0,627	0,060	0,997
glargina	Reacción en la zona de inyección	3	0,553	0,081	0,028	0,626	0,061	0,997
rosiglitazona+ metformina	Edema periférico	4	1,242	0,087	0,029	0,626	0,062	0,997
acarbosea	Diarrea	11	6,410	0,087	0,030	0,626	0,063	0,997
glibenclamida	Trombocitopenia	3	0,504	0,087	0,030	0,626	0,064	0,997
hidroclorotiazida	Insuficiencia renal aguda	3	0,624	0,089	0,031	0,626	0,065	0,996
rosiglitazona+ metformina	Anemia	4	1,285	0,092	0,032	0,626	0,066	0,996
rosiglitazona	Angioedema	3	0,588	0,093	0,033	0,625	0,067	0,996
metformina	Malestar general	13	7,657	0,093	0,034	0,625	0,067	0,996
repaglinida	Nerviosismo	3	0,597	0,093	0,035	0,625	0,068	0,996
glimepirida	Enzimas hepáticos aumentados	4	1,316	0,097	0,035	0,625	0,069	0,996
metformina	Acidosis	9	4,594	0,100	0,036	0,625	0,070	0,995
espironolactona	Hiperpotasemia	2	0,031	0,101	0,037	0,624	0,071	0,995
rivastigmina	Pirexia	2	0,045	0,102	0,038	0,624	0,072	0,995
inhalada	Eritema	2	0,034	0,102	0,039	0,624	0,073	0,995
valsartán	Hiponatremia	2	0,019	0,102	0,040	0,624	0,073	0,995
amlodipino	Pirexia	2	0,049	0,102	0,040	0,624	0,074	0,995
simvastatina	Pirexia	2	0,049	0,102	0,041	0,624	0,075	0,994
metotrexato	Pancitopenia	2	0,019	0,106	0,042	0,623	0,076	0,994
torasemida	Acidosis	2	0,080	0,107	0,043	0,623	0,077	0,994
detemir	Edema	3	0,735	0,108	0,043	0,623	0,078	0,994
irbesartán	Pancreatitis aguda	2	0,085	0,108	0,044	0,623	0,079	0,994
hidroclorotiazida	Hiponatremia	2	0,067	0,108	0,045	0,623	0,079	0,994
amoxicilina	Enzimas hepáticos aumentados	2	0,051	0,109	0,046	0,623	0,080	0,993
inhalada	Control inadecuado de la diabetes mellitus	2	0,014	0,109	0,046	0,622	0,081	0,993
diltiazem	Erupción maculopapular	2	0,020	0,109	0,047	0,622	0,082	0,993
gemfibrozilo	Hipoglucemia	3	0,647	0,111	0,048	0,622	0,083	0,993
lispro	Respuesta terapéutica disminuida	2	0,103	0,112	0,048	0,622	0,084	0,993
isofánica	Prurito	3	0,762	0,112	0,049	0,622	0,085	0,992
rosiglitazona	Edema periférico	4	1,421	0,113	0,050	0,622	0,085	0,992

N: frecuencia de aparición, valor esp.: valor esperado, post H₀: probabilidad posterior de la hipótesis nula, FDR: 'False Discovery Rate' (proporción de falsos positivos esperada), FNR: 'False Negative Rate' (proporción de falsos negativos esperada), Se: sensibilidad, Sp: especificidad.

Anexo 9. 2. Señales de seguridad positivas detectadas en notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos en España, 2000-2008. Riesgo relativo=2, False Discovery Rate (FDR)<0,05.

Principio activo	Reacción adversa (Término preferente)	N	valor esp.	post H ₀	FDR <0,05	FNR	Se	Sp
glibenclamida	Hipoglucemia	58	13,237	0,000	0,000	0,448	0,001	1,000
miglitol	Flatulencia	12	0,694	0,000	0,000	0,448	0,003	1,000
glargina	Hiperglucemia	14	1,980	0,000	0,000	0,448	0,004	1,000
detemir	Reacción en la zona de inyección	9	0,378	0,000	0,000	0,447	0,005	1,000
acarbosea	Flatulencia	11	1,249	0,000	0,000	0,447	0,007	1,000
rosiglitazona	Anemia	12	1,470	0,000	0,000	0,447	0,008	1,000
metformina	Acidosis láctica	62	21,694	0,001	0,000	0,446	0,010	1,000
metformina	Diarrea	13 5	58,957	0,001	0,000	0,446	0,011	1,000
rosiglitazona+metformina	Edema	11	1,584	0,002	0,001	0,446	0,012	1,000
aspart+aspart protamina	Hiperglucemia	9	1,072	0,003	0,001	0,445	0,014	1,000
rosiglitazona	Edema	11	1,813	0,004	0,001	0,445	0,015	1,000
pioglitazona	Edema periférico	9	1,202	0,005	0,001	0,445	0,016	1,000
glargina	Respuesta terapéutica disminuida	7	0,728	0,010	0,002	0,444	0,018	1,000
pioglitazona	Artralgia	7	0,912	0,019	0,003	0,444	0,019	1,000
acarbosea	Hepatitis	7	0,999	0,021	0,005	0,444	0,020	1,000
pioglitazona	Peso aumentado	7	1,036	0,026	0,006	0,443	0,022	1,000
rosiglitazona+metformina	Insuficiencia cardiaca	6	0,771	0,038	0,008	0,443	0,023	1,000
rosiglitazona	Insuficiencia cardiaca	6	0,882	0,050	0,010	0,443	0,024	1,000
metformina	Dispepsia	25	9,443	0,059	0,013	0,442	0,026	1,000
detemir	Erupción eritematosa	5	0,636	0,061	0,015	0,442	0,027	1,000
miglitol	Dolor abdominal	7	1,480	0,062	0,017	0,442	0,028	1,000
rosiglitazona+metformina	Peso aumentado	6	1,071	0,069	0,020	0,441	0,029	1,000
regular+isofánica	Urticaria	4	0,304	0,074	0,022	0,441	0,031	1,000
torasemida	Insuficiencia renal aguda	4	0,289	0,077	0,024	0,441	0,032	0,999
aspart+aspart protamina	Respuesta terapéutica disminuida	4	0,394	0,092	0,027	0,440	0,033	0,999
sitagliptina	Artralgia	4	0,415	0,097	0,030	0,440	0,034	0,999
regular+isofánica	Hiperglucemia	5	0,862	0,099	0,032	0,440	0,036	0,999
rosiglitazona+metformina	Disnea	6	1,285	0,100	0,035	0,440	0,037	0,999
isofánica	Hipoglucemia	9	2,806	0,121	0,038	0,439	0,038	0,999
detemir	Inflamación de la zona de inyección	3	0,099	0,138	0,041	0,439	0,039	0,999
glimepirida	Hipoglucemia	21	9,209	0,140	0,044	0,439	0,040	0,999
rosiglitazona+glimepirida	Disnea	3	0,175	0,145	0,047	0,438	0,042	0,998

N: frecuencia de aparición, valor esp.: valor esperado, post H₀: probabilidad posterior de la hipótesis nula, FDR: 'False Discovery Rate' (proporción de falsos positivos esperada), FNR: 'False Negative Rate' (proporción de falsos negativos esperada), Se: sensibilidad, Sp: especificidad.

ANEXO 10. CASOS ESPECIALES EN NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS.

Anexo 10. 1. Principios activos antidiabéticos y reacciones adversas notificadas (término preferente MedDRA) en casos con desenlace mortal. Frecuencias de notificación

ATC5	año									Total
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
A10AB05	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
A10AD04	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
A10AE04	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
A10AE05	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
A10BA02	0	1	1	2	5	1	5	1	5	21
A10BB01	0	0	1	1	0	0	1	0	1	4
A10BB09	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
A10BB12	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Término preferente RAM (MedDRA)										
Acidosis	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3
Acidosis láctica	0	1	1	1	4	0	2	0	3	12
Acidosis metabólica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Anuria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Aplasia eritrocitaria pura	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Coma diabético	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Dolor orofaríngeo	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Hepatitis colestática	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hipoglucemia	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Hipotensión	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Insuficiencia renal aguda	1	0	0	1	0	0	2	0	1	5
Insuficiencia respiratoria	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Malestar general	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3
Malformación craneal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Muerte repentina	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Náuseas	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Pancitopenia	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Pirexia	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Shock séptico	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Anexo 10. 2. Serie de notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con Antidiabéticos con desenlace mortal.

año	Notificación (id)	edad	género	principio/s activo/s antidiabéticos*	reacciones adversas**
2000	1	80	hombre	A10BB12	Hepatitis colestática Insuficiencia renal aguda
2001	2	76	hombre	A10BA02	Acidosis láctica
2002	3	69	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	4	73	mujer	A10BB01	Aplasia eritrocitaria pura Pancitopenia
2003	5	66	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	6	68	hombre	A10BA02 A10BB01	Insuficiencia renal aguda Acidosis
2004	7	66	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	8	66	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	9	66	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	10	70	hombre	A10BA02	Acidosis láctica
	11	84	mujer	A10BA02	Pirexia Náuseas Malestar general
2005	12	81	mujer	A10AE04 A10AB05	Coma diabético
	13	84	mujer	A10BA02	Pirexia Náuseas Malestar general
2006	14	70	mujer	A10BA02 A10BB01	Acidosis láctica
	15	86	mujer	A10BA02 A10BB12	Acidosis láctica
	16	73	mujer	A10BA02	Acidosis
	17	999	99	A10AE05 A10AB05 A10AD04	Malformación craneal
	18	58	mujer	A10BA02	Insuficiencia renal aguda Acidosis
	19	62	hombre	A10BA02	Pancreatitis Insuficiencia renal aguda Insuficiencia respiratoria
2007	20	64	hombre	A10BA02	Muerte repentina Dolor orofaríngeo

(continuación Anexo 10. 2)

año	Notificación (id)	edad	género	principio/s activo/s antidiabéticos*	reacciones adversas**
2008	21	70	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	22	86	mujer	A10BA02	Acidosis láctica
	23	54	hombre	A10BA02	Hepatitis
	24	73	hombre	A10BB09	Shock séptico
	25	61	hombre	A10BB01 A10BA02	Hipoglucemia Malestar general Acidosis metabólica Anuria Hipotensión
	26	86	mujer	A10BA02	Acidosis láctica Insuficiencia renal aguda Hipoglucemia

*ordenados según grado de sospecha, ** ordenados según nivel de gravedad

Anexo 10. 3. Registros y número de notificaciones de fármacos antidiabéticos. Cálculo de principios activos repetidos

INSULINAS			
Principio activo	Reg	Not	Repeticiones
A10AB01	5	5	0
A10AB04	15	15	0
A10AB05	24	24	0
A10AB06	1	1	0
A10AC01	32	31	1
A10AD01	21	19	2
A10AD04	11	11	0
A10AD05	32	32	0
A10AE01	1	1	0
A10AE04	68	67	1
A10AE05	39	39	0
A10AF01	12	8	4
TOTAL	261	253	8

Reg: registros, Not: notificaciones

AHOs			
Principio activo	Reg	Not	Repeticiones
A10BA02	541	525	16
A10BA03	3	3	0
A10BB01	173	170	3
A10BB02	4	4	0
A10BB07	17	17	0
A10BB08	4	4	0
A10BB09	58	58	0
A10BB12	110	107	3
A10BB91	2	2	0
A10BD03	68	67	1
A10BD04	10	10	0
A10BD05	4	4	0
A10BD07	1	1	0
A10BD08	7	7	0
A10BF01	55	55	0
A10BF02	33	32	1
A10BG02	84	83	1
A10BG03	67	67	0
A10BH01	33	33	0
A10BX01	0	0	0
A10BX02	96	95	1
A10BX03	7	7	0
A10BX04	1	1	0
TOTAL	1378	1352	26

Reg: registros, Not: notificaciones

Anexo 10. 4. Casos excluidos del estudio. Productos dietéticos que contienen goma guar implicados en sospechas de reacciones adversas: Número de casos y reacciones adversas notificadas.

PRODUCTO	año	NÚMERO DE CASOS	REACCIÓN ADVERSA
FIBROKI GALLETAS NATURHOUSE 300 GRAMOS	2006	1	Hipersensibilidad
WEIDER SOY 80 PLUS PROTEIN	2007	1	Shock séptico + Agranulocitosis
HERBALIFE FORMULA 1 POLVO	2007	2	Función hepática anormal
	2008	2	Función hepática anormal + Alanina aminotransferasa elevada + Aspartato aminotransferasa elevada. Astenia + Colestasis
AMINOSTAR SUPLEMENTO DIETETICO POLVO	2008	1	Hipercreatininemia + Espasmos musculares

Anexo 10. 5. Variables de estudio en las que se detectan valores perdidos. Porcentaje atribuible de valores perdidos

APARTADO	VARIABLES	Válidos	Perdidos	% Perdidos
paciente	grupos edad	1181	72	5,7
	género	1233	20	1,6
fuentes primarias	origen	1274	11	0,9
	profesional	1266	19	1,5
fármacos (fármacos sospechosos o sospechosos por interacción)	genérico	2820 (1537)	683 (293)	19,5 (16,0)
	especialidad farmacéutica	2835 (1547)	668 (283)	19,1 (15,5)
	ATC1	3424 (1797)	79 (33)	2,3 (1,8)
	ATC2	3424 (1797)	79 (33)	2,3 (1,8)
	ATC3	3403 (1787)	100 (43)	2,9 (2,3)
	ATC4	3403 (1787)	100 (43)	2,9 (2,3)
	ATC5	3400 (1787)	103 (43)	2,9 (2,3)
	forma farmacéutica	2817 (1535)	686 (295)	19,6 (16,1)
	vía de administración	3432 (1830)	71 (0)	2,0 (0,0)
	indicación terapéutica	2445 (1507)	1058 (323)	30,2 (17,7)
	duracion del tratamiento	885 (823)	2618 (1007)	74,7 (55,0)

(.) fármacos sospechosos

(continuación Anexo 10. 5)

APARTADO	VARIABLES	Válidos	Perdidos	% Perdidos
fármacos (fármacos sospechosos o sospechosos por interacción)	latencia del tratamiento	1679 (880)	1824 (950)	52,1 (51,9)
	principio activo (original base)*	3493 (1825)	10 (5)	0,3 (0,3)
	grupo terapéutico (original base)**	2759 (1508)	744 (322)	21,2 (17,6)
RAM	duración de la RAM	1068	981	47,9
	tratamiento de la RAM	1626	423	20,6

(.) fármacos sospechosos

Anexo 10. 6. Correcciones del nivel ATC3 de principios activos notificados según Comunidades Autónomas*

CCAA	Correcciones ATC3	% de correcciones
Andalucía	184	12,0
Aragón	31	2,0
Principado de Asturias	72	4,7
Islas Baleares	53	3,4
Canarias	64	4,2
Cantabria	19	1,2
Castilla y León	91	5,9
Castilla-la Mancha	78	5,1
Cataluña	303	19,7
Comunidad Valenciana	58	3,8
Extremadura	83	5,4
Galicia	108	7,0
Comunidad de Madrid	159	10,3
Región de Murcia	32	2,1
Comunidad Foral de Navarra	18	1,2
País Vasco	155	10,1
La Rioja	21	1,4
Pruebas	9	,6

*la mayoría de las Comunidades de origen coinciden con las Comunidades donde se realiza la notificación (99,9%)

ANEXO 11. CÓDIGOS DE CLASIFICACIÓN ATC UTILIZADOS EN EL ESTUDIO (ref. ATC/DDD index 2011)

Anexo 11. 1. NIVEL ATC1 'GRUPO ANATÓMICO PRINCIPAL' Y ATC2 'SUBGRUPO TERAPÉUTICO'

A Tracto alimentario y metabolismo: A01. Preparados estomatológicos, A02. Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos, A03. Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino, A04. Antieméticos y antiinfectiosos, A05. Terapia biliar y hepática, A06. Laxantes, A07. Antidiarreicos, antiinfectiosos y antiinflamatorios intestinales, A08. Preparados antiobesidad, excl. productos dietéticos, A09. Digestivos, incl. Enzimas, A10. Antidiabéticos, A11. Vitaminas, A12. Suplementos minerales, A13. Tónicos, A14. Agentes anabólicos para uso sistémico, A15. Estimulantes del apetito, A16. Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo.

B. Sangre y órganos hematopoyéticos: B01. Agentes antitrombóticos, B02. Antihemorrágicos, B03. Preparados antianémicos, B05. Sustitutos de sangre y soluciones para perfusión, B06. Otros agentes hematológicos.

C. Sistema cardiovascular: C01. Terapia cardíaca, C02. Antihipertensivos, C03. Diuréticos, C04. Vasodilatadores periféricos, C05. Vasoprotectores, C07. Betabloqueantes, C08. Bloqueantes del canal de calcio, C09. Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina, C10. Agentes modificadores de los lípidos.

D. Dermatológicos: D01. Antifúngicos para uso dermatológico, D02. Emolientes y protectores, D03. Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras, D04. Antipruriginosos incl. antihistamínicos, anestésicos, etc., D05. Antipsoriásicos, D06. Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico, D07. Preparados dermatológicos con corticosteroides, D08. Antisépticos y desinfectantes, D09. Apósitos medicamentosos, D10. Preparados contra el acné, D11. Otros preparados dermatológicos.

G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales: G01. Antiinfectiosos y antisépticos ginecológicos, G02. Otros preparados ginecológicos, G03. Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, G04. Urológicos.

H. Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas: H01. Hormonas hipofisarias, hipotalámicas y análogos, H02. Corticosteroides para uso sistémico, H03. Terapia tiroidea, H04. Hormonas pancreáticas, H05. Homeostasis del calcio

J. Antiinfectiosos para uso sistémico: J01. Antibacterianos para uso sistémico, J02. Antimicóticos de uso sistémico, J04. Antimicobacterias, J05. Antivirales de uso sistémico, J06. Sueros inmunes e inmunoglobulinas, J07. Vacunas.

L. Antineoplásicos e inmunomoduladores: L01. Antineoplásicos, L02. Terapia endocrina, L03. Inmunoestimulantes, L04. Inmunosupresores.

M. Sistema musculoesquelético: M01. Antiinflamatorios y antirreumáticos, M02. Productos tópicos para dolor articular y muscular, M03. Relajantes musculares, M04. Antigotosos, M05. Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas, M09. Otros medicamentos para desórdenes del sistema musculoesquelético.

N. Sistema nervioso: N01. Anestésicos, N02. Analgésicos, N03. Antiepilépticos, N04. Antiparkinsonianos, N05. Psicolépticos, N06. Psicoanalépticos, N07. Otros fármacos activos sobre el sistema nervioso.

R. Sistema respiratorio: R01. Preparaciones nasales, R02. Preparados para la garganta, R03. Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, R05. Preparados para la tos y el resfriado, R06. Antihistamínicos para uso sistémico, R07. Otros productos para el sistema respiratorio.

Anexo 11. 2. NIVEL ATC3 'SUBGRUPO FARMACOLÓGICO' Y ATC4 'SUBGRUPO QUÍMICO' DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

ANTIDIABÉTICOS, NIVEL ATC 3:

A10A: Insulinas y análogos
A10B: Agentes hipoglucemiantes orales

ANTIDIABÉTICOS, NIVEL ATC 4:

A10AB: Insulinas y análogos para inyección, acción rápida
A10AC: Insulinas y análogos para inyección, acción intermedia
A10AD: Insulinas y análogos para inyección, acción intermedia combinada con acción rápida
A10AE: Insulinas y análogos para inyección, acción prolongada
A10AF: Insulinas y análogos para inhalación
A10BA: Biguanidas
A10BB: Sulfonilureas
A10BD: Combinaciones de agentes hipoglucemiantes orales
A10BF: Inhibidores de alfa-glucosidasa
A10BG: Tiazolidindionas
A10BH: Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)
A10BX: Otros agentes hipoglucemiantes, excluyendo insulinas

Anexo 11. 3. NIVEL ATC5 'PRINCIPIO ACTIVO' DE FÁRMACOS NOTIFICADOS EN REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ANTIDIABÉTICOS

A01AB09	MICONAZOL	A10BB07	GLIPIZIDA
A02AD03	ALMAGATO	A10BB08	GLIQUIDONA
A02BA02	RANITIDINA HIDROCLORURO	A10BB09	GLICLAZIDA
A02BC01	OMEPRAZOL	A10BB12	GLIMEPIRIDA
A02BC02	PANTOPRAZOL	A10BB91	GLISENTIDA
A02BC02	PANTOPRAZOL SODICO	A10BD03	ROSIGLITAZONA + METFORMINA
A02BC03	LANSOPRAZOL	A10BD04	ROSIGLITAZONA + GLIMEPIRIDA
A02BC04	RABEPRAZOL SODICO	A10BD05	PIOGLITAZONA + METFORMINA
A02BC05	ESOMEPRAZOL	A10BD07	SITAGLIPTINA + METFORMINA
A03AA07	DICICLOVERINA HIDROCLORURO	A10BD08	VILDAGLIPTINA + METFORMINA
A03FA01	METOCLOPRAMIDA	A10BF01	ACARBOSA
A03FA03	DOMPERIDONA	A10BF02	MIGLITOL
A06AA01	PARAFINA LIQUIDA	A10BG02	ROSIGLITAZONA
A06AB08	PICOSULFATO SODIO	A10BG03	PIOGLITAZONA
A06AC01	PLANTAGO OVATA CASCARA	A10BH01	SITAGLIPTINA
A06AD10	SODIO DIHIDROGENOFOSFATO	A10BX02	REPAGLINIDA
A06AD11	LACTULOSA	A10BX03	NATEGLINIDA
A06AD17	FOSFATO DISODIO DODECAHIDRATO	A10BX04	EXENATIDA
A07EC02	MESALAZINA	A11CA01	RETINOL ACETATO
A08AA10	SIBUTRAMINA	A11CA01	RETINOL
A08AB01	ORLISTAT	A11CC04	CALCITRIOL
A08AX01	RIMONABANT	A11CC05	COLECALCIFEROL
A09AB01	GLUTAMICO ACIDO	A11CC06	CALCIFEDIOL
A10AB01	INSULINA (HUMANA)	A11DA01	TIAMINA HIDROCLORURO
A10AB04	INSULINA LISPRO	A11DA02	SULBUTIAMINA
A10AB05	INSULINA ASPART	A11GA01	ASCORBICO ACIDO
A10AB06	INSULINA GLULISINA	A11HA01	NICOTINAMIDA
A10AC01	INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA)	A11HA02	PIRIDOXINA HIDROCLORURO
A10AD01	INSULINA REGULAR + INSULINA ISOFÁNICA (HUMANA)	A11HA03	TOCOFEROL ACETATO
A10AD04	INSULINA LISPRO + INSULINA LISPRO PROTAMINA	A11HA03	TOCOFEROL
A10AD05	INSULINA ASPART + INSULINA ASPART PROTAMINA	A11HA04	RIBOFLAVINA
A10AE01	INSULINA ZINC 90% (HUMANA)	A11HA31	PANTOTENATO CALCIO
A10AE04	INSULINA GLARGINA	A12AA01	CALCIO FOSFATO
A10AE05	INSULINA DETEMIR	A12AA02	GLUBIONATO CALCIO
A10AF01	INSULINA HUMANA POR INHALACIÓN	A12AA04	CALCIO CARBONATO
A10BA02	METFORMINA	A12BA01	POTASIO CLORURO
A10BA03	BUFORMINA	A12BA04	POTASIO BICARBONATO
A10BB01	GLIBENCLAMIDA	A12CB01	ZINC SULFATO
A10BB02	CLORPROPAMIDA	A12CC10	MAGNESIO OXIDO

(continuación Anexo 11. 3)

B01AA03	WARFARINA SODICA	C03BA04	CLORTALIDONA
B01AA07	ACENOCUMAROL	C03BA10	XIPAMIDA
B01AB04	DALTEPARINA	C03BA11	INDAPAMIDA
B01AB05	ENOXAPARINA SODICA	C03CA01	FUROSEMIDA
B01AB05	ENOXAPARINA	C03CA04	TORASEMIDA
B01AB06	NADROPARINA CALCICA	C03CA04	TORASEMIDA SODICA
B01AB12	BEMIPARINA	C03DA01	ESPIRONOLACTONA
B01AC04	CLOPIDOGREL	C03DA04	EPLERENONA
B01AC05	TICLOPIDINA HIDROCLORURO	C03DB01	AMILORIDA HIDROCLORURO
B01AC05	TICLOPIDINA	C03DB02	TRIAMTERENO
B01AC06	ACETILSALICILICO ACIDO	C03EA04	ALTIZIDA
B01AC07	DIPIRIDAMOL	C03EB01	FUROSEMIDA-XANTINOL
B01AC18	TRIFLUSAL	C04AD03	PENTOXIFILINA
B01AD02	ALTEPLASA	C04AE04	DIHIDROERGOCRISTINA MESILATO
B02BD08	EPTACOG ALFA ACTIVADO	C04AX20	BUFLOMEDIL
B02BD08	AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES	C05AA01	HIDROCORTISONA ACETATO
B03AA01	FERROGLICINA SULFATO	C05BX01	DOBESILATO CALCIO
B03AA02	FUMARATO HIERRO	C05CA03	DIOSMINA
B03AA03	GLUCONATO HIERRO	C05CA04	TROXERUTINA
B03AA07	HIERRO SULFATO	C05CA05	HIDROSMINA
B03AB09	PROTEINSUCCINILATO HIERRO	C05CA53	HESPERIDINA
B03BA01	CIANOCOBALAMINA	C07AA05	PROPRANOLOL HIDROCLORURO
B03BA03	HIDROXOCOBALAMINA	C07AA06	TIMOLOL MALEATO
B03BB01	FOLICO ACIDO	C07AA07	SOTALOL HIDROCLORURO
B05CX03	GLICINA	C07AB02	METOPROLOL SUCCINATO
C01AA04	DIGITOXINA	C07AB03	ATENOLOL
C01AA05	DIGOXINA	C07AB07	BISOPROLOL HEMIFUMARATO
C01BC04	FLECAINIDA ACETATO	C07AB07	BISOPROLOL
C01BD01	AMIODARONA HIDROCLORURO	C07AB12	NEBIVOLOL HIDROCLORURO
C01DA02	NITROGLICERINA	C07AB12	NEBIVOLOL
C01DA14	ISOSORBIDA MONONITRATO	C07AG01	LABETALOL HIDROCLORURO
C01DX08	HEPTAMINOL HIDROCLORURO	C07AG02	CARVEDILOL
C01EB15	TRIMETAZIDINA HIDROCLORURO	C08CA01	AMLODIPINO BESILATO
C01EB15	TRIMETAZIDINA	C08CA01	AMLODIPINO
C01EB15	TRIMETAZIDINA DIHIDROCLORURO	C08CA01	AMLODIPINO MESILATO MONOHIDRATO
C02AB02	METILDOPA	C08CA02	FELODIPINO
C02AC05	MOXONIDINA	C08CA05	NIFEDIPINO
C02CA04	DOXAZOSINA	C08CA06	NIMODIPINO
C02CA04	DOXAZOSINA MESILATO	C08CA08	NITRENDIPINO
C02KX01	BOSENTAN MONOHIDRATO	C08CA09	LACIDIPINO
C03AA03	HIDROCLOROTIAZIDA	C08CA12	BARNIDIPINO

(continuación Anexo 11. 3)

C08CA13	LERCANIDIPINO	D01AE18	TOLNAFTATO
C08CA13	LERCANIDIPINO HIDROCLORURO	D06AX07	GENTAMICINA SULFATO
C08DA01	VERAPAMILLO HIDROCLORURO	D06BB03	ACICLOVIR
C08DB01	DILTIAZEM HIDROCLORURO	D06BX01	METRONIDAZOL
C08DB01	DILTIAZEM	D07AC01	BETAMETASONA 17-VALERATO
C09AA01	CAPTOPRIL	D07AD01	CLOBETASOL PROPIONATO
C09AA02	ENALAPRIL MALEATO	D07XC01	YODOCLORHIDROXIQUINOLEINA
C09AA02	ENALAPRIL	G01AF01	METRONIDAZOL
C09AA03	LISINOPRIL DIHIDRATO	G01AF02	CLOTRIMAZOL
C09AA03	LISINOPRIL	G03BA03	TESTOSTERONA
C09AA05	RAMIPRIL	G03CA03	ESTRADIOL
C09AA08	CILAZAPRIL	G03CX01	TIBOLONA
C09AA08	CILAZAPRIL MONOHIDRATO	G03DA04	PROGESTERONA
C09AA09	FOSINOPRIL	G03GB02	CLOMIFENO CITRATO
C09AA10	TRANDOLAPRIL	G03XC01	RALOXIFENO HIDROCLORURO
C09CA01	LOSARTAN POTASICO	G03XX01	SOJA EXTRACTO
C09CA01	LOSARTAN	G04BD04	OXIBUTININA HIDROCLORURO
C09CA02	EPROSARTAN	G04BD07	TOLTERODINA TARTRATO
C09CA02	EPROSARTAN MESILATO DIHIDRATO	G04BD09	TROSPIO CLORURO
C09CA03	VALSARTAN	G04BE03	SILDENAFILO
C09CA04	IRBESARTAN	G04CA01	ALFUZOSINA HIDROCLORURO
C09CA06	CANDESARTAN CILEXETILO	G04CA02	TAMSULOSINA HIDROCLORURO
C09CA06	CANDESARTAN	G04CA02	TAMSULOSINA
C09CA07	TELMISARTAN	G04CB01	FINASTERIDA
C09CA08	OLMESARTAN MEDOXOMILO	G04CX01	PYGEUM AFRICANUM
C10AA01	SIMVASTATINA	G04CX02	SERENOA REPENS EXTO LIPIDO ESTEROLICO
C10AA02	LOVASTATINA	H01CB01	SOMATOSTATINA
C10AA03	PRAVASTATINA SODICA	H01CB03	LANREOTIDA
C10AA03	PRAVASTATINA	H02AB02	DEXAMETASONA FOSFATO SODIO
C10AA04	FLUVASTATINA SODICA	H02AB04	METILPREDNISOLONA
C10AA04	FLUVASTATINA	H02AB07	PREDNISONA
C10AA05	ATORVASTATINA	H02AB13	DEFLAZACORT
C10AA05	ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO	H03AA01	LEVOTIROXINA SODICA
C10AA06	CERIVASTATINA SODICA	H03AA01	LEVOTIROXINA
C10AB02	BEZAFIBRATO	H03BB02	TIAMAZOL
C10AB04	GEMFIBROZOILO	H05BA03	CALCITONINA
C10AB05	FENOFIBRATO	J01AA08	MINOCICLINA HIDROCLORURO
C10AC01	COLESTIRAMINA	J01CA04	AMOXICILINA SODICA
C10AX06	ACIDOS OMEGA 3 ESTERES ETILICOS	J01CA04	AMOXICILINA TRIHIDRATO
C10AX09	EZETIMIBA	J01CA12	PIPERACILINA SODICA
D01AC08	KETOCONAZOL	J01CF02	CLOXACILINA SODICA

(continuación Anexo 11. 3)

J01CG02	TAZOBACTAM SODICO	M01AB05	DICLOFENACO SODICO
J01CR02	CLAVULANATO POTASIO	M01AB05	DICLOFENACO
J01DC02	CEFUROXIMA AXETILO	M01AB16	ACECLOFENACO
J01DD04	CEFTRIAXONA	M01AB55	MISOPROSTOL
J01DD08	CEFIXIMA TRIHIDRATO	M01AC01	PIROXICAM
J01DE01	CEFEPIMA	M01AC06	MELOXICAM
J01DH51	IMIPENEM	M01AE01	IBUPROFENO
J01DH51	CILASTATINA SODICA	M01AE02	NAPROXENO SODICO
J01EE01	TRIMETOPRIMA+SULFAMETOXAZOL	M01AE02	NAPROXENO
J01FA09	CLARITROMICINA	M01AE14	DEXIBUPROFENO
J01FA10	AZITROMICINA DIHIDRATO	M01AE17	DEXKETOPROFENO TROMETAMOL
J01MA02	CIPROFLOXACINO HIDROCLORURO	M01AH01	CELECOXIB
J01MA12	LEVOFLOXACINO	M01AH02	ROFECOXIB
J01MA12	LEVOFLOXACINO HEMIHDRATO	M01AH05	ETORICOXIB
J01MA14	MOXIFLOXACINO HIDROCLORURO	M01AX05	GLUCOSAMINA
J01XA02	TEICOPLANINA	M01AX12	GLUCOSAMINA SULFATO
J01XE01	NITROFURANTOINA	M01AX21	DIACEREINA
J01XX01	FOSFOMICINA CALCICA	M01AX25	CONDROITIN SULFATO
J02AC01	FLUCONAZOL	M03BX01	BACLOFENO
J02AC02	ITRACONAZOL	M03BX07	TETRAZEPAM
J04AB02	RIFAMPICINA	M04AA01	ALOPURINOL
J04AC01	ISONIAZIDA	M04AC01	COLCHICINA
J04AK01	PIRAZINAMIDA	M05BA04	ALENDRONICO ACIDO
J04AK02	ETAMBUTOL	M05BA04	ALENDRONATO SODIO
J04AM02	RIFAMPICINA+ISONIAZIDA	M05BA06	IBANDRONICO ACIDO
J05AF04	ESTAVUDINA	M05BA07	RISEDRONATO SODIO
J05AF05	LAMIVUDINA	M05BA07	RISEDRONICO ACIDO
J07BB02	VIRUS GRIPE A H3N2 INACTIVADO FRACCIONADO	N02AB03	FENTANILO
L01BA01	METOTREXATO	N02AX02	TRAMADOL HIDROCLORURO
L01BA01	METOTREXATO SODIO	N02AX02	TRAMADOL
L01XE05	SORAFENIB TOSILATO	N02BB02	METAMIZOL MAGNESICO
L02AB01	MEGESTROL ACETATO	N02BB02	METAMIZOL
L02AE03	GOSERELINA ACETATO	N02BE01	PARACETAMOL
L02AE04	TRIPTORELINA	N02CA02	ERGOTAMINA TARTRATO
L02BA01	TAMOXIFENO	N03AA03	PRIMIDONA
L02BB01	FLUTAMIDA	N03AB02	FENITOINA SODICA
L02BB03	BICALUTAMIDA	N03AG01	VALPROATO SODIO
L04AA06	MICOFENOLATO DE MOFETILO	N03AX12	GABAPENTINA
L04AA13	LEFLUNOMIDA	N03AX16	PREGABALINA
L04AD02	TACROLIMUS	N04AA02	BIPERIDENO HIDROCLORURO
M01AB01	INDOMETACINA	N04BA01	LEVODOPA

(continuación Anexo 11. 3)

N04BA02	CARBIDOPA	N06AB06	SERTRALINA
N04BD01	SELEGILINA HIDROCLORURO	N06AB10	ESCITALOPRAM OXALATO
N05AA01	CLORPROMAZINA HIDROCLORURO	N06AX03	MIANSERINA HIDROCLORURO
N05AA02	LEVOMEPRIMAZINA HIDROCLORURO	N06AX03	MIDAZOLAM
N05AA02	LEVOMEPRIMAZINA MALEATO	N06AX05	TRAZODONA HIDROCLORURO
N05AD01	HALOPERIDOL	N06AX11	MIRTAZAPINA
N05AG02	PIMOZIDA	N06AX12	BUPROPION HIDROCLORURO
N05AH03	OLANZAPINA	N06AX16	VENLAFAXINA HIDROCLORURO
N05AH04	QUINAPRIL	N06AX21	DULOJETINA HIDROCLORURO
N05AH04	QUINAPRIL HIDROCLORURO	N06AX21	DULOJETINA
N05AH04	QUETIAPINA	N06BC01	CAFEINA
N05AH06	CLOTIAPINA	N06BX04	PIDOLATO DEANOL
N05AL01	SULPIRIDA	N06DA02	DOPAMINA
N05AL03	TIAPRIDA HIDROCLORURO	N06DA02	DONEPEZILLO
N05AN	LITIO CARBONATO	N06DA03	RIVASTIGMINA
N05AX08	RISPERIDONA	N06DX01	MEMANTINA HIDROCLORURO
N05BA01	DIAZEPAM	N06DX02	GINKGO BILOBA EXTO
N05BA05	CLORAZEPATO DIPOTASIO	N07AA02	PIRIDOSTIGMINA BROMURO
N05BA06	LORAZEPAM	N07BC02	METADONA
N05BA08	BROMAZEPAM	N07CA01	BETAHISTINA DIHIDROCLORURO
N05BA10	KETAZOLAM	R01AD05	BUDESONIDA
N05BA12	ALPRAZOLAM	R01AD09	MOMETASONA FUROATO
N05BB01	HIDROXIZINA DIHIDROCLORURO	R01BA02	PSEUDOEFEDRINA HIDROCLORURO
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	R02AA03	ALCOHOL BENCILICO
N05CD06	LORMETAZEPAM	R03AC02	SALBUTAMOL
N05CD09	BROTIZOLAM	R03AC02	SALBUTAMOL SULFATO
N05CD11	LOPRAZOLAM MESILATO	R03AC03	TERBUTALINA SULFATO
N05CF02	ZOLPIDEM HEMIHDRATO	R03AC12	SALMETEROL HIDROXINAFTOATO
N05CF02	ZOLPIDEM	R03AC13	FORMOTEROL FUMARATO
N05CM02	CLOMETIAZOL	R03AC13	FORMOTEROL FUMARATO DIHDRATO
N05CM09	VALERIANA EXTO BLANDO	R03BA01	BECLOMETASONA DIPROPIONATO
N06AA04	CLOMIPRAMINA HIDROCLORURO	R03BA05	FLUTICASONA PROPIONATO
N06AA09	AMITRIPTILINA HIDROCLORURO	R03BB01	IPRATROPIO BROMURO
N06AA09	AMITRIPTILINA	R03BB04	TIOTROPIO BROMURO
N06AB03	FLUOXETINA HIDROCLORURO	R03DA04	TEOFILINA ANHIDRA
N06AB03	FLUOXETINA	R03DC03	MONTELUKAST SODICO
N06AB04	CITALOPRAM	R05CB01	ACETILCISTEINA
N06AB04	CITALOPRAM HIDROBROMURO	R05DA04	CODEINA FOSFATO
N06AB05	PAROXETINA	R05DA04	CODEINA FOSFATO HEMIHDRATO
N06AB05	PAROXETINA HIDROCLORURO	R06AE07	CETIRIZINA DIHIDROCLORURO
N06AB06	SERTRALINA HIDROCLORURO	R06AX22	EBASTINA

(continuación Anexo 11. 3)

R06AX27	DESLORATADINA	S01EE03	BIMATOPROST
S01EA05	BRIMONIDINA	V03AB20	COBRE SULFATO
S01EC03	DORZOLAMIDA HIDROCLORURO	V03AF03	FOLINATO CALCIO
S01EE01	LATANOPROST		

ANEXO 12. ÍNDICE TEMÁTICO DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

A

acarbosa, 62, 70, 183, 185, 196, 207, 233, 242, 249, 253, 280, 281, 324, 325, 341, 355, 408, 410, 470, 471, 474, 534, 540, 546, 558, 559, 560, 578, 627, 633, 635, 655, 658, 660, 681, 693, 696, 866, 868, 869

B

buformina, 51, 189, 207, 253, 280, 281, 308, 324, 325, 404, 518, 622, 626, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 691, 696

C

clorpropamida, 54, 60, 62, 207, 233, 253, 281, 312, 313, 324, 325, 410, 446, 470, 471, 521, 538, 622, 626, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 691

E

exenatida, 56, 107, 177, 189, 195, 207, 231, 232, 233, 241, 253, 280, 281, 308, 310, 324, 325, 330, 363, 385, 456, 470, 512, 624, 628, 633, 636, 655, 658, 661, 682, 695

G

glibenclamida, 54, 60, 62, 185, 196, 203, 207, 233, 234, 243, 253, 280, 281, 299, 300, 303, 304, 305, 306, 310, 311, 313, 318, 324, 325, 330, 332, 341, 342, 345, 346, 347, 350, 353, 354, 357, 359, 405, 406, 410, 411, 446, 469, 470, 471, 474, 475, 499, 520, 521, 528, 529, 534, 538, 539, 541, 546, 554, 557, 558, 566, 569, 577, 578, 587, 622, 626, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 691, 696, 734, 866, 868, 869

gliclazida, 54, 60, 70, 186, 190, 196, 207, 231, 233, 234, 242, 253, 280, 281, 308, 313, 324, 325, 357, 379, 405, 410, 428, 429, 450, 471, 520, 521, 528, 534, 562, 600, 622, 626, 627, 633, 635, 654, 655, 657, 660, 681, 692, 696

glimepirida, 54, 60, 70, 124, 184, 185, 196, 203, 207, 232, 233, 234, 242, 253, 280, 281, 300, 303, 306, 313, 324, 325, 330, 332, 341, 345, 353, 354, 357, 359, 360, 368, 378, 383, 384, 386, 398, 405, 406, 410, 411, 428, 447, 456, 457, 460, 469, 470, 471, 474, 503, 520, 521, 528, 529, 531, 546, 557, 558,

561, 563, 567, 578, 622, 623, 627, 633, 635, 654, 655, 657, 660, 681, 692, 693, 696, 866, 867, 868, 869

glimepirida+rosiglitazona, 124, 383, 428, 623
glipizida, 54, 196, 207, 233, 234, 243, 253, 281, 308, 312, 313, 325, 350, 410, 470, 471, 622, 627, 633, 635, 654, 657, 660, 680, 692, 696

gliquidona, 54, 185, 207, 233, 234, 253, 281, 324, 325, 410, 460, 471, 568, 622, 627, 633, 635, 654, 657, 660, 680, 692

glsentida, 54, 124, 185, 207, 233, 243, 253, 280, 281, 324, 325, 410, 470, 471, 622, 627, 633, 635, 654, 657, 660, 681, 693

goma guar, 124, 130, 189, 207, 233, 253, 280, 281, 330, 361, 410, 448, 497, 499, 624, 628, 633, 636, 655, 658, 661, 682, 694, 873

I

insulina aspart, 19, 28, 30, 48, 49, 107, 176, 182, 194, 200, 202, 239, 244, 248, 278, 279, 304, 306, 308, 311, 312, 313, 324, 325, 339, 343, 352, 357, 359, 370, 371, 380, 398, 403, 445, 450, 467, 469, 513, 514, 523, 524, 525, 545, 547, 548, 551, 562, 576, 578, 587, 609, 620, 621, 624, 626, 632, 635, 654, 657, 659, 660, 679, 688, 689, 690, 696, 866, 867, 868, 869

insulina aspart+aspart protamina, 194, 239, 244, 306, 311, 312, 313, 324, 359, 370, 398, 445, 450, 467, 469, 513, 514, 547, 548, 562, 578, 869

insulina detemir, 19, 29, 30, 49, 60, 107, 176, 182, 194, 200, 202, 232, 239, 244, 248, 279, 300, 304, 308, 309, 311, 312, 313, 318, 324, 325, 330, 339, 340, 343, 344, 351, 352, 359, 370, 381, 398, 450, 456, 468, 469, 474, 503, 514, 515, 516, 523, 524, 525, 545, 549, 550, 576, 578, 584, 595, 607, 609, 621, 626, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 690, 866, 867, 868, 869

insulina glargina, 19, 49, 107, 176, 182, 194, 200, 202, 239, 244, 248, 278, 279, 300, 302, 306, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 318, 324, 325, 330, 339, 340, 343, 344, 349, 350, 351, 352, 359, 360, 370, 371, 392, 393, 398, 400, 401, 403, 444, 445, 450, 452, 456, 468, 469, 474, 510, 511, 514, 515, 516, 523, 524, 525, 542, 543, 544, 545, 548, 549, 550, 562, 578, 595, 621, 626, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 690, 866, 867, 868, 869

insulina glulisina, 48, 107, 176, 182, 202, 231, 232, 248, 279, 324, 325, 330, 370, 380, 469, 544, 595, 620, 624, 632, 635, 654, 657, 659, 679, 689

Insulina inhalada, 51, 60, 107, 175, 176, 187, 192, 212, 238, 258, 266, 276, 278, 308, 309, 310, 313, 318, 324, 325, 329, 330, 332, 352, 359, 360, 368, 374, 468, 499, 500, 503, 512, 550, 551, 578, 583, 593, 619, 626, 867, 868

insulina isofánica, 107, 181, 193, 200, 202, 233, 239, 244, 248, 278, 279, 308, 309, 311, 313, 324, 325, 339, 343, 344, 352, 359, 360, 367, 369, 398, 430, 457, 461, 469, 473, 474, 475, 514, 525, 526, 550, 621, 625, 626, 632, 635, 654, 657, 659, 660, 679, 689, 690, 696, 866, 867, 868, 869

insulina lispro, 26, 30, 48, 49, 107, 176, 182, 194, 202, 233, 239, 248, 278, 279, 324, 325, 330, 332, 343, 352, 371, 380, 381, 403, 467, 468, 469, 499, 510, 511, 524, 526, 545, 547, 551, 604, 620, 621, 625, 626, 632, 635, 654, 657, 659, 660, 679, 688, 689, 690, 696, 868

insulina lispro protamina, 49, 107, 202, 248, 279, 371, 469, 545, 547, 621, 625, 626, 632, 635, 654, 657, 659, 660, 689, 690

insulina lispro+lispro protamina, 194, 239, 324, 325, 330, 343, 467, 469, 510, 511, 524, 526

insulina regular, 9, 19, 21, 30, 47, 48, 49, 77, 107, 181, 193, 200, 202, 233, 239, 244, 248, 278, 279, 308, 324, 325, 326, 344, 352, 360, 367, 369, 380, 381, 398, 403, 445, 467, 468, 469, 473, 474, 525, 547, 548, 575, 577, 604, 620, 621, 624, 625, 626, 632, 635, 654, 657, 659, 660, 679, 688, 689, 690, 696, 866, 867, 869

insulina regular+isofánica, 181, 193, 200, 278, 308, 324, 325, 352, 398, 445, 469, 473, 525, 547, 548

insulina zinc 70%, 107, 194, 202, 233, 248, 279, 330, 499, 621, 632, 635, 654, 657, 660, 689, 696

insulina zinc 90%, 107, 176, 194, 202, 233, 248, 278, 279, 324, 325, 330, 468, 621, 632, 635, 654, 657, 660, 679, 690

insulina zinc porcina y bovina, 202, 248, 279, 621, 625, 632, 635, 654, 657, 660, 689

M

metformina, 15, 51, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 124, 143, 177, 183, 186, 190, 196, 197, 203, 207, 224, 231, 232, 233, 234, 242, 249, 253, 262, 280, 281, 299, 300, 303, 304, 305, 306, 308, 310, 311, 312, 318, 324, 325, 330, 332, 341, 342, 345, 346, 347, 349, 350, 353, 354, 357, 359, 360, 368, 377, 378, 381, 382, 384, 385, 386, 393, 398, 404, 405, 406, 407,

408, 409, 410, 411, 412, 424, 425, 430, 431, 432, 435, 436, 444, 445, 446, 448, 456, 457, 460, 461, 463, 469, 471, 480, 499, 511, 516, 517, 518, 519, 520, 522, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 535, 536, 537, 538, 540, 542, 543, 544, 554, 555, 556, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 578, 607, 622, 623, 626, 627, 632, 633, 635, 654, 655, 657, 658, 660, 680, 681, 691, 693, 696, 734, 866, 867, 868, 869

migliitol, 31, 56, 70, 183, 185, 207, 233, 243, 253, 280, 281, 318, 325, 353, 355, 360, 410, 460, 471, 558, 576, 578, 584, 627, 633, 636, 655, 658, 660, 681, 693, 694, 696, 866, 867, 869

N

nateglinida, 55, 61, 190, 207, 233, 253, 281, 382, 386, 463, 471, 511, 624, 628, 633, 636, 655, 658, 661, 682, 695

P

pioglitazona, 53, 70, 72, 108, 124, 186, 197, 207, 232, 233, 242, 253, 281, 310, 324, 325, 345, 349, 353, 355, 383, 384, 386, 408, 450, 463, 469, 470, 471, 511, 530, 531, 542, 545, 549, 559, 560, 562, 563, 564, 578, 595, 623, 627, 633, 635, 636, 655, 658, 660, 681, 694, 696, 866, 867, 869

pioglitazona+metformina, 325, 383, 384, 564

R

repaglinida, 55, 61, 70, 72, 124, 196, 207, 233, 242, 249, 253, 280, 281, 312, 313, 324, 325, 332, 349, 350, 355, 359, 382, 393, 408, 410, 448, 450, 460, 461, 463, 469, 470, 471, 541, 542, 544, 562, 565, 568, 595, 624, 628, 633, 636, 655, 658, 661, 682, 694, 696, 867, 868

rosiglitazona, 108, 124, 190, 197, 207, 224, 232, 233, 242, 253, 280, 281, 300, 306, 308, 310, 313, 324, 325, 341, 345, 353, 354, 355, 360, 383, 393, 408, 409, 410, 434, 444, 445, 446, 454, 456, 460, 463, 469, 470, 471, 503, 516, 522, 530, 531, 545, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 568, 578, 583, 595, 596, 623, 627, 633, 635, 636, 654, 655, 657, 658, 660, 681, 693, 694, 696, 866, 867, 868, 869

rosiglitazona+metformina, 124, 310, 313, 324, 325, 353, 383, 410, 446, 454, 456, 471, 578, 623

S

sitagliptina, 56, 70, 108, 186, 190, 197, 207, 231,
232, 233, 242, 253, 280, 281, 304, 308, 324, 325,
330, 332, 353, 355, 409, 428, 456, 470, 471, 512,
564, 565, 578, 623, 627, 628, 633, 635, 636, 655,
658, 660, 681, 682, 694, 867, 869
sitagliptina+metformina, 324, 325, 332, 428, 456,
623

T

tolbutamida, 207, 233, 253, 281, 330, 410, 499, 521,
538, 622, 627, 632, 635, 654, 657, 660, 680, 691,
692

V

vildagliptina, 56, 108, 177, 207, 231, 232, 233, 253,
280, 281, 324, 325, 330, 384, 385, 456, 470, 471,
499, 623, 627, 628, 633, 635, 636, 655, 658, 660,
681, 682, 694